

Bifosfoniany wykazują duże powinowactwo do wapnia. Ulegają absorpcji na kryształach hydroksyapatytu i są trwale wbudowywane w strukturę kości. Martwica szczęk jest coraz częściej rozpoznawanym powikłaniem u osób leczonych długoterminowo bifosfonianami. Ostatnio opisano przypadki martwicy kości szczęk u leczonych tymi lekami. Celem pracy była ocena czynników ryzyka, obrazu klinicznego oraz wytyczne odnośnie do zapobiegania, rozpoznawania i leczenia martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bifosfonianów. Należy pamiętać o niebezpieczeństwie wystąpienia martwicy kości szczęk u osób leczonych przewlekłe. Zaleca się przeprowadzenie dokładnego badania stomatologicznego oraz wyleczenie wykrytych zmian patologicznych w jamie ustnej przed rozpoczęciem terapii bifosfonianami.

**Słowa kluczowe:** bifosfoniany, martwica kości szczęk, profilaktyka, leczenie.

## Bifosfoniany a ryzyko martwicy kości szczęk

*Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws*

Anna Szyszkowska<sup>1</sup>, Marta Puławska<sup>1</sup>, Bożenna Karczmarek-Borowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Chirurgii Stomatologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej w Lublinie

### Wstęp

Bifosfoniany znalazły zastosowanie w leczeniu stanów charakteryzujących się nadmierną resorpcją kości.

Mimo doniesień o skutkach ubocznych stosowania bifosfonianów, łącznie z ostrą niewydolnością nerek po podaniu dożylnym lub toksycznością żołądkowo-jelitową (zapalenie błony śluzowej przełyku po stosowaniu doustnym), leki te są na ogół dobrze tolerowane. Początkowo bifosfoniany wydawały się mało prawdopodobnym sprawcą poważnych powikłań i stosowano pamidronian i zoledronian u ponad 2,5 mln pacjentów na całym świecie w celu poprawy struktury i mineralizacji kości [1].

Ostatnio opisano wiele przypadków osteonekrozy szczęk, która występowała po leczeniu bifosfonianami. To rzadko spotykane zaburzenie nie było raportowane przed 2003 r. Dotychczas nie jest jasne, czy ten związek jest oparty na zbiegu okoliczności, czy może istnieje prawdziwa przyczynowa zależność.

### Budowa chemiczna bifosfonianów

Cechą charakterystyczną w budowie strukturalnej bifosfonianów jest obecność 2 wiązań fosfonianowych przy jednym atomie węgla, warunkujących oporność na degradację. W strukturze chemicznej w miejsce atomu tlenu występującego w pirofosforanach (P-O-P) wbudowany jest atom węgla (P-C-P). Łańcuch boczny R<sub>1</sub> cząsteczki jest czynnikiem decydującym o powinowactwie do minerału kostnego, dodatkowo zwiększonym przez obecność grupy hydroksylowej. Łańcuch boczny R<sub>2</sub> decyduje o sile antyresorpcyjnej leku. Bifosfoniany – zależnie od budowy chemicznej i obecności w ich strukturze różnych grup chemicznych – wykazują zróżnicowaną siłę działania, a także natężenie objawów niepożądanych. Proste bifosfoniany, przypominające strukturą nieorganiczny pirofosforan (etidronian, klodronian i tiludronian), mogą być wbudowywane w nieulegające hydrolizie analogi ATP, które następnie są śródkomórkowo akumulowane w osteoklastach. Bifosfoniany mające resztę aminową lub azot (alendronian, ibandronian, pamidronian, rizedronian, zoledronian) oddziałują na szlak przemian metabolicznych, blokując przekształcenie się mewalonianu w cholesterol i cechują się silniejszym działaniem [2, 3].

### Mechanizm działania

Bifosfoniany wykazują duże powinowactwo do wapnia. Ulegają one absorpcji na kryształach hydroksyapatytu i są trwale wbudowywane w strukturę kości, łącząc się z jej zmineralizowaną powierzchnią [4]. Działają na wielu etapach resorpcji kostnej, hamując zarówno dojrzewanie prekursorów osteoklastów, jak i rekrutację osteoklastów oraz aktywność dojrzałych osteoklastów, uczynniając ich apoptozę [2, 3, 5]. Zaobserwowano ich wpływ na metabolizm wewnątrzkomórkowy osteoklastów (blokowanie kinazy ty-

Bisphosphonates show a high affinity to calcium. They are absorbed by the hydroxyapatites and permanently built into bone structure. More and more frequently a diagnosed complication in patients treated protractedly with bisphosphonates is osteonecrosis of the jaws. A number of cases concerning patients who have suffered from jaw osteonecrosis after receiving bisphosphonate therapy have recently been published. The purpose of these documents is to assess risk factors and clinical picture as well as provide guidelines on prevention, recognition and treatment of jaw osteonecrosis after taking bisphosphonates. It is of great importance to take into account the risk of jaw osteonecrosis occurrence in patients with a long-standing treatment with bisphosphonates. It is recommended to make a thorough dental examination and a complete heal of pathologies founded in the oral cavity before starting bisphosphonate therapy.

**Key words:** bisphosphonates, jaws osteonecrosis, prophylaxis, treatment.

rozyny, zmiany cytoszkieletu osteoklastów, blokowanie funkcji pompy protonowej). Niektóre bifosfoniany hamują metabolizm białek wiążących GTP (guanozyno-5'-trifosforan) przez zaburzenie cyklu metabolicznego kwasu mewalonowego. Bierze się również pod uwagę pośredni efekt ich działania za pośrednictwem osteoblastów, przez indukcję syntezy inhibitora rekrutacji osteoklastów [6]. Niektóre z bifosfonianów mogą bezpośrednio pobudzać kościotworzenie [2, 3, 5]. Sumarycznym efektem ich działania bifosfonianów jest zmniejszenie obrotu kostnego, powierzchni resorpcyjnej kości i głębokości zatok erozyjnych, a w przypadku ciągłego podawania etidronianu także zahamowanie procesu mineralizacji. Zaburzeń mineralizacji nie obserwuje się w przypadku podawania bifosfonianów nowej generacji – aminobifosfonianów. Zahamowanie resorpcji powoduje przesunięcie równowagi w obrocie kostnym na korzyść kościotworzenia i w następstwie dodatni bilans w procesach metabolizmu kostnego [2, 3]. W ciągu 1–3 mies. bifosfoniany doprowadzają wartości resorpcji kostnej do poziomu obserwowanego u kobiet przed menopauzą. Obrót kostny utrzymuje się następnie przez kilka lat na stałym poziomie. Największe przyrosty masy kostnej występują w ciągu pierwszych 2 lat leczenia osteoporozy i dotyczą kręgosłupa oraz kości miednicy [6].

### Wskazania do stosowania bifosfonianów

Bifosfoniany są najsilniejszymi inhibitorami resorpcji kostnej. Znajdują zastosowanie w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, osteoporozy posteroideowej, osteoporozy u mężczyzn. Stosowane są także w leczeniu choroby Pageta, szpiczaka plazmocytozowego, przerzutów nowotworowych do kości z przewagą procesów osteolitycznych, hiperkalcemii nowotworowej (stężenie wapnia w surowicy z uwzględnieniem wapnia związanego z albuminami  $\geq 12$  mg/dl lub  $\geq 3$  mmol/l) [4, 5].

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania bifosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów, ponieważ mogą wywołać efekt addycyjny, w wyniku czego zmniejszone stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się przez dłuższy czas. Terapia bifosfonianami drogą dożylną może powodować zmiany wskaźników laboratoryjnych. Często występuje wzrost stężenia kreatyniny i mocznika we krwi, hipofosfatemia, hipokalcemia, rzadziej hipomagnezemia, hipokaliemia, hipernatremia. Zmiany stężenia jonów w surowicy są szczególnie istotne u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, które przyjmują leki o działaniu zależnym od równowagi elektrolitowej ustroju (szczególne ryzyko w przypadku hipokalcemii). Bifosfoniany często kojarzone są z chemioterapią przeciwnowotworową, a więc z lekami z grupy antybiotyków antracyklinowych. W przypadku hipokalcemii kardiotoksyczny wpływ antracyklin jest nasilony [7].

Zaburzenie równowagi i zwiększenie aktywności osteoklastów lub osteoblastów w przebiegu nowotworu dokonuje się za pośrednictwem czynników wydzielanych przez komórki nowotworowe, do których zaliczane są białko parathormonopodobne (ang. *parathormon-related protein* – PTHrP), transformujący czynnik wzrostu  $\alpha$  (ang. *transforming growth factor  $\alpha$*  – TGF- $\alpha$ ), interleukina 1, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor* – TNF) i inne [8, 9]. Obecnie wykorzystanie bifosfonianów w leczeniu chorych z przerzutami nowotworowymi do kości obejmuje ich stosowanie w zapobieganiu powstawania niekorzystnych zdarzeń kostnych, zmniejszeniu dolegliwości bólowych oraz do poprawy jakości życia [10]. Wyniki kilku badań z randomizacją potwierdziły skuteczność bifosfonianów (kłodronianu i pamidronianu) w leczeniu przerzutów do kości u chorych na raka piersi i szpiczaka plazmocytozowego [10]. Ostatnie badania dotyczące zastosowania kwasu zoledronowego potwierdziły wartość stosowania tego leku u chorych na raka gruczołu krokowego. Ibandronian jest nowym lekiem z grupy bifosfonianów o skuteczności potwierdzonej u pacjentów z przerzutami raka piersi do kości [10].

## Objawy uboczne – martwica kości szczęk

Leczenie bifosfonianami jest na ogół dobrze tolerowane, niekiedy jednak mogą wystąpić objawy niepożądane w postaci hipokalcemii, nefrotoksyczności i martwicy kości szczęk. Do niedawna zmiany martwicze w kościach szczęk opisywane były jedynie u chorych na nowotwory złośliwe, otrzymujących dożylnie zoledronian lub pamidronian z powodu zmian przerzutowych do kości. Opisano także kilkanaście przypadków martwicy kości szczęk po leczeniu doustnym z powodu osteoporozy [11].

Bifosfoniany są nie tylko silnymi inhibitorami osteoklastów, ale mają także właściwości antyangiogenne. W wyniku hamowania czynności osteoklastów przez bifosfoniany dochodzi do zmniejszenia resorpcji kostnej i do hamowania prawidłowej przemiany kostnej, prowadząc w efekcie do akumulacji mikrouszkodzeń kości [12]. Generalnie szczęka i żuchwa są kośćmi wychwytyjącymi bifosfoniany, jak to obrazuje scyntygrafia ujawniająca podwyższoną przemianę kostną w wyniku powtarzającego się ruchu żucia. Występowanie zmian martwiczych w żuchwie tłumaczy się znacznie szybszą przemianą kostną w żuchwie w porównaniu z innymi kośćmi. Wynika to z jej większej aktywności metabolicznej w porównaniu z pozostałym szkieletem. Prawdopodobieństwo wystąpienia martwicy kości szczęk może być związane z ciągłym naciskiem na kość, zwłaszcza podczas jedzenia, zmianami zapalnymi okołozębowymi oraz po stomatologicznych interwencjach chirurgicznych [13, 14]. Zwiększona aktywność kości żuchwy i aktywność antyresorpcyjna bifosfonianów może tłumaczyć obecność osteonekrozy, zwłaszcza w żuchwie. Zmniejszenie resorpcji tkanki kostnej może być przyczyną powiększania się obszaru martwiczej, nieresorbowanej tkanki [15, 16].

Rola, jaką odgrywają bifosfoniany w rozwoju infekcji, jest prawdopodobnie wieloczynnikowa. Może mieć w tym udział zahamowanie angiogenezy, jak również ich wpływ zapobiegający usuwaniu resztek tkankowych przez osteoklasty. Układ immunologiczny w szpiczaku plazmocytowym jest upośledzony, co także przyczynia się do powstania środowiska sprzyjającego infekcjom. W środowisku kwaśnym, potencjalnie wynikającym 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 wzmacniać odpowiedź zapalną organizmu ze stymulacją IL-1 i IL-6. Im większe natężenie zapalenia, tym

większe uwalnianie bifosfonianów. Ten ciągły cykl pobudza niestabilne środowisko miejscowe [17–19]. Kliniczne ujawnienie się osteonekrozy jest prawdopodobnie wynikiem niedolności osłabionej i niedokrwionej kości do sprostania zwiększonym potrzebom do jej odbudowy i przebudowy, stresem fizjologicznym związanym z żuciem, a także inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi w jamie ustnej obfitującej w bakterie i narażonej na urazy [17].

Wczesne objawy martwicy kości szczęk powodują uczucie palenia, mrowienia i miejscowy ból. Pierwszym objawem martwicy kości jest bolesne lub niebolesne odstąpienie kości żuchwy lub szczęki. Martwica kości po leczeniu bifosfonianami może występować w szczęce, w przeciwieństwie do osteoradionekrozy (popromiennej martwicy kości), która dotyczy wyłącznie żuchwy. Zaobserwowano, że 1/5 przypadków występuje samoistnie, bez zabiegu stomatologicznego [11]. W miejscu dotkniętym martwicą pojawia się sączący wysięk lub odstąpienie kości wokół zębodołów, często w okolicy uprzednich ekstrakcji zębów. Jako objaw miejscowy może pojawić się owrzodzenie, zapalenie błony śluzowej i przyzębia, patologiczna ruchomość zębów, upośledzone gojenie się dziąseł, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, drętwienie lub uczucie ciężaru w szczękach. Uszkodzenie martwicze może również przybrać postać bolesnych ubytków kości. W późniejszym okresie może wystąpić miejscowy obrzęk, przetoki z wydzieliną ropną, a nawet patologiczne złamanie kości. Dotknięty uszkodzeniem obszar wokół martwiczej tkanki kostnej goi się trudno [13, 14, 17]. Rozległość zmian martwiczych może być różna. W tab. 1. przedstawiono stopnie uszkodzenia i ocenę wielkości zmian martwiczych kości szczęk.

W badaniu radiologicznym stwierdza się niszczenie utkania kostnego, z tendencją do oddzielania się zniszczonej kości w postaci martwaków. Biopsja tych zmian nie wykazuje cech przerzutów nowotworowych. Badanie bakteriologiczne wymazów ze zmian może wykazywać w różnych okresach choroby zmienną obecność kolonii *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus salivarius*, *Morganella morgani*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella oris*, *Echerichia coli*, beztle nowej pateczki Gram-ujemnej [13, 14, 17].

## Czynniki ryzyka

Osteonekroza pojawia się najczęściej po długotrwałym stosowaniu bifosfonianów. Może jednak wystąpić wcześniej w przypadku obecności czynników predysponujących, takich jak zabieg w obrębie jamy ustnej, np. ekstrakcja zęba lub stan zapalny, a także nieprzestrzeganie higieny jamy ustnej [11].

Do czynników ryzyka powstawania martwicy kości szczęk można zaliczyć leżącą u podstaw chorobę nowotworową oraz stosowanie innych rodzajów leczenia jednocześnie z bifosfonianami, w tym radioterapię kości szczęk lub chemioterapię. Dotyczy to szczególnie leków o właściwościach antyangiogennych (talidomidu, bortezomibu, kortykosteroidów). Ryzyko wzrasta również w przypadku współistnienia cukrzycy, koagulopatii, zakażeń, istniejących wcześniej chorób jamy ustnej, chorób naczyń obwodowych i zespołu nadmiernej lepkości krwi [21].

**Tabela 1.** Ocena kliniczna uszkodzeń martwiczych kości szczęk [20]  
**Table 1.** Osteonecrosis of the jaw: lesion size staging [20]

Stopień	Rozmiar, średnica
1A	pojedyncze uszkodzenie <0,5 cm
1B	mnogie uszkodzenia większe <0,5 cm
2A	pojedyncze uszkodzenie 0,5–0,99 cm
2B	mnogie uszkodzenia większe 0,5–0,99 cm
3A	pojedyncze uszkodzenie 1–2 cm
3B	mnogie uszkodzenia większe 1–2 cm
4A	pojedyncze uszkodzenie >2 cm
4B	mnogie uszkodzenia większe >2 cm

## Leczenie martwicy kości

Martwica kości szczęk to obszar odstępniętej kości w okolicy szczękowo-twarzowej, widoczny w badaniu klinicznym i/lub na zdjęciach radiologicznych, obserwowany w powiązaniu z zabiegiem dentystrycznym lub pojawiający się samoistnie, bez oznak gojenia po 6 tyg. leczenia i opieki stomatologicznej [20].

Leczenie martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bifosfonianów jest bardzo trudne. Radykalna resekcja zmienionej kości rzadko jest skuteczna i ma ograniczone zastosowanie, a w niektórych przypadkach może być przeciwwskazana. Choroba może postępować mimo leczenia chirurgicznego i odstawienia bifosfonianów [21]. Przy planowaniu dalszego leczenia należy uwzględnić stopień zaawansowania i przebieg choroby zasadniczej, rokowanie, rozległość zmiany chorobowej, występowanie lub brak bólu kości oraz obecność lub brak zakażenia. Gdy uda się zahamować resorpcję kości, zmniejszenie dawek bifosfonianów może przynieść jedynie niewielką korzyść, szczególnie u pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu bifosfonianami. Zalecane leczenie martwicy kości szczęk ogranicza się do stosowania antybiotyków, płukanek przeciwbakteryjnych i delikatnego oczyszczania zmienionego patologicznie obszaru kości [20]. Wskazaniem do leczenia szpitalnego pacjenta jest obecność martwaka kości szczęk [22]. W jednym opisanym przypadku doszło do konieczności prawie całkowitego usunięcia kości szczęki [23].

## Profilaktyka stomatologiczna

Przed włączeniem leczenia bifosfonianami należy każdorazowo przeprowadzić badanie stomatologiczne oraz sanację jamy ustnej. Stomatolodzy powinni starannie usuwać wszelkie ogniska zakażenia w obrębie jamy ustnej przed lub w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia stosowania bifosfonianów. W trakcie terapii należy zaniechać ekstrakcji zębów, wprowadzania implantów, a inne interwencje stomatologiczne należy przeprowadzać bardzo ostrożnie. Powinno się unikać rozległych zabiegów chirurgicznych [8]. W przypadkach, kiedy wystąpiła martwica kości szczęk podczas leczenia bifosfonianami, ewentualny zabieg stomatologiczny może pogorszyć stan miejscowy [13, 14].

Profilaktycznie zaleca się zaprzestanie podawania bifosfonianów na przynajmniej 3 mies. przed jakimikolwiek inwazyjnymi procedurami stomatologicznymi, co pozwala na przywrócenie czynności osteoklastów oraz ograniczenie warunków sprzyjających rozwojowi drobnoustrojów [8, 13, 14]. Nie jest jasne, czy należy zalecać odstawienie bifosfonianów przed planowaną ekstrakcją zęba. Wydaje się to mało uzasadnione, ze względu na powolne uwalnianie bifosfonianu z kości, czego konsekwencją jest to, że końcowy czas półtrwania leku w organizmie wynosi nawet ok. 10 lat [2, 24]. W każdym przypadku należy dokonać oceny stanu klinicznego pacjenta i rozważyć stosunek ryzyka do korzyści. Jeżeli jest to możliwe, należy dążyć do leczenia zachowawczego zębów, a nie ich usuwania u chorych przyjmujących bifosfoniany [15, 16].

Ważne jest, aby przed planowanymi zabiegami ekstrakcji zębów lekarze stomatolodzy w wywiadzie uwzględniali pytanie o ewentualną terapię bifosfonianami. Należy pamiętać o możliwościach działania niepożądanego bifosfonianów i za-

lecać pacjentom sanację uzębienia przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia bifosfonianem oraz utrzymywanie właściwej higieny jamy ustnej. Profilaktyka stomatologiczna jest konieczna, ponieważ występowanie martwicy kości szczęk często wiąże się z przeprowadzonym zabiegiem z zakresu chirurgii szczękowej, np. ekstrakcją zęba [25].

U osób leczonych bifosfonianami planowane zabiegi stomatologiczne, ze szczególnym uwzględnieniem zabiegów chirurgicznych, należy wykonywać po uprzednim przygotowaniu z zastosowaniem profilaktycznej antybiotykoterapii [23]. Stomatolodzy powinni być świadomi możliwości niepowodzenia osteointegracji implantów zębowych i opóźnionego gojenia po zabiegu, szczególnie u chorych otrzymujących bifosfoniany dożylnie. Opisano bowiem nieudane zabiegi implantologiczne zębów po doustnej terapii bifosfonianowej u chorych na osteoporozę [26].

U chorych, u których wystąpiła martwica kości szczęk, nie tylko bifosfoniany, ale także inne potencjalne czynniki ryzyka powinny zostać wyeliminowane. Należy odstawić kortykosteroidy, ewentualnie podawać je w zredukowanej dawce. Nie zaleca się również napromieniania kości twarzoczaszki [17].

## Podsumowanie

Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęk podczas długotrwałego leczenia bifosfonianami potwierdzono w wielu doniesieniach [27, 28]. Retrospektywna analiza 3994 chorych na nowotwory leczonych kwasem zoledronowym i pamidronianem w *MD Anderson Cancer Center* w latach 1996–2004 wykazała u 29 chorych martwicę kości szczęk, co stanowiło 0,73%, w tym 16 (1,2%) osób leczonych z powodu raka piersi i 13 (2,4%) chorych ze szpiczakiem plaz-mocytowym. Martwica zlokalizowana była w 70% w żuchwie i w 30% w szczęce. W 72% nie występował ból związany z obnażoną kością. Martwicę kości szczęk wykazano w 16 przypadkach po ekstrakcji zęba, w 12 związana była ona z chorobami periodontologicznymi, w 10 z kostnymi wyrostkami oraz u 5 chorych po urazach związanych z protezami, implantami i intubacją [20].

Analiza chorych, którzy długotrwale otrzymywali bifosfoniany w latach 2001–2003, wykazała 63 przypadki *osteomyelitis* opornego na leczenie. W tej grupie 56 chorych otrzymywało leki drogą dożylną (pamidronian – 34 pacjentów, zoledronian – 9, pamidronian i zoledronian – 13) przez przynajmniej 12 mies., natomiast tylko 7 pacjentów przyjmowało leki doustnie (alendronian – 6, risedronian – 1). Typowymi zmianami były trudne do wygojenia loże po ekstrakcji zębów lub odstępnięcie kości szczęk z następowym tworzeniem martwaków. Biopsja zmian nie wykazywała cech przerzutów nowotworowych. U większości chorych konieczne było chirurgiczne usunięcie zmienionej kości [21].

W 2004 r. przeprowadzono retrospektywne badanie w celu oceny czynników ryzyka martwicy kości szczęk. Stwierdzono, że martwica kości szczęk znamiennej częściej związana była ze stosowaniem pamidronianu i/lub zoledronianu [29]. Wśród kilkuset dotychczas opisanych przypadków martwicy kości szczęk związanej ze stosowaniem bifosfonianów, w 1 przypadku chory otrzymywał kłodronian. Być może przyczyną są różnice w zakresie mechanizmu działania poszczególnych bifosfonianów. Według Ruggerio i wsp.

w patogenezie choroby miejscowe zaburzenie ukrwienia jest czynnikiem odpowiadającym za martwicę kości [21].

Z ankiet internetowych, zebranych przez Durie i wsp. od 1203 respondentów, w tym 904 chorych leczonych z powodu szpiczaka plazmocytoowego i 299 chorych na raka piersi, objawy podejrzenia martwicy kości szczęk lub martwica wystąpiły u 152 osób (12,5%). Ryzyko tych powikłań było ściśle związane ze stosowaniem pamidronianu i/lub zoledronianu. Zauważono czasową zależność i statystyczną znamienność występowania martwicy kości szczęk po 12 mies. stosowania bifosfonianów oraz narastanie częstości jej występowania do 32 mies. W okresie 36 mies. oszacowana częstość występowania martwicy kości szczęk wśród chorych otrzymujących kwas zoledronowy wynosiła 10%, a wśród chorych otrzymujących pamidronian 4% [29, 30].

W pracy Van den Wyngaert i wsp. napisanej na podstawie danych pochodzących z 22 publikacji, retrospektywnej analizie poddano 225 chorych i występowanie martwicy kości szczęk oszacowano na 1,5%. Wszystkie zastosowane bifosfoniany, tj. pamidronian, zoledronian, aledronian lub risedronian, zawierały związki azotu. Najczęstszym wspólnym objawem był ból (81,7%), a w 12,2% przypadków nie stwierdzono dolegliwości bólowych. W 69,3% martwica kości szczęk była poprzedzona usunięciem zęba. W momencie rozpoznania martwicy kości szczęk 74,5% pacjentów otrzymywało chemioterapię i u 38,2% chorych stosowano kortykosteroidy. Chociaż były opisywane różne metody leczenia zachowawczego i chirurgicznego, obszary szczątkowej martwicy kości szczęk obserwowano u 72,5% chorych [1].

W związku z możliwością wystąpienia martwicy kości szczęk bardzo istotna jest wnikliwa ocena wskazań do stosowania bifosfonianów. Konieczne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane przed rozpoczęciem leczenia bifosfonianami lub co najmniej po kilkumiesięcznej przerwie po ich stosowaniu.

#### Piśmiennictwo

1. Van denWyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006; 17: 1197-204.
2. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Rev* 1998; 19: 80-100.
3. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Res* 2003; 9: 2643-58.
4. Ross JS, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Ases* 2004; 8: 1-192.
5. Hirabayashi H, Fujisaki J. Bone-specific drug delivery systems: approaches via chemical modification of bone-seeking agents. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 1319-1330.
6. Lorenc RS, Sobieraj-Romanowska A. Bisfosfoniany jako udokumentowana badaniami klinicznymi priorytetowa jakość w leczeniu i profilaktyce osteoporozy. *Terapia* 1999; 10: 20-5.
7. Conte PF, Guarnieri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; 9: 28-37.
8. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997; 80: 1546-56.
9. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000; 88: 2912-8.
10. Drosik K, Krzakowski M, Jarosz J i wsp. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkol Prakt Klin* 2006; 2: 152-64.
11. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
12. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294-301.
13. Kraj M, Pogłód R, Maj S, Pawlikowski J. The effects of 8-year pamidronate treatment on skeletal morbidity in patients with advanced multiple myeloma. *Nowotwory* 2004; 54: 570-7.
14. Kraj M, Pogłód 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.
15. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 613-7.
16. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1675-81.
17. Kraj M, Pogłód R, Maj S i wsp. Martwica kości szczęk u chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano uprzednio kwas zoledronowy. *Acta Haemat Pol* 2005; 36: 167-8.
18. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-8.
19. Thakkar SG, Isada C, Smith J, et al. Bisphosphonate therapy and increased incidence of mandibular/maxillary osteomyelitis. *Haematologica Hem Journal* 2005; 90: 191-2.
20. Meiller TF. Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer: current perspectives and case studies. [www.peerviewpress.com/r/inR212](http://www.peerviewpress.com/r/inR212).
21. Ruggiero SI, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
22. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Kunkel M, Wagner W. Martwica kości szczęk po terapii bisfosfonianami – badania własne. *Czas Stom* 2007; 60: 398-404.
23. Farrugia MC, et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116: 115-20.
24. Cremers S, Sparidans R, de Hartigh J, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 883-90.
25. Shane E, Goldring S, Christakos S, Drezner M, Eisman J, Silverman S, Pendrys D. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1503-5.
26. 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.
27. Marx RE, Savatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
28. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
29. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
30. 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).

#### Adres do korespondencji

dr hab. med. **Anna Szyszowska**  
Zakład Chirurgii Stomatologicznej  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Karmelicka 7  
20-081 Lublin  
e-mail: [chirurgia.stom@wp.pl](mailto:chirurgia.stom@wp.pl)