

Martwica żuchwy związana ze stosowaniem kwasu zoledronowego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Maria Kraj, Ryszard Pogłód, Stanisław Maj, Ewa Mendek-Czajkowska, Katarzyna Owczarska

Ostatnio opisano liczne przypadki martwicy kości szczęk u chorych leczonych bifosfonianami. W pracy przedstawione zostały dwa przypadki szpiczaka plazmocytoowego leczonego kwasem zoledronowym, w których wystąpiła martwica kości żuchwy. Czas trwania leczenia kwasem zoledronowym wyniósł 13 miesięcy, a łączna dawka podanego chorym kwasu zoledronowego wynosiła 72 mg i 144 mg. Usuwanie tkanki martwiczej i antybiotykoterapia dawały jedynie przejściową poprawę w pierwszym okresie leczenia. Nie udało się uzyskać wyleczenia zmian; destrukcja kości postępowała. Klinicyści powinni pamiętać o niebezpieczeństwie wystąpienia martwicy kości szczęk u chorych na szpiczaka plazmocytoowego leczonych przewlekle kwasem zoledronowym. Zaleca się przeprowadzanie dokładnego badania stomatologicznego oraz wyleczenie wykrytych zmian przed rozpoczęciem terapii bifosfonianami.

Słowa kluczowe: martwica kości, bifosfoniany, kwas zoledronowy, szpiczak plazmocytoowy

Bifosfoniany stanowią w chwili obecnej, w połączeniu z chemioterapeutykami przeciwnowotworowymi, standard w leczeniu hiperkalcemii spowodowanej nowotworami złośliwymi oraz w terapii osteolitycznych przerzutów raka piersi i ognisk szpiczaka plazmocytoowego [1, 2]. Ostatnio zaleca się również stosowanie ich w przypadku zmian osteolitycznych współistniejących z guzami litymi. Spowodowało to obserwowany w ostatnich latach gwałtowny wzrost ilości bifosfonianów podawanych chorym leczonym w większości ośrodków onkologicznych. Pamidronat i kwas zoledronowy są zarejestrowane także do leczenia szpiczaka plazmocytoowego z osteolizą, ale są one często podawane poza zaleceniami, również chorym bez zmian kostnych, w tym również w przypadkach tlącej się choroby.

Martwica kości szczęk została ostatnio opisana jako powikłanie stosowania bifosfonianów [3-7]. Ruggiero i wsp. [8] przeprowadzili retrospektywną analizę chorych, którzy w okresie od lutego 2001 do listopada 2003 r. byli leczeni w prowadzonym przez nich ośrodku chirurgii szczękowej z rozpoznaniem nie poddającego się leczeniu *osteomyelitis* i którzy zgłaszali wcześniejszą przewlekłą terapię bifosfonianami. Pozwoliło to zidentyfikować 63 pacjentów, spośród których 56 otrzymywało bifosfoniany dożylnie (34 osoby – pamidronat, 9 osób – kwas zoledronowy, 13 osób – pamidronat i kwas zoledronowy) przez co najmniej rok. Rozpoznanie onkologiczne obejmowały najczęściej takie jednostki chorobowe, jak szpiczak mno-

gi (28 chorych) oraz rak piersi (20 chorych). Rzadziej spotykane w tej grupie nowotwory to: rak prostaty (3 chorych), rak płuca (1 chory), mięsak gładkokomórkowy macicy (1 chora), szpiczak odosobniony poza układem kostnym (1 chory) oraz białaczka (1 chory). Siedem osób z rozpoznaniem osteoporozy leczonych było przewlekle doustnie alendronatem (6 przypadków) lub risedronatem (1 przypadek); wszystkie te osoby miały negatywny wywiad w kierunku choroby nowotworowej i narażenia na chemioterapię. Typowe objawy stanowiły niegojące się zmiany zębodołów po ekstrakcji zębów lub odsłonięte fragmenty kości nie poprawiające się po zachowawczym leczeniu stomatologicznym i antybiotykoterapii. Badania wycinków pobranych z opisywanych zmian nie wykazywały obecności przerzutów. Większość chorych wymagała leczenia chirurgicznego polegającego na usunięciu zmienionych części kości.

W badaniu Singhala i wsp. [9] w grupie 650 chorych ze szpiczakiem objętych opieką w okresie od marca 2001 do sierpnia 2004 stwierdzono 15 przypadków martwicy kości szczęk (2,5%). Wszyscy ci chorzy byli w momencie rozpoznania martwicy kości szczęk leczeni pamidronatem (4 osoby) lub kwasem zoledronowym (11 osób) w standardowych dawkach. Czas trwania terapii bifosfonianami przed rozwinięciem objawów martwicy kości szczęk wynosił od 4 do 75 miesięcy (mediana 50 miesięcy). Głównymi objawami były ból, uczucie dyskomfortu oraz odsłonięcie kości od strony jamy ustnej.

W swojej pracy Thakkar i wsp. [10] opisują 16 przypadków martwicy kości szczęk lub zapalenia ozębnej u chorych leczonych bifosfonianami. Wszyscy chorzy byli leczeni bifosfonianami (kwas zoledronowy – 6 przypad-

ków, pamidronat – 10 przypadków) średnio przez 8 miesięcy (od 4 do 17 miesięcy) przed pojawieniem się objawów ze strony kości szczęk.

Woo i wsp. [11] przytaczają ponad 20 przypadków martwicy kości szczęk u chorych na szpiczaka w ciągu ostatnich 6 miesięcy, podczas gdy we wcześniejszym okresie przypadki takie zdarzały się sporadycznie.

W pracy opublikowanej przez Maerevoeta i wsp. [12] w grupie 194 chorych leczonych kwasem zoledronowym opisano 9 przypadków (4,6%) potwierdzonej histopatologicznie martwicy kości szczęk, które stwierdzono w okresie od grudnia 2003 do lipca 2004 r. (4 chorych ze szpiczakiem i 5 chorych z rakiem piersi). Sześciu chorych (6/9) przed włączeniem kwasu zoledronowego otrzymywało pamidronat (90 mg co 3 lub 4 tygodnie). Mediana trwania terapii pamidronatem wyniosła 39 miesięcy (zakres: 4-58). W przypadku kwasu zoledronowego mediana trwania terapii przed rozwinięciem martwicy kości szczęk wyniosła 18 miesięcy (zakres: 4-22), a mediana dawki skumulowanej 72 mg (zakres: 36-88).

W roku 2004 International Myeloma Foundation przeprowadziła badanie internetowe mające na celu zidentyfikowanie czynników ryzyka martwicy kości szczęk. Spośród 1203 respondentów 904 osoby chorowały na szpiczaka, a 299 na raka piersi. Oceniono zarówno martwicę kości szczęk, jak i inne podejrzane zmiany, włączając w to ubytki kości i ostrogi kostne oraz odsłonięte fragmenty kości. W grupie chorych na szpiczaka stwierdzono 62 przypadki martwicy kości szczęk i 54 przypadki zmian podejrzanych. W grupie chorych na raka piersi liczby te wyniosły, odpowiednio: 13 i 23. W sumie martwica szczęk lub zmiany podejrzane występowały u 152 osób. Stwierdzono, że martwica kości szczęk była znamienne powiązana ze stosowaniem pamidronatu i/lub kwasu zoledronowego. W grupie chorych ze szpiczakiem 71% otrzymywało kwas zoledronowy, a 29% tylko pamidronat. Ryzyko było zależne od czasu i stawało się znamienne po 12 miesiącach leczenia, ulegając potem podwyższeniu do 36 miesiąca. Analizując dane do 36 miesiąca leczenia, częstość występowania martwicy kości żuchwy oceniono na 10% – w grupie chorych leczonych kwasem zoledronowym – i na 4% – w grupie chorych leczonych pamidronatem [13, 14].

Opisy przypadków

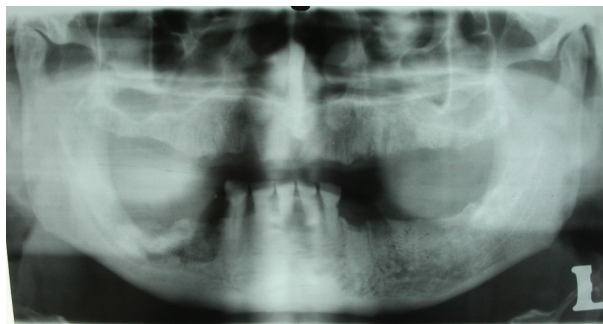
Celem niniejszej pracy jest przedstawienie dwóch przypadków chorych na szpiczaka plazmocytozy, u których wystąpiły komplikacje szczękowe, które mogły być spowodowane podawaniem kwasu zoledronowego – bifosfonianu trzeciej generacji. Powikłania te zwróciły naszą uwagę już wcześniej [3].

Przypadek 1

56-letni mężczyzna z rozpoznaniem w 1998 r. szpiczakiem mnogim. Rozpoznanie postawiono na podstawie zwiększenia odsetka plazmocytozy w szpiku do 56%, obecności uogólnionej osteolizy oraz obecności białka monoklonalnego IgGκ w surowicy. Poza leczeniem skierowanym prze-

ciwko szpiczakowi, początkowo melfalanem, a następnie do chwili obecnej (wrzesień 2005) chemioterapią wg programu VMCP/VBAP, chory otrzymywał również w latach 1999-2000 kwas zoledronowy. Podawany był on regularnie co miesiąc w postaci wlewu dożylnego (8 mg na dawkę). Chory otrzymał w sumie 18 kursów. W roku 2000 został również napromieniony na kręgosłup.

W 1999 r. chory wymagał ekstrakcji większości próchniczco zmienionych zębów i korzeni. Wówczas wyrostki zębodołowe zagoiły się prawidłowo. W kilka miesięcy po dopasowaniu protezy w obrębie dziąseł pojawiła się rana, a odsłonięta kość okresowo kruszyła się. W ciągu następných dwóch lat wyrostek zębodołowy żuchwy pozostawał odsłonięty. Badanie radiologiczne żuchwy wykazało uszkodzenie struktury kości z tendencją sekwestracji uszkodzonej kości (Ryc. 1). Badanie wycinków pobranych ze zmian nie wykazało obecności tkanki nowotworowej. Destrukcja kości postępowała. W roku 2004 pojawiły się zmiany o charakterze osteolitycznym i trzon żuchwy uległ złamaniu (Ryc. 2), oraz wytworzyła się prze-



Ryc. 1. Martwica kości żuchwy u chorego leczonego kwasem zoledronowym w dawce 8 mg comiesięcznie

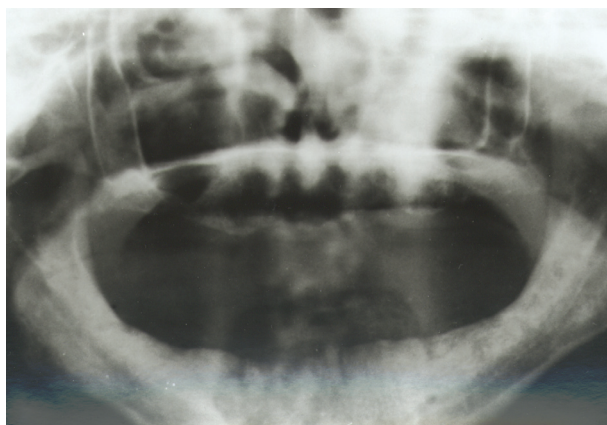


Ryc. 2. Żuchwa chorego leczonego kwasem zoledronowym w dawce 8 mg comiesięcznie – trzy lata później. Widoczne złamanie i pojawienie się ognisk osteolitycznych

toka. Posiewy treści pobieranej ze zmian w obrębie żuchwy w kolejnych odstępach czasu wykazywały obecność różnych drobnoustrojów: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius spp. salivarius*, *Morganella morganii*, *Prevotella intermedia/disiens*, *Prevotella oris buccae*, *Escherichia coli* oraz beztlenowych bakterii Gram(-). Leczenie zmian w obrębie żuchwy objęło celowaną antybiotykoterapię opartą na wynikach posiewów, sekwestrectomie w obrębie wyrostka zębodołowego żuchwy w okolicy zębów 47 i 46 po stronie prawej (październik 2002) oraz w późniejszym okresie, po pojawieniu się zmian osteolitycznych, również napromienianie żuchwy. W chwili obecnej, po zakończeniu terapii kwasem zoledronowym, nie gojące się zmiany w jamie ustnej stanowią nadal istotny problem terapeutyczny.

Przypadek 2

55-letni mężczyzna ze szpiczakiem plazmocytowym. Rozpoznanie zostało postawione na podstawie zwiększenia odsetka plazmocytów w szpiku do 29%, osteolizy w obrębie żeber i kości czaszki oraz obecności białka monoklonalnego typu IgA λ w surowicy. Chemioterapia wg schematu VMCP/VBAP doprowadziła w roku 1999 do remisji choroby. Poza chemioterapią chory w latach 1999-2000 otrzymywał kwas zoledronowy w postaci comiesięcznych wlewów dożylnych w dawce 4 mg, w sumie 18 kursów. W 2000 roku konieczna okazała się ekstrakcja zmienionych próchniczo zębów i wykonanie protezy. Po ponad roku w obrębie wyrostka zębodołowego żuchwy doszło do ubytku tkanek powodującego bolesne odsłonięcie kości. Nie znaleziono ognisk osteolizy w obrębie kości szczęk (Ryc. 3). Opisana zmiana nie poddawała się leczeniu, które obejmowało chirurgiczne usunięcie zmian martwiczych oraz stosowanie licznych antybiotyków dobieranych zgodnie z wynikami posiewów. Zmiana nie uległa zagojeniu przez wiele miesięcy, aż do zgonu chorego. Pacjent zmarł z objawami pancytopenii i sepsy 27 miesięcy po zakończeniu terapii kwasem zoledronowym i 47 miesięcy od momentu postawienia rozpoznania szpiczaka mnogiego.



Ryc. 3. Zmiany w żuchwie chorego leczonego kwasem zoledronowym w dawce 4 mg comiesięcznie

Dyskusja

Bifosfoniany są nie tylko silnymi inhibitorami osteoklastów, ale mają także właściwości anty-angiogenne i cechuje je czas półtrwania sięgający wielu lat. W wyniku hamowania czynności osteoklastów przez bifosfoniany dochodzi do zmniejszenia resorpcji kostnej i do hamowania prawidłowej przemiany kostnej, co w efekcie prowadzi do akumulacji mikrouszkodzeń i zmniejszenia pewnych mechanicznych właściwości kości [16-19]. Żuchwa i szczęka są kośćmi wychwytyjącymi bifosfoniany, jak to uwidacznia scyntygrafia ujawniająca podwyższoną przemianę kostną w wyniku powtarzającego się ruchu żucia.

Rola jaką odgrywają bifosfoniany w powielaniu infekcji jest prawdopodobnie wieloczynnikowa. Może mieć w tym udział zahamowanie angiogenezy jak również ich wpływ zapobiegający usuwaniu resztek tkankowych przez osteoklasty [20-22]. Układ immunologiczny w szpiczaku plazmocytowym jest upośledzony, co także przyczynia się do powstawania środowiska sprzyjającego infekcjom i dalszej destrukcji. Ponadto, w środowisku kwaśnym, takim jak to potencjalnie wynikające z infekcji, bifosfoniany są szybciej uwalniane z hydroksyapatytu kości do otaczającego środowiska i są toksyczne dla znajdujących się tam komórek podścieliska. Bifosfoniany zawierające azot są szybko uwalniane, co może wzmagać odpowiedź zapalną organizmu ze stymulacją IL-1 i IL-6. Im większe natężenie zapalenia tym większe uwalnianie bifosfonianów. W zaburzonym środowisku opisane powyżej błędne koło choroby toczy się bez przerwy [4, 8, 10].

Patogeneza martwicy kości najbardziej odpowiada miejscowej niewydolności naczyń [4-6, 8, 23]. Martwica kości szczęk jest prawdopodobnie wynikiem niezdolności osłabionej i niedokrwionej kości do zaspokojenia zwiększonych potrzeb dla jej odbudowy i przebudowy, potrzeb związanych ze stresem fizjologicznym jakim jest żucie, urazem jatrogennym jakim może być usunięcie zęba, zranienie uzębienia, albo zakażenie zęba, a wszystko to w środowisku narażonym na urazy i obfitującym w bakterie.

Do czynników ryzyka powstawania martwicy kości szczęk, jak już uprzednio wspomniano, można zaliczyć leżącą u podstaw chorobę nowotworową, jednocześnie z bifosfonianami stosowanie innych rodzajów leczenia, w tym radioterapii kości szczęk, chemioterapii, a zwłaszcza leków o właściwościach antyangiogennych, jak: talidomid, bortezomib, kortykosteroidy, a także choroby współistniejące, jak: cukrzyca, koagulopatie, zakażenia, istniejąca wcześniej choroba jamy ustnej, choroby naczyń obwodowych, zespół nadlepkoci.

Leczenie martwicy kości szczęk związanej z bifosfonianami jest bardzo trudne, co można stwierdzić również na podstawie pacjentów obserwowanych w naszym ośrodku. Radykalna resekcja zmienionej kości rzadko jest skuteczna, a nawet może być przeciwwskazana; choroba może postępować pomimo operacji chirurgicznej i odstawienia bifosfonianów [8].

W naszym ośrodku przeprowadziliśmy badanie prospektywne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kłodronatu [24], pamidronatu [25]

i kwasu zoledronowego w leczeniu zmian kostnych u chorych na szpiczaka. W grupie chorych leczonych klodronatem i pamidronatem nie obserwowaliśmy martwicy kości żuchwy. W toku badania podawaliśmy pamidronat dożylnie w dawce 60 mg na miesiąc (jednorazowo), a nie w dawce 90 mg, jak miało to miejsce w toku badań prowadzonych przez innych autorów, którzy opisują przypadki martwicy kości szczęk po pamidronacie [9, 10, 12]. Natomiast w grupie 6 chorych leczonych kwasem zoledronowym zaobserwowaliśmy dwa przypadki martwicy kości szczęk [3]. Z doniesień w literaturze wynika, że martwica kości szczęk występuje najczęściej u chorych leczonych kwasem zoledronowym [7, 9, 12, 14].

Na koniec warto podkreślić, że klinicyści powinni liczyć się z możliwością odrzucania implantów lub opóźnionego gojenia się ran u chorych otrzymujących dożylnie bifosfoniany z powodu choroby nowotworowej. Opisano już bowiem niepowodzenia implantów zębowych przypisywane doustnej terapii bifosfonianowej u osób z osteoporozą [26, 27].

Wnioski

Przyjmowanie bifosfonianów może powodować objawy niepożądane ze strony kości szczęk lub problemy stomatologiczne. Powikłania te mogą objawiać się w postaci bólu, martwicy kości i upośledzonego gojenia, a częstość ich występowania wzrasta wprost proporcjonalnie do czasu trwania terapii bifosfonianami. Ponadto komplikacje te występują częściej u chorych leczonych silniejszymi bifosfonianami, takimi jak kwas zoledronowy. Ryzyko powikłań zwiększa się także przy współistnieniu rozległych zabiegów stomatologicznych i u chorych nie przestrzegających higieny jamy ustnej. Wczesne rozpoznanie może zapobiec lub zmniejszyć chorobowość spowodowaną zmianami destrukcyjnymi w obrębie kości szczęk. Przed wdrożeniem leczenia bifosfonianami u pacjenta należy każdorazowo przeprowadzić badanie stomatologiczne oraz sanację jamy ustnej. Po rozpoczęciu terapii bifosfonianami ekstrakcje zębów, wprowadzanie implantów i inne interwencje stomatologiczne muszą być wykonywane bardzo ostrożnie. Powinno się unikać rozległych zabiegów chirurgicznych. Zaleca się zaprzestanie podawania bifosfonianów na co najmniej 3 miesiące przed jakimkolwiek inwazyjnymi procedurami stomatologicznymi, co pozwala na przywrócenie czynności osteoklastów, eliminowanie zbędnych mas tkankowych oraz ograniczenie warunków sprzyjających rozwojowi drobnoustrojów. W przypadku chorych na szpiczaka mnogiego leczonych bifosfonianami, którzy zgłaszają dyskomfort ze strony uzębienia lub kości szczęk, konieczne jest przeprowadzenie wnikliwych badań (ze zdjęciami radiologicznymi kośćca szczęk włącznie w razie zmian miejscowych) w celu wykluczenia etiologii zapalnej. Jeśli u chorego przyjmującego bifosfoniany wywiąże się zakażenie, uzasadnione jest odstawienie bifosfonianów do momentu opanowania infekcji. U chorych, u których rozwinęła się martwica kości szczęk, należy nie tylko odstawić bifosfoniany, ale również zapobiegać działaniu jakichkolwiek czynników współistnieją-

cych lub wzmagających proces martwicy. Jeśli tylko jest to możliwe, należy zaprzestać podawania sterydów, takich jak prednison lub deksametazon, a przynajmniej zmniejszyć ich dawki. Nie powinno się tych chorych napromieniać na obszar głowy i szyi. Należy bardzo starannie rozważyć wskazania do terapii bifosfonianami i unikać stosowania ich w przypadkach dyskrazji komórek plazmatycznych, gdzie skuteczność bifosfonianów nie została potwierdzona (np. w tłącej się postaci szpiczaka plazmacytowego). Należy również pamiętać, że wraz z wydłużaniem się procesu leczenia wpływ bifosfonianów na zmiany kostne staje się coraz mniej znaczący [25, 28].

Prof. dr hab. med. Maria Kraj
Klinika Hematologii
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Chocimska 5
00-957 Warszawa
e-mail: mkraj@ihit.waw.pl

Piśmiennictwo

- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA i wsp. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3719-36.
- Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR i wsp. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1378-91.
- Kraj M, Poglód R, Maj S i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate in the treatment of myeloma bone disease. *Acta Haemat Pol* 2004; 35: 227-41.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-8.
- Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253-4.
- Tarasoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws; risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-9.
- Vannucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005; 128: 738.
- Ruggiero SL, Mehrota B, Rosenberg TJ i wsp. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
- Singhal S, Kut V, Tariman J i wsp. Pamidronate and zoledronate-associated osteonecrosis in myeloma is an increasing and under-recognized problem. *Haematologica* 2005; 90 suppl 1: 191.
- Thakkar SG, Isada C, Smith J i wsp. Bisphosphonate therapy and increased incidence of mandibular/maxillary osteomyelitis. *Haematologica* 2005; 90 suppl 1: 191-2.
- Woo S-B, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: (1) 100. www.NEJM.ORG July 7, 2005.
- Maerevoet M, Martin CH, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: (1) 100-1. www.NEJM.ORG July 7, 2005.
- Durie BGM, Katz M, McCoy J, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws in myeloma: time dependent correlation with aredia® and zometa® use. *Blood* 2004; 104: 216a (abstract #756).
- Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: (1) 99. www.NEJM.ORG July 7, 2005.
- Kraj M. Bone disease and bisphosphonates in multiple myeloma. *Nowotwory J Oncol* 2001; 51: 151-156.
- Fromiguet O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 539-46.

17. Mashiba T, Hirano T, Turner CH i wsp. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2001; 5: 613.
18. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS. i wsp. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-301.
19. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL i wsp. Bisphosphonate induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457.
20. Fournier P, Boissier S, Filleur S i wsp. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538-44.
21. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G i wsp. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1080.
22. Wood J, Bonjean K, Ruetz S i wsp. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055-61.
23. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y i wsp. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
24. Kraj M, Poglód R, Sokółowska U, Maj S. Long-term clodronate treatment reduces skeletal morbidity but does not prolong survival of multiple myeloma patients. *Acta Haemat Pol* 1999; 30: 399-407.
25. Kraj M, Poglód R, Maj S, Pawlikowski J. The effects of 8-year pamidronate treatment on skeletal morbidity in patients with advanced multiple myeloma. *Nowotwory J Oncol* 2004; 54: 570-7.
26. Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18: 218-23.
27. Starck W, Epker B. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 74-8.
28. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1897-9.

Otrzymano: 16 listopada 2006 r.

Przyjęto do druku: 15 grudnia 2005 r.