

# Profilaktyka, diagnostyka i leczenie martwicy kości szczęk związanej z lekami

## Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): prevention, diagnosis and treatment

Paulina Bielicka, Paulina Adamska,  
Łukasz Jan Adamski,  
Bożena Soroka-Letkiewicz,  
Anna Starzyńska

Zakład Chirurgii Stomatologicznej Gdańskiego  
Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Martwica kości szczęk związana z lekami (MRONJ) to jednostka chorobowa, która powstaje w wyniku działań niepożądanych leków antyresorpcyjnych lub antyangiogennych. Największy wzrost ryzyka rozwoju MRONJ jest obserwowany wśród pacjentów onkologicznych leczonych dożylnie dużymi dawkami bisfosfonianów przez okres dłuższy niż 2 lata.

Wśród chorych z grup ryzyka należy prowadzić działania profilaktyczne przed i w trakcie leczenia lekami antyresorpcyjnymi oraz antyangiogennymi. Wykonuje się sanację jamy ustnej oraz korektę wszelkich wypełnień i prac protetycznych. W przypadku wystąpienia MRONJ, należy wdrożyć leczenie zachowawcze lub chirurgiczne, w zależności od nasilenia objawów. Celem leczenia chirurgicznego jest usunięcie martwej tkanki oraz odpowiednie zaopatrzenie rany. Leczenie powinno być interdyscyplinarne, aby zwiększyć jakość życia pacjentów.

Celem pracy była analiza doniesień naukowych dotyczących etiologii, diagnostyki i leczenia pacjentów z martwicą kości szczęk oraz współpracy pomiędzy lekarzem dentystą i lekarzem rodzinnym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 4, 173–180

Słowa kluczowe: bisfosfoniany, osteonekroza, MRONJ

### ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is an adverse side effect of bisphosphonates and denosumab intake. Intravenous administration of these drugs in oncological patients at high doses and for more than 2 years increases the risk of MRONJ.

Prevention and minimizing the risk of MRONJ is crucial. It is particularly important to eliminate the potential infection sources in the oral cavity before starting treatment with anti-resorptive and anti-angiogenic drugs and to avoid injuries and infections in the oral cavity. In case of osteonecrosis, depending on the stage, conservative or surgical treatment should be introduced. The aim of surgical treatment is to remove necrotic bone and

### Adres do korespondencji:

Anna Starzyńska  
Zakład Chirurgii Stomatologicznej GUMed  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
e-mail: ast@gumed.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica  
ISSN 1897–3590

”  
**MRONJ manifestuje się jako fragment martwiczej tkanki kostnej w jamie ustnej**

**provide proper healing conditions. Treatment should be interdisciplinary. The patient's quality of life is a priority.**

**The aim of the study was to analyse scientific reports on the aetiology, diagnostics and treatment of patients with osteonecrosis of the jaws and establish cooperation between a dentist and a general practitioner.**

Forum Medycyny Rodzinnej 2020, tom 14, nr 4, 173–180

**Key words: bisphosphonates, osteonecrosis, MRONJ**

### WSTĘP

Martwica kości szczęk związana z lekami (MRONJ, *medication-related osteonecrosis of the jaw*) to jednostka chorobowa manifestująca się jako fragment martwiczej tkanki kostnej w jamie ustnej. Powstaje w wyniku działania niepożądanego leków, tj. bisfosfonianów (BP), inhibitorów angiogenezy i ligandu RANK (denosumab), kortykosteroidów, inhibitorów kinazy tyrozynowej (sunitynib i sorafenib), inhibitorów mTOR (serolimus) oraz humanizowanego przeciwciała monoklonalnego (bewacyzumab) [1–5]. Wyższe ryzyko MRONJ występuje u pacjentów, którzy są w trakcie leczenia wymienionymi lekami przerzutów nowotworowych do kości, osteoporozy, szpiczaka mnogiego, choroby Pageta, otosklerozy, dysplazji włóknistej, pierwotnej niedoczynności przytarczyc lub wrodzonej łamliwości kości (łac. *osteogenesis imperfecta*) [1, 5]. Do innych czynników sprzyjających MRONJ zalicza się: chemioterapię, dializoterapię, cukrzycę, reumatoidalne zapalenie stawów, anemię, otyłość, niskie stężenie wapnia, stosowanie talidomidu, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, otyłość, urazy szczęki lub żuchwy, próchnicę zębów, chorobę przyzębia oraz bezzębną część zębodołową żuchwy lub wyrostek zębodołowy szczęki. Martwica kości szczęk związana z lekami jest znacznie częściej obserwowana u kobiet niż u mężczyzn oraz po 65. rż. [1, 6–8]. Rozległe zabiegi w obrębie wyrostka zębodołowego (mnogie ekstrakcje zębów i alveoloplastyka) mogą się przyczynić do powstania MRONJ.

Bardzo rzadko obserwowana jest martwica samoistna [1].

### PROFILAKTYKA

W celu zmniejszenia ryzyka MRONJ należy przeprowadzić sanację jamy ustnej oraz korektę wszelkich wypełnień i prac protetycznych przed leczeniem lekami antyresorpcyjnymi. Wizyty kontrolne u lekarza dentystry powinny się odbywać co 3–4 miesiące, podczas których należy wykonać higienizację i rutynową kontrolę radiologiczną. Jeśli jest konieczne leczenie chirurgiczne (ekstrakcje, resekcje wierzchołków korzeni zębów, zabiegi chirurgiczne obejmujące tkanki przyzębia oraz wprowadzanie implantów), powinno ono być przeprowadzone w sposób minimalnie inwazyjny i w osłonie antybiotykowej. Pacjent po zabiegu powinien płukać jamę ustną roztworem 0,2-procentowej chlorheksydyny 2 razy dziennie przez 10 dni [1, 7–11].

### ROZPOZNIANIE I OBJAWY MRONJ

Diagnozę MRONJ można postawić u pacjentów, którzy spełniają poniższe warunki:

- w badaniu wewnątrzustnym widoczne jest obnażenie kości, które nie goi się przez 6–8 tygodni,
- chorzy są lub byli leczeni lekami hamującymi angiogenezę,
- pacjenci nie byli poddani radioterapii okolicy głowy i szyi,
- wykluczono u chorych przerzuty do kości w tej okolicy [5, 7].

Do objawów martwicy zalicza się bolesny ubytek błony śluzowej. Często występuje



**Rycina 1.** Obnażenie kości części zębodołowej żuchwy w przebiegu martwicy kości szczęk związana z lekami (MRONJ) (źródło: własne)



**Rycina 2.** Obnażenie kości części zębodołowej żuchwy w przebiegu martwicy kości szczęk związana z lekami (MRONJ) (źródło: własne)



**Rycina 3.** Niegojący się zębodoł po usunięciu zęba 16. w przebiegu martwicy kości szczęk związana z lekami (MRONJ) (źródło: własne)



**Rycina 4.** Obnażenie kości wyrostka zębodołowego szczęki w przebiegu martwicy kości szczęk związana z lekami (MRONJ) (źródło: własne)

obrzęk tkanek miękkich i przetoka (ryc. 1–4). Może dojść do wzrostu ruchomości zębów, ich utraty, pojawienia się objawu Vincenta (dętwienia wargi, gdy zajęty jest trzon żuchwy), uczucia ciężkości i zmiany w odczuwaniu dotyku. Martwica najczęściej występuje w okolicy poekstrakcyjnej lub po zabiegach alweoloplastyki (do 60% przypadków), rzadziej powstaje samoistnie. Przez długi czas miejsce objęte zmianami może pozostawać bezobjawowe [1, 6, 7].

W badaniu histopatologicznym widoczne są fragmenty martwiczej tkanki kostnej z koloniami bakteryjnymi, ale bez obecności komórek zapalnych [8].

N-telopeptyd (NTx, *type-I collagen cross-linked N-telopeptide*) i C-telopeptyd (CTX, *type-I collagen cross-linked C-telopeptide*) są markerami obrotu kostnego uwalnianymi do krwiobiegu podczas procesów przebudowy kości. Metody immunoenzymatyczne służą do

detekcji NTx i CTx. Bisfosfoniany powodują obniżenie ich stężenia w osoczu. Prawidłowe wartości u zdrowych pacjentów mieszczą się w zakresie 300–600 pg/ml. Uznaje się, że stężenie CTx 150–299 pg/ml sugeruje brak lub minimalne ryzyko wystąpienia MRONJ, wartość w zakresie 101–149 pg/ml świadczy o średnim ryzyku, a CTx < 100 pg/ml stwarza wysokie ryzyko wystąpienia martwicy [7, 8].

W badaniach radiologicznych ocenia się obecność tak zwanych martwaków kostnych (łac. *sequestra*). Ponadto analizuje się dokładny zasięg i charakter zmiany, pogrubienie blaszki zbitej, ogniskowe zwapnienia otaczające korzenie zębów, szerokość szpary ozębnej i odczyny okostnowe (ryc. 5) [12].

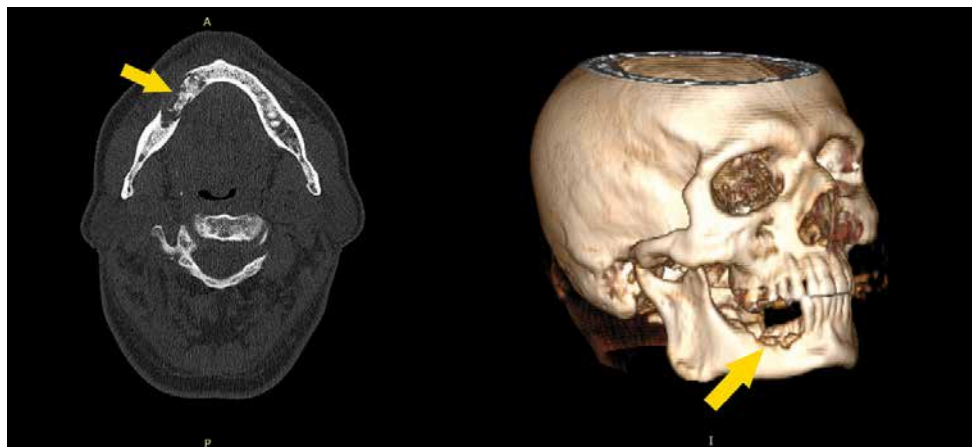
#### LECZENIE

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania zmian (tab. 1). Leczeniem pierwszego rzutu w przypadku martwicy 0, I i II stopnia jest niechirurgiczne. Pacjent powinien

**”  
Martwica najczęściej  
występuje w okolicy  
poekstrakcyjnej  
lub po zabiegach  
alweoloplastyki, rzadziej  
samoistnie**



**Leczenie chirurgiczne  
MRONJ musi być  
przeprowadzone  
w sposób minimalnie  
inwazyjny, zawsze  
w osłonie  
antybiotykowej**



**Rycina 5.** Badanie tomografii komputerowej, przekrój poprzeczny, okno kostne oraz rekonstrukcja pseudotrójwymiarowa — widoczny martwak w obrębie kości części zębodołowej żuchwy po stronie prawej (źródło: własne)

utrzymywać prawidłową higienę jamy ustnej, stosować płukanki z 0,12–0,2-procentowym roztworem chlorheksydyny (3 razy dziennie przez 2–4 miesiące). W przypadku infekcji należy wdrożyć antybiotykoterapię skojarzoną z chemioterapeutycznym oraz leczenie przeciwzapalne. Stosuje się amoksyliny i kwas klawulanowy 500 mg + 125 mg z metronidazolem 250 mg co 8 h przez 2 tygodnie oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. W przypadku konieczności przeprowadzenia leczenia chirurgicznego pacjent powinien zostać przygotowany przez lekarza prowadzącego według protokołu Marxa (tab. 2). Leczenie chirurgiczne MRONJ musi być przeprowadzone w sposób minimalnie inwazyjny, zawsze w osłonie antybiotykowej, oraz uwzględniać konieczność doszczętnego usunięcia zmian martwiczych. Ponadto, wszelkie zabiegi w obrębie kości szczęk (ekstrakcja zęba, zabiegi z zakresu chirurgii wyrostka zębodołowego, chirurgii endodontycznej czy periodontologicznej) powinny być wykonywane pojedynczo, a rany należy zaopatrzyć szwami. Warunkiem wykonania każdego kolejnego zabiegu jest prawidłowe gojenie rany powstałej w przebiegu wcześniejszego leczenia chirurgicznego. Zabiegi chirurgiczne w krótkoterminowej antybiotykoterapii wykonuje się u chorych

leczonych bisfosfonianami, denosumabem lub bewacyzumabem. Pacjent powinien rozpocząć przyjmowanie antybiotyku dobę przed zabiegiem i kontynuować terapię przez trzy kolejne doby. Antybiotykoterapię długoterminową (do 14 dni) stosuje się w przypadku chorych leczonych kwasem zoledronowym, przyjmujących bisfosfoniany dożylnie, przez okres co najmniej 3 lat, lub u których wystąpiło wcześniejsze zapalenie lub martwica kości. Lekami pierwszego wyboru są amoksycylina z kwasem klawulanowym u dorosłych w dawce 1000 mg (875 mg + 125 mg) co 12 godzin, a u dzieci (45 mg + 6,4 mg)/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych. W przypadku uczulenia na penicyliny stosuje się klindamycynę w dawce 300 mg co 8 godzin u dorosłych, a u dzieci 8–16 mg/kg mc./dobę w 3–4 dawkach podzielonych. Pacjent po zabiegu powinien płukać jamę ustną roztworem 0,2-procentowej chlorheksydyny 2 razy dziennie przez 10 dni [1, 7–16].

Do alternatywnych metod leczenia zaliczane są: teryparatyd, pentoksyfilina, witamina E, ozon, terapia hiperbaryczna, laser, preparaty czynników wzrostu pochodzenia płytkowego, bogatopłytkowe osocze i osocze bogate w czynniki wzrostu oraz rekombinowane ludzkie białka morfogenetyczne kości (rhBMP, *recombinant human bone*

**Tabela 1. Podział i zalecenia American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) dotyczące metod leczenia martwicy kości związanej z lekami**

Stopień	Objawy w obrębie jamy ustnej	Zalecenia
0	Nie dochodzi do przerwania ciągłości błony śluzowej, ale są obecne zmiany w badaniu radiologicznym – utrata kości, zmiana o charakterze beleczkowym, osteosklerotycznym, o mieszanym przejaśnieniu lub zmiana świadcząca o występowaniu martwaka; może dojść do pogrubienia blaszki zbitej  Mogą wystąpić niespecyficzne objawy, takie jak: ból zębów, ból szczęki/żuchwy, rozchwanie zębów, zapalenie zatok lub dysfunkcja neurosensoryczna	Stosowanie leków przeciwbólowych  Stosowanie płukanek w celu kontroli infekcji  Regularne badania kontrolne  Edukacja pacjentów na temat możliwych czynników ryzyka
I	Obecność ubytku błony śluzowej z odsłonięciem kości, ale bez objawów zapalenia i/lub dolegliwości bólowych  W badaniu radiologicznym jest widoczna utrata kości, zmiana o charakterze beleczkowym, osteosklerotycznym, o mieszanym przejaśnieniu lub zmiana świadcząca o występowaniu martwaka; może dojść do pogrubienia blaszki zbitej	Stosowanie roztworów 0,2-procentowej chlorheksydyny do płukania jamy ustnej 3 razy dziennie przez 3–4 tygodnie  Regularne badania kontrolne co 3 miesiące  Edukacja pacjentów na temat możliwych czynników ryzyka
II	Występuje obnażenie tkanki kostnej oraz objawy zapalenia i ból  Może sączyć się ropna wydzielina  W badaniu radiologicznym jest widoczna utrata kości, zmiana o charakterze beleczkowym, osteosklerotycznym, o mieszanym przejaśnieniu lub zmiana świadcząca o występowaniu martwaka; może dojść do pogrubienia blaszki zbitej	Stosowanie leków przeciwbólowych  Stosowanie ogólnoustrojowej antybiotykoterapii  Stosowanie roztworów 0,2-procentowej chlorheksydyny do płukania jamy ustnej 3 razy dziennie przez 2 tygodnie  Higienizacja
III	Występuje obnażenie tkanki kostnej oraz objawy zapalenia i ból  Obecność przetok ropnych z wydzielającą się treścią  Zapalenie rozprzestrzenia się w kierunku dolnej granicy żuchwy, zatoki szczękowej i/lub kości jarzmowej  Mogą wystąpić złamania patologiczne i przetoki zewnątrzustne  W badaniu radiologicznym jest widoczna utrata kości, zmiana o charakterze beleczkowym, osteosklerotycznym, o mieszanym przejaśnieniu lub zmiana świadcząca o występowaniu martwaka; może dojść do pogrubienia blaszki zbitej	Podjęcie zachowawcze i stosowanie antybiotyków oraz środków przeciwbólowych  Stosowanie roztworów 0,2-procentowej chlorheksydyny do płukania jamy ustnej 3 razy dziennie przez 10 dni  Chirurgiczne oczyszczenie rany lub resekcja kości
<b>Ogólne zalecenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>— na wszystkich etapach należy konsultować pacjenta ze specjalistą chirurgii stomatologicznej</li> <li>— większość drobnoustrojów wyizolowanych z martwiczej kości jest wrażliwa na antybiotyki z grupy penicylin; w przypadku alergii należy zastosować klindamycynę, metronidazol lub erytromycynę</li> <li>— zaleca się wykonanie antymykogramu</li> </ul>		

*morphogenetic proteins*) [7, 15, 17–25]. Metody alternatywne w leczeniu MRONJ są stosowane tylko jako wspomagające leczenie podstawowe (zachowawcze i chirurgiczne).

Nie wykazano istotnych korzyści ich działania w monoterapii MRONJ [7, 15].

Teryparatyd jest rekombinowanym ludzkim hormonem przytarczyc [(1,34)-parathormon]

**Tabela 2. Zmodyfikowany protokół według Marxa dotyczący postępowania przed leczeniem chirurgicznym w obrębie jamy ustnej**

Bisfosfoniary stosowane ponad 3 lata	Bisfosfoniary stosowane krócej niż 3 lata oraz brak klinicznych i radiologicznych czynników ryzyka MRONJ	Bisfosfoniary stosowane krócej niż 3 lata oraz jeden lub więcej czynników ryzyka MRONJ
<p>Lekarz prowadzący powinien przerwać leczenie BP 3 miesiące przed zabiegiem chirurgicznym w obrębie jamy ustnej</p> <p>Nie powinno się stosować BP przez 3 miesiące do roku po zabiegu chirurgicznym</p> <p>Stężenie CTx w surowicy bezpośrednio przed zabiegiem powinno wynosić <math>\geq 150</math> pg/ml</p> <p>Pacjent musi wyrazić świadomą zgodę na zabieg</p> <p>Jeśli istnieje taka możliwość, należy zastosować leczenie alternatywne dla BP</p> <p>Profilaktykę antybiotykową należy wdrożyć dobowo przed zabiegiem i kontynuować przez 14 dni</p>	<p>Stężenie CTx powinno wynosić <math>&gt; 150</math> pg/ml</p> <p>Pacjent musi wyrazić świadomą zgodę na zabieg chirurgiczny w obrębie jamy ustnej</p> <p>Należy ustalić plan regularnych wizyt kontrolnych</p> <p>Jeśli istnieje taka możliwość, należy zastosować leczenie alternatywne dla BP</p> <p>Należy wdrożyć profilaktykę krótkoterminową (przyjmowanie antybiotyku powinno zostać rozpoczęte dobowo przed zabiegiem i kontynuowane przez 3 kolejne dni)</p>	<p>Lekarz prowadzący powinien przerwać terapię BP 3 miesiące przed zabiegiem chirurgicznym w obrębie jamy ustnej</p> <p>Jeśli stężenie CTx <math>&lt; 150</math> pg/ml należy odroczyć zabieg i przerwać leczenie BP na minimum 3 kolejne miesiące; po upływie tego czasu należy ponownie oznaczyć stężenie CTx</p> <p>Jeśli stężenie CTx <math>&gt; 150</math> pg/ml — możliwe jest przeprowadzenie zabiegu</p> <p>Przerwa w przyjmowaniu BP po zabiegu powinna wynosić 3 miesiące</p> <p>Profilaktykę antybiotykową należy wdrożyć dobowo przed zabiegiem i kontynuować przez 14 dni</p>

BP — bisfosfoniary; CTx — C-telopeptydy; MRONJ — martwica kości szczęk związana z lekami

wykorzystywanym w leczeniu osteoporozy. Ma działanie anaboliczne. Lek podaje się podskórnie w dawce 20  $\mu$ g przez 4 miesiące. Podczas leczenia teraparatydem pacjent powinien przyjmować wapń w ilości 1000 mg oraz minimum 800 j.m. witaminy D<sub>3</sub> jeden raz dziennie [17, 18].

Rekombinowane ludzkie białka morfogenetyczne kości wpływają na osteogenezę poprzez aktywację osteoblastów i procesów naprawy kości. Leczenie polega na wprowadzaniu do ubytków kostnych kolagenowych korków nasączonych 0,5  $\mu$ g rhBMP [19, 20].

Pentoksyfilina jest lekiem, który powoduje rozszerzenie naczyń włosowatych, zmniejsza lepkość krwi, zwiększa elastyczność erytrocytów, hamuje agregację trombocytów oraz nasila fibrynolizę. Witamina E powoduje działanie antyoksydacyjne oraz zmniejsza uwalnianie wolnych rodników. Stosuje się jednocześnie pentoksyfilinę i tokoferol

w dawkach odpowiednio 400 mg oraz 400 j.m. 2 razy dziennie [15, 20–22].

Ozon działa przeciwbakteryjnie, przeciwgrzybiczo, przeciwwirusowo, zwiększa stężenie hemoglobiny i liczbę krwinek czerwonych. Leczenie polega na usunięciu zmian martwiczych oraz aplikacji ozonu bezpośrednio na ranę. Ozon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 3 minuty (4 cykle) [15, 23, 24].

Leczenie hiperbaryczne polega na wdychaniu czystego tlenu w komorze ciśnieniowej. Wpływa to na oczyszczenie zmian martwiczych, co prowadzi do gojenia kości i błony śluzowej jamy ustnej. Przeprowadza się 40 zabiegów, dwa razy dziennie przez 2 godziny, w warunkach 100-procentowego tlenu oraz pod ciśnieniem 2 atmosfer [15, 25, 26].

Laser biostymulacyjny działa pobudzająco na powstawanie nowych naczyń, antybakteryjnie, łagodzi stany zapalne, zmniejsza ból,

przyspiesza gojenie ran, stymuluje proliferację i różnicowanie komórek kościotwórczych. W efekcie wzrasta liczba i aktywność osteoblastów, a to umożliwia szybszą odbudowę kości. Weber i wsp. [16] proponują schemat leczenia ran poekstrakcyjnych laserem neodymowo-jagowym (długość fali 1065 nm; moc 1,25 W; częstotliwość 15 Hz), stosując przez kolejne 6 dni pięć zabiegów trwających przez 1 minutę [15, 16, 27].

Wykorzystanie osocza bogatego w czynniki wzrostowe stymuluje angiogenezę i aktywność osteoblastów. Wpływa to na przyspieszenie gojenia ran [15, 28].

## WNIOSKI

Leczenie martwicy kości związanej z lekami powinno być interdyscyplinarne, aby zwiększyć jakość życia pacjentów. W przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych chory powinien być przygotowany przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z lekarzem dentystą.

## PIŚMIENNICTWO:

- American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137(8): 1144–1150, doi: [10.14219/jada.archive.2006.0355](https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0355), indexed in Pubmed: [16873332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16873332/).
- Kim DW, Jung YS, Park HS, et al. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(8): e302–e304, doi: [10.1016/j.bjoms.2013.09.008](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.09.008), indexed in Pubmed: [24094895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094895/).
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update and CTX. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10): 1938–1956, doi: [10.1016/j.joms.2014.10.035](https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.10.035), indexed in Pubmed: [25683041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683041/).
- Rosella D, Papi P, Giardino R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016; 6(2): 97–104, doi: [10.4103/2231-0762.178742](https://doi.org/10.4103/2231-0762.178742), indexed in Pubmed: [27114946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114946/).
- Abed HH, Al-Sahafi EN. The role of dental care providers in the management of patients prescribed bisphosphonates: brief clinical guidance. *Gen Dent.* 2018; 66(3): 18–24.
- Morris M, Cruickshank S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: Implications for nurses. *Eur J Oncol Nurs.* 2010; 14(3): 205–210, doi: [10.1016/j.ejon.2009.12.003](https://doi.org/10.1016/j.ejon.2009.12.003), indexed in Pubmed: [20129822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20129822/).
- Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2013; 3(1): 25–30, doi: [10.1016/j.jobcr.2012.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.11.001), indexed in Pubmed: [25737876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737876/).
- Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, et al. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc.* 2007; 73(5): 417–422. indexed in Pubmed: [17555652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17555652/).
- Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing Co Inc. 2007; 9–96.
- Mignogna MD, Sadile G, Leuci S. Drug-related osteonecrosis of the jaws: „Exposure, or not exposure: that is the question”. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(5): 704–705, doi: [10.1016/j.oooo.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.004), indexed in Pubmed: [22668630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22668630/).
- Kaczmarzyk T, Babiuch K, Boltacz-Rzepakowska E, et al. Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego i Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków w zakresie stosowania antybiotyków w stomatologii. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2019.
- Haworth AE, Webb J. Skeletal complications of bisphosphonate use: what the radiologist should know. *Br J Radiol.* 2012; 85(1018): 1333–1342, doi: [10.1259/bjrr/99102700](https://doi.org/10.1259/bjrr/99102700), indexed in Pubmed: [22972971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972971/).
- Otto S, Ristow O, Pache C, et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44(8): 1073–1080, doi: [10.1016/j.jcms.2016.05.018](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.018), indexed in Pubmed: [27263757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27263757/).
- Nonnenmühlen N, Burnic A, Bartella A, et al. Comparison of mucosal and mucoperiosteal wound cover for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw lesions: a retrospective cohort study. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(1): 351–359, doi: [10.1007/s00784-018-2443-9](https://doi.org/10.1007/s00784-018-2443-9), indexed in Pubmed: [29680992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680992/).
- Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10: CD012432, doi: [10.1002/14651858.CD012432.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2), indexed in Pubmed: [28983908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983908/).
- Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(6): 1261–1272, doi: [10.1007/s10103-016-1929-4](https://doi.org/10.1007/s10103-016-1929-4), indexed in Pubmed: [27025860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025860/).
- Kwon YD, Kim DY. Role of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel).* 2016; 4(4), doi: [10.3390/dj4040041](https://doi.org/10.3390/dj4040041), indexed in Pubmed: [29563483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29563483/).
- Jung J, Yoo HY, Kim GT, et al. Short-term teriparatide and recombinant human bone morphogenetic protein-2 for regenerative approach to medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary study. *J Bone Miner Res.* 2017; 32(12): 2445–2452, doi: [10.1002/jbmr.3237](https://doi.org/10.1002/jbmr.3237), indexed in Pubmed: [28815779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28815779/).

19. Gerard DA, Carlson ER, Gotcher JE, et al. Early inhibitory effects of zoledronic acid in tooth extraction sockets in dogs are negated by recombinant human bone morphogenetic protein. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(1): 61–66, doi: [10.1016/j.joms.2013.06.192](https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.06.192), indexed in Pubmed: [23891015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891015/).
20. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, et al. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 110(5): 593–596, doi: [10.1016/j.tripleo.2010.05.067](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.05.067), indexed in Pubmed: [20955948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955948/).
21. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(2): 334–337, doi: [10.1016/j.joms.2013.06.188](https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.06.188), indexed in Pubmed: [23891014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891014/).
22. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, et al. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122(4): 455–459, doi: [10.1016/j.oooo.2016.06.019](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.019), indexed in Pubmed: [27651287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27651287/).
23. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, et al. Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011; 47(3): 185–190, doi: [10.1016/j.oraloncology.2011.01.002](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002), indexed in Pubmed: [21310650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310650/).
24. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone-therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(12): 1741–1747, indexed in Pubmed: [23161050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23161050/).
25. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl): 96–106, doi: [10.1016/j.joms.2008.12.003](https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.003), indexed in Pubmed: [19371820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371820/).
26. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(7): 1573–1583, doi: [10.1016/j.joms.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.04.001), indexed in Pubmed: [22698292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698292/).
27. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18(4): e680–e685, doi: [10.4317/medoral.18812](https://doi.org/10.4317/medoral.18812), indexed in Pubmed: [23524436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23524436/).
28. Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Cranio-maxillofac Surg.* 2016; 44(8): 1067–1072, doi: [10.1016/j.jcms.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.004), indexed in Pubmed: [27318752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318752/).