

Osteonekróza čelisti u pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy

J. ROSA¹, G. PAVLÍKOVÁ², V. PALIČKA³

¹Mediscan Group, Osteocentrum, Praha, ²Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, VFN a 1. LF UK, Praha,

³Osteocentrum FN a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

SOUHRN

Rosa J., Pavlíková G., Palička V.: **Osteonekróza čelisti u pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy**

Osteonekróza čelisti (ONJ) je známou komplikací vysokodávkované antiresorpční (AR) léčby maligních kostních chorob a vzácně (incidence 1/10 000 a < 1/100 000 pacientoroků) se vyskytuje i u pacientů užívajících AR léčbu osteoporózy. ONJ je definována jako > 8 týdnů trvající expozice čelistní kosti a je zdrojem řady komplikací. S ONJ se často pojí instrumentární výkon v dutině ústní, jenž může její rozvoj urychlit, nebo je jeho potřeba důsledkem již probíhající ONJ. Dominantním patogenetickým faktorem je zřejmě útlum kostní remodelace v kostní tkáni čelisti s fyziologicky vysokým kostním obrátem, který mění charakteristiky zubního lůžka a neumožňuje plné uplatnění fyziologických reparačních mechanismů. Je rozpracována klasifikace ONJ a zpřesňují se diagnostické metody. Terapie ONJ se od konzervativních postupů přesouvá k radikálním chirurgickým řešením. Důsledné uplatňování nenáročných preventivních opatření může snížit výskyt této vzácné, ale závažné komplikace AR terapie osteoporózy.

Klíčová slova: osteonekróza čelisti, osteoporóza, bisfosfonáty, denosumab

SUMMARY

Rosa J., Pavlíková G., Palička V.: **Osteonecrosis of the jaw in patients receiving antiresorptive therapy for osteoporosis**

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) is a known complication of high-dose antiresorptive therapy (AR) for bone malignancies, and is rarely (incidence rates of 1/10,000 and < 1/100,000 patient-years) seen also in patients receiving AR for osteoporosis. ONJ, defined as exposure of the jaw bone lasting for more than 8 weeks, causes many complications. ONJ is frequently associated with an intervention in the oral cavity, which either accelerates its progression or is needed due to already existing ONJ. The dominant pathogenetic factor is likely to be decreased bone remodeling in the jaw bone tissue with physiologically high bone turnover, leading to changes in characteristics of the alveolus and inhibiting the full range of physiological recovery mechanisms. Classification of ONJ has been elaborated and diagnostic methods are being improved. By strictly following simple preventive measures, this rare but serious complication of AR for osteoporosis may become less frequent.

Keywords: osteonecrosis of the jaw, osteoporosis, bisphosphonates, denosumab

Osteologický bulletin 2013;18(3):68–76

Adresa: MUDr. Jan Rosa, Mediscan Group, Osteocentrum, Šustova 1930, 148 00 Praha 11, e-mail: rosaj@mediscan.cz

Došlo do redakce: 17. 7. 2013

Přijato k tisku: 1. 8. 2013

Úvod

Osteonekróza čelisti (ONJ) je dobře známou komplikací antiresorpční léčby maligních chorob především v případě skeletálních metastáz, kde postihuje až 8 % léčených pacientů [1]. ONJ byla identifikována jako vzácná komplikace užívání antiresorbtiiv i u pacientů s osteoporózou. Rozdíl v incidenci bývá dáván do souvislosti s řádově odlišnou kumulativní dávkou antiresorpčních preparátů a s odlišnostmi charakteristik pacientů s malignitou a osteoporózou. Spouštěcím faktorem může i nemusit být invazivní procedura v oblasti čelistních kostí a spolupůsobit a uplatnit se může řada rizikových faktorů.

Tato práce si klade za cíl podat přehled epidemiologie ONJ u pacientů s osteoporózou léčených antiresorpčními preparáty, popsat rizikové faktory, patogenezi, klinický obraz a terapii ONJ a v závěru shrnout možná preventivní opatření a popsat současné možnosti ošetřování těchto komplikací.

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti se klinicky projevuje jako obnažení části čelistní kosti, trvající alespoň osm týdnů. Podmínkou pro možnost stanovení této diagnózy je skutečnost, že v o-

blasti hlavy a krku u konkrétního pacienta nikdy neproběhla radioterapie, a lze tedy jednoznačně vyloučit možnost radiční osteonekrózy. Nález v dutině ústní je většinou doprovázen řadou dalších klinických projevů, jako jsou bolest, viklavost zubů v ložisku nekrózy, kolemčelistní zánět, svalová kontraktura, krvácení z gingivy, purulentní exsudace v místě nekrózy doprovázená charakteristickým foetorem, někdy ale i tvorba píštělí a obnažení kosti extraorálně. Při postižení dolní čelisti bývá často pozitivní Vincentův příznak (necitlivost dolního rtu způsobená parézou n. alveolaris inferior) [2–4].

U pacientů užívajících bisfosfonáty se pro tuto klinickou jednotku vžil termín BRONJ (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw), příp. BIONJ (Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw), což zdůrazňuje příčinou souvislost mezi léčbou těmito preparáty a typickými projevy v dutině ústní.

BRONJ byla poprvé popsána maxilofaciálním chirurgem prof. R. E. Marxem v roce 2003. Pacienti, u nichž projevy této komplikace pozoroval, byli léčeni intravenózně podávaným zoledronátem či pamidronátem pro přítomnost metastatického postižení skeletu při základním onkologickém onemocnění. Již v roce 2005 ale byly popsány i první případy výskytu BRONJ u pacientů léčených perorálními bisfosfonáty [5]. Jsou-li k léčbě v současné době používány jiné potentní antiresorpční preparáty, je klinický obraz velmi podobný, proto je dále v textu pro označení osteonekrózy čelisti vznikající v souvislosti s léčbou antiresorpčními preparáty používána zkratka ONJ (Osteonecrosis of the Jaw).

Historie

Zaměříme-li se na fenomén ONJ z historického hlediska, zjistíme, že se s podobným klinickým obrazem nesetkááme v medicíně poprvé. V 19. a na počátku 20. století byla u dělníků pracujících v továrnách vyrábějících fosforové zápalky popsána závažná nemoc z povolání – tzv. phossy jaw. Vyskytovala se u lidí, pracujících s bílým fosforem, tehdy jistě bez příslušných ochranných pomůcek. Projevovala se zpočátku bolestí zubů, kolemčelistními záněty s tvorbou abscesů, obnažením obličejových kostí intraorálně a následně i zevními píštělemi. Dalšími projevy – dle tehdejšího popisu z dostupné literatury – bylo poškození mozku ve smyslu zánětu, křeče a krvácení z plic. Postižené exponované kosti ve tmě údajně zářily zelenobíle [6–7]. Příčina podobnosti klinického obrazu ONJ vznikajícího v souvislosti s aplikací bisfosfonátů (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ) a phossy jaw je zřejmá – páry fosforu vdechuté pracovníky v továrnách v kombinaci s dusíkem přítomným v atmosférických plynech umožnily vznik sloučeniny blízké současným aminobisfosfonátům, po jejichž vazbě na kostní minerál došlo k rozvoji všech nežádoucích účinků. Bylo též popsáno, že k příznakům phossy jaw docházelo v okolí kazem destruovaných zubů. Proto byla jejich přítomnost v ústech již tehdy považována za rizikový faktor vzniku osteonekrózy čelisti, přestože se vyskytovala i u bezzubých pacientů [8–10].

Bisfosfonáty a denosumab

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga přirozeně se vyskytujících pyrofosfátů, v jejichž molekule je atom kyslíku substitován atomem uhlíku. Obecný strukturální vzorec je na obr. 1, přičemž R1 a R2 představují vedlejší řetězce. V pozici R1 je vždy vázána hydroxylová skupina, vedlejší řetězec v pozici R2 se mezi jednotlivými bisfosfonáty liší a podmiňují další charakteristiky jejich molekuly. Bisfosfonáty užívané k terapii osteoporózy jsou aminobisfosfonáty, tj. takové bisfosfonáty, které v postranním řetězci na pozici R2 obsahují atom dusíku. Ten může být vázán v alifatickém (alendronát, ibandronát) nebo v cyklickém řetězci (risedronát, zoledronová kyselina). Aminobisfosfonáty se aplikují orálně (alendronát, risedronát, ibandronát) nebo nitrožilně (zoledronová kyselina, ibandronát). Střevní absorpce perorálně aplikovaných bisfosfonátů je nízká (0,6–1,5 % aplikované dávky). Bisfosfonáty se pevně váží na kostní minerál a nevykazují významnou afinitu k dalším tkáním. Zhruba 40–60 % látky z cirkulace se deponuje v kosti, zbytek je v nezměněné podobě vyloučen ledvinami [11]. Preferenční vychytávání v kosti je předpokladem orgánové specificity bisfosfonátů. Po adsorpci na kostní minerál, přednostně v místech aktivní kostní resorpce, jsou bisfosfonáty internalizovány osteoklasty. Aminobisfosfonáty v nich inhibují klíčový enzym cesty syntézy mevalonové kyseliny, farnesylpyrofosfátsyntázu. Inhibice farnesylpyrofosfátsyntázy zabrání posttranslační modifikaci – prenylaci – malých GTPáz. Ty jsou nezbytné pro klíčové funkce osteoklastů jako udržení integrity cytoskeletu a tvorbu zřasené membrány. Důsledkem je útlum aktivity resorbujících osteoklastů, pokles úrovně kostní resorpce a sekundárně i snížení úrovně kostní novotvorby. Na tkáňové úrovni bisfosfonáty iniciálně mírně zvýší objem kostní hmoty díky zaplnění přechodného remodelačního prostoru a následně po dobu měsíců až let zvyšují mineralizaci kosti prostřednictvím prodloužení fáze sekundární mineralizace [12,13]. Randomizované kontrolované klinické studie ukázaly, že tyto efekty vedou – ve srovnání s placebem – ke snížení rizika zlomenin. Z aminobisfosfonátů indikovaných k léčbě osteoporózy jsou v současné době k dispozici alendronát (70 mg 1x týdně p.o.), risedronát (35 mg 1x týdně p.o.), zoledronová kyselina (5 mg 1x ročně v i.v. infuzi) a ibandronát (150 mg 1x měsíčně p.o. nebo 3 mg i.v. v tříměsíčních intervalech). Preparáty se od sebe odlišují jednak afinitou ke kostnímu minerálu, resp. pevností vazby na něj, jež podmiňují přetrvávání účinku po přerušení léčby, jednak vlastním inhibičním účinkem na osteoklasty. Aplikace alendronátu nebo kyseliny zoledronové po dobu 3–5 let ovlivňuje kostní metabolismus v řádu mnoha let i po vysazení [14,15]. Ibandronát a risedronát vykazují relativně nižší pevnost vazby na kostní minerál.

Denosumab je humánní monoklonální protilátka, která se vysoce specificky váže na RANK ligand (RANKL), a brání tak jeho vazbě na receptor RANK na povrchu buněk linie osteoklastů [16]. Protože RANKL je klíčovým aktivátorem diferenciaci a aktivity osteoklastů, aplikace denosumabu vede k rychlému a hlubokému útlumu kostní resorpce a sekundárně i kostní novotvorby. Potlačení kostní remodelace

je hlubší než po aplikaci alendronátu [17]. Tyto efekty jsou spojeny s významným snížením rizika zlomenin ve srovnání s aplikací placebo [18]. Denosumab je aplikován v šesti-měsíčních intervalech ve formě podkožních injekcí o obsahu 60 mg účinné dávky. Na rozdíl od bisfosfonátů, jejichž efekt v závislosti na pevnosti vazby na kostní minerál přetrvává v různé míře i po přerušení léčby, účinek denosumabu na kostní remodelaci je sice hluboký, ale reverzibilní. Vynechání dávky vede v průběhu dalších šesti měsíců k vzestupu kostní remodelace k vstupním hodnotám [19].

Epidemiologie osteonekrózy čelisti u pacientů s osteoporózou léčených antiresorpční léčbou

V roce 2003 byla poprvé reportována ONJ jako komplikace terapie bisfosfonáty ve vysokém dávkování u pacientů s maligním onemocněním [5]. ONJ je v současné době považována za velmi vzácnou komplikaci dlouhodobé léčby bisfosfonáty i v dávkách užívaných k léčbě osteoporózy [1]. Podrobné sledování pacientů zařazených do dlouhodobých klinických studií identifikovalo jednotlivé pacienty, u nichž došlo k rozvoji ONJ i při užívání denosumabu.

Při narůstajícím počtu pacientů užívajících antiresorpční léčbu osteoporózy [20] je přesné stanovení incidence ONJ nezbytné. Epidemiologické studie však musí překonat řadu úskalí:

- Až do roku 2007 neexistoval specifický diagnostický kód ONJ Mezinárodní klasifikace nemocí a chorobných stavů (MKN) M87.1 (Osteonekróza způsobená léčivými). V praxi se kód M87.18 používá až od r. 2011. Do této doby byli pacienti s ONJ vedeni nejčastěji pod kódovým označením diagnózy K10.2 (kolemčelistní zánět) jako komplikace ONJ.
- Aminobisfosfonáty v indikaci terapii osteoporózy jsou v České republice k dispozici od roku 1996 a ONJ vznikající v souvislosti s antiresorpční léčbou je tedy relativně novou nozologickou jednotkou.
- Incidence ONJ v populaci neexponované antiresorpčním lékům není známa.
- Kvalita prací věnujících se výskytu ONJ kolísá a pouze malá část z nich zahrnuje všechna potřebná data navržená Pracovní skupinou Americké společnosti pro výzkum

kosti a minerálu (American Society for Bone and Mineral Research) [1].

- K diagnostice ONJ jsou nejčastěji užívána diagnostická kritéria Americké společnosti orálních a maxilofaciálních chirurgů (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) z roku 2007 [21], aktualizovaná v roce 2009 [22], postavená na klinickém vyšetření, která zvýšila konzistentnost reportovaných údajů. Spolehlivost starších kazuistik je sporná. Nutno vzít v úvahu i to, že aktuální kritéria AAOMS mohou být překonána; jsou navrhována kritéria nová, zahrnující vedle klinické symptomatologie i výstupy zobrazovacích metod, především počítačové tomografie [23]. Počet pacientů užívajících bisfosfonáty v indikaci terapie osteoporózy není v České republice přesně sledován, proto je stanovení přesné incidence velmi obtížné.

V prospektivní randomizované kontrolované studii se 7 714 pacienty randomizovanými na zoledronovou kyselinu aplikovanou v dávce 5 mg 1x ročně nebo placebo byla incidence ONJ sledována – v průběhu tříleté léčby se ONJ vyskytla u jednoho pacienta z placebové a u jednoho z léčené skupiny [24], samozřejmě bez významného rozdílu mezi skupinami.

Roční incidence případů ONJ u pacientů léčených perorálními bisfosfonáty je 1,6–3,84/100 000 pacientoroků podle dat firmy Merck.

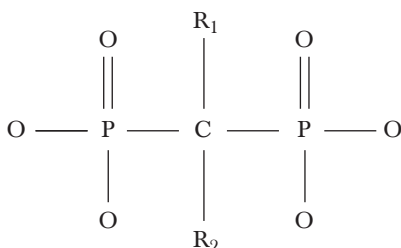
Podle AAOMS je incidence ONJ u pacientů užívajících perorální bisfosfonáty 0,7/100 000 pacientoroků [21].

Na základě výskytu vedlejších účinků australské populační studie se incidence ONJ u uživatelů alendronátu 70 mg 1x týdně odhaduje na 0,01–0,04 % a zvyšuje se na 0,09–0,34 % po extrakci zubu [25].

Kvalitní epidemiologická data o celkové incidenci ONJ pocházejí z německé populační studie využívající centrálního národního registru [26]. Z tří set prokázaných případů ONJ bylo 97,6 % pozorováno u pacientů s maligním onemocněním; pouze tři z identifikovaných pacientů s ONJ užívali kvůli osteoporóze perorální alendronát. Při uvážení 780 000 pacientů, kteří v Německu užívají bisfosfonáty při léčbě osteoporózy, by odhadovaná prevalence ONJ v této populaci činila 1/250 000, tj. 0,0004 % [26]. Novější data z tohoto registru udávají 1 196 případů prokázané ONJ, přičemž v 86 případech šlo o pacienty bez malignity, kteří užívali antiresorpční léčbu. Udávané absolutní i procentuální vyjádření užívaných preparátů není zcela konzistentní: alendronát, n = 54 (63 %), ibandronát, n = 12 (14 %) a zoledronová kyselina, n = 9 (11 %) [27]. Data z registrů neukazují na výskyt ONJ u pacientů s risedronátem, ale svědčí pro něj kazuistická sdělení [28,29]. Dvě rozsáhlé analýzy ze Severní Ameriky poskytly poměrně rozdílné výsledky. Průzkum u 13 946 pacientů v Kalifornii (na výzvu reagovalo 8 572 z oslovených), užívajících perorální bisfosfonáty pro osteoporózu, sledem postupných kroků identifikoval devět pacientů s ONJ (5 vzniklých spontánně, 4 po stomatochirurgickém zákroku); incidence byla stanovena na 1/952–1/1 537 [30]. Tříleté kanadské sledování u pacientů užívajících p.o. nebo i.v. bisfosfonáty v terapii osteoporózy

Obr. 1

Obecný strukturální vzorec molekuly bisfosfonátu



(průměrné trvání léčby 42 měsíců) zjistilo incidenci ONJ 0,001 % (1,04/100 000). Relativní riziko ONJ při léčbě bisfosfonáty pro osteoporózu ve srovnání s onkologickým dávkováním bylo 0,002 [31]. Incidence ONJ u pacientů užívajících bisfosfonáty v indikaci léčby osteoporózy se tedy napříč studiemi velice liší (0,0004–0,10 %), patrně pod vlivem chyb výběru; většina pravalenčních dat však svědčí pro to, že výskyt ONJ u pacientů léčených bisfosfonáty pro osteoporózu je velice nízký [18], a přestože oficiální stanovisko nejlivnější osteologické společnosti Americké společnosti pro výzkum kostí a minerálu (ASBMR) bylo publikováno již před šesti lety, odhad rizika ONJ uvedený v této analýze (mezi 1/10 000 a < 1/100 000 pacientoroků při léčbě) koresponduje s novějšími analýzami [1].

V České republice, stejně jako v podstatné části světa, představují jedinou skupinu bisfosfonátů registrovaných k léčbě osteoporózy aminobisfosfonáty. Důkazy nasvědčující tomu, že užívání bisfosfonátů neobsahujících atom dusíku v R2 řetězci je zatíženo nižším rizikem ONJ [32], nelze v populaci pacientů léčených pro osteoporózu ověřit.

Poté, co byla ONJ identifikována jako možný nežádoucí účinek antiresorpční léčby, vč. léčby osteoporózy, byla jejímu výskytu v novějších klinických studiích s těmito preparáty věnována zvláštní pozornost, a to jak v případě indikace prevence skeletálních komplikací u onkologických pacientů, tak i v případě léčby osteoporózy. V přímém srovnání u pacientů s karcinomem prostaty s metastatickým postižením skeletu byla incidence ONJ 1,27 % ve skupině se zoledronovou kyselinou aplikovanou v dávce 4 mg i.v., resp. 2,33 % ve skupině s 120 mg denosumabu s.c. (oba preparáty aplikovány 1x/4 týdny, p = 0,09) [33]. Pomineme-li kazuistická sdělení, je zdrojem nejspolehlivějších dat o incidenci ONJ při užívání denosumabu v terapeutickém dávkování pro osteoporózu studie FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), jejíž tříletá placebem kontrolovaná fáze byla prodloužena na celkové trvání deseti let, přičemž v letech 4–10 jsou všechny subjekty léčeny terapeutickou dávkou denosumabu 60 mg 1x/6 měsíců s.c. V extenzi studie bylo dosud – celkem po sedmiletém trvání studie – identifikováno osm případů ONJ. Z toho pět v dlouhodobé větvi studie, v níž pacientky s postmenopauzální osteoporózou užívaly denosumab kontinuálně po dobu 7 let; další tři případy byly identifikovány mezi pacientkami, jež byly po třech letech užívání placeba převedeny na další tři roky užívání denosumabu (informace k červnu 2013) [34,35].

Rizikové faktory a patogeneze ONJ

Rizikové faktory ONJ vznikající v souvislosti s antiresorpční léčbou lze rozdělit do následujících skupin: 1. typ užitého preparátu, 2. lokální rizikové faktory, 3. systémové rizikové faktory.

Patogenetický vliv antiresorpční léčby a typ užitého preparátu

Definitivní vysvětlení mechanismu, jímž by bisfosfonáty

mohly způsobovat ONJ, dosud není k dispozici. Na základě známých účinků bisfosfonátů a denosumabu je jako možný patogenetický faktor uváděna na prvním místě suprese procesu kostní remodelace, tj. koordinované činnosti osteoklastů a osteoblastů pod zásadním regulačním vlivem sítě osteocytů. Aktivní kostní remodelace je zásadní pro hojení rány po extrakci zubu. Inhibice kostní remodelace bisfosfonáty zpomaluje odstraňování nekrotické kosti osteoklasty i proces hojení, což zvyšuje pravděpodobnost bakteriální infekce. Histologická vyšetření prokázala, že lakuny kostí postižených ONJ v souvislosti s léčbou bisfosfonáty obsahují podstatně méně viabilních osteocytů [36]. Deficit počtu osteocytů může usnadňovat progresi ONJ. Na patogenезi vzniku osteonekrózy čelisti se bisfosfonáty pravděpodobně podílejí i tím, že aktivují $\gamma\beta$ T-buňky, a tím stimulují produkci prozánětlivých interleukinů. Bisfosfonáty navíc tlumí proliferaci, viabilitu, migraci i délku života orálních keratinocytů, a komplikují tím časné hojení rány.

Výskyt ONJ byl pozorován v souvislosti s léčbou všemi aminobisfosfonáty užívanými k léčbě osteoporózy. Z analýzy 30 případů ONJ u pacientů, kteří užívali p.o. bisfosfonáty pro osteoporózu, glukokortikoidy indukovanou osteoporózu nebo osteopenii, vyplývá, že riziko se zvyšuje s kumulativní dávkou, tj. trváním léčby. Byl pozorován i exponenciální vztah mezi rozsahem osteonekrózy a trváním léčby, přičemž k nárůstu dochází zhruba od třetího roku terapie. V německé databázi bylo průměrné trvání léčby bisfosfonáty pro osteoporózu před vznikem ONJ 31 měsíců [27]. U všech pozorovaných případů byly hodnoty sérového C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (CTX) nižší než 0,15 pg/ml. Některé z nejtěžších případů ONJ vykazovaly nejhlubší suprese kostní remodelace.

Naznačena byla stratifikace rizika v závislosti na míře potlačení kostní remodelace podle hodnot sérového CTX: hodnoty < 0,1 pg/ml představují vysoké riziko, hodnoty 0,1–0,15 pg/ml střední riziko a hodnoty > 0,15 pg/ml minimální riziko. Přerušení aplikace bisfosfonátu vedlo v průběhu šesti měsíců u všech pacientů k vzestupu kostní remodelace, které korelovaly s klinickým zlepšením, a při hodnotách CTX > 0,15 pg/ml bylo pozorováno spontánní zhojení (dolní hranice normálního rozmezí pro premenopauzální ženy se pohybuje okolo 0,15 pg/ml). Úprava klinického stavu v souvislosti s přerušením antiresorpční léčby představuje rozdíl oproti situaci u onkologických pacientů, kde přerušení léčby není spojeno s příznivým klinickým vývojem [37]. Tento rozdíl patrně odráží mnohonásobný rozdíl v kumulativní terapeutické dávce (v případě zoledronátu i denosumabu více než desetinásobný) a s tím související míru ovlivnění buněčného i nebuněčného kompartmentu kostní hmoty.

Z počátku bylo za zásadní v etiopatogenezi ONJ považováno narušené cévní zásobení – v původních odborných textech se ostatně setkáváme s pojmem „avascular necrosis of the jaw“ jako paralely aseptické kostní nekrózy (typicky hlavičky kost stehenní). Léčba silným inhibitorem angiogeneze bevacizumabem, lidskou rekombinantní neutralizující protilátkou proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), je spojena s rizikem ONJ [38]. Nedosta-

tečné cévní zásobení kosti může hrát roli i v rozvoji ONJ v souvislosti s léčbou bisfosfonáty. Kyselina zoledronová má významný inhibiční vliv na angiogenezi [39]. Proces angiogeneze je zá-

sadní pro hojení ran po extrakci zubu a jeho inhibice tento proces zpomaluje. Protože tkáňový průtok krve koreluje s metabolickou aktivitou tkání [36], může snížený průtok krve čelistními

kostmi způsobený léčbou bisfosfonáty být dalším faktorem, který přispívá ke snížení metabolické aktivity těchto kostí a případně zvyšovat riziko jejich nekrózy. Je však nutné zmínit, že řada studií nezjistila v postiženém úseku kosti významnou inhibici angiogeneze nebo nezjistila vztah mezi inhibicí angiogeneze a počátkem ONJ [40,41], takže antiangiogenní vliv bisfosfonátů je v současné době považován spíše za podružný.

Rána po extrakci zubu je uzavírána prostřednictvím proliferace a migrace epiteliálních buněk ústní sliznice. Bisfosfonáty mohou inhibovat migraci a proliferaci těchto buněk [42]. Inhibice proliferace a migrace epiteliálních buněk, způsobená bisfosfonátem uvolněným z alveolární kosti po extrakci zubu, může oddálit uzavření zubního lůžka [42–44], což zvyšuje riziko bakteriální infekce. Po každé extrakci dochází fyziologicky k resorpci okrajů zubního lůžka. U pacientů léčených antiresorpčními preparáty je tento proces potlačen a právě neresorbovaný ostrý okraj alveolu může bránit zhojení sliznice nad extrakční ranou.

Obr. 2–4

Pacientka s projevy ONJ ve střední části mandibuly po aplikaci zoledronové kyseliny, resp. ibandronátu v onkologickém dávkování pro karcinom prsu s metastatickým postižením skeletu. St.p. neúspěšné konzervativní terapie a extrakci všech zubů.

Obr. 2

Ortopantomogram, ve střední části dolní čelisti je zřetelný pouze jeden ohraničený sekvestr vpravo od střední čáry



Obr. 3

CT snímek frontálního úseku mandibuly v koronárních řezech zhotovený ve stejném období jako ortopantomogram. Zobrazené postižení je rozsáhlejší, četné sekvestry nepravidelného tvaru vzájemně oddělené granulační tkání.



Obr. 4

CT snímek linguální kortikalis mandibuly v koronárních řezech. Je zřetelné přerušení kompakty až k jejímu dolnímu okraji, u pacientky hrozí patologická fraktura mandibuly ve střední čáře. Ortopantomogram tento nálezh nezobrazil.



Lokální rizikové faktory

Skutečnost, že ONJ a její projevy klinicky pozorujeme pouze v obličejových kostech, může souviset s jejich vyšší metabolickou aktivitou, tj. vyšším stupněm kostní remodelace. Přestavba v alveolárních výběžcích maxily a mandibuly je až desetkrát rychlejší než v ostatním skeletu. Jednak zde dochází k výraznější kumulaci preparátů s afinitou ke kostnímu minerálu, jednak suprese kostní remodelace mimo fyziologické meze může mít patologické následky [45].

Výjimečnost čelistních kostí je navíc dána i přítomností zubů, jejich závěsný aparát je v případě patologických změn ve smyslu parodontopatie prostorem, kterým mohou pronikat bakterie z dutiny ústní ke kostnímu povrchu, a zde se i v ideálním anaerobním prostředí množit (z tohoto důvodu je každá, i nedislokovaná, zlomenina čelisti, která prochází zubním lůžkem, v maxilofaciální chirurgii považována za zlomeninu otevřenou). Mikroskopicky lze pak prokázat na povrchu osteonekróz pře-

devším masivní kolonie aktinomycet, kultivačně jsou prokazovány různé druhy streptokoků, stafylokoků včetně *Staphylococcus aureus*, anaerobních a fakultativně anaerobních bakterií [46]. Dalším faktorem je tloušťka sliznice alveolárního výběžku s minimálním množstvím podslizničního vaziva. Při příjmu potravy je slizniční kryt denně opakovaně mechanicky zatěžován, a to i u bezzubých pacientů.

Řada prací na toto téma dává rozvoj osteonekrózy čelistí do souvislosti s instrumentací v dutině ústní, nejčastěji s extrakcí zubu. Extrakce zubu po aplikaci bisfosfonátu může být – patrně vlivem vyšší mineralizace alveolární kosti – obtížnější a spojená s větším traumatem [42], což může vést k většímu rozsahu rány a delšímu hojení. Z klinických zkušeností však vyplývá, že extrakce zubu je často indikována z důvodu bolesti a viklavosti zubu, často při již rozvinutém kolemčelistním zánětu. Po extrakci sice skutečně dojde k ještě výraznější expozici okraje alveolárního výběžku, ale je zřejmé, že projevy osteonekrózy byly příčinou, která vedla k indikaci extrakce, nikoli naopak. Tomu nasvědčuje i skutečnost, že ONJ může postihnout i pacienty bezzubé, u nichž rozvoji ONJ žádný chirurgický výkon nepředcházela. Skutečnost, že extrakce nebo jiný invazivní zákrok v oblasti čelistních kostí není nutným předpokladem rozvoje ONJ, dokládají i data: u pacientů s ONJ užívajících bisfosfonáty v indikaci léčby osteoporózy předcházela rozvoji ONJ invazivní dentální nebo čelistní procedura pouze v 58 % případů (50 z 86) [27].

Incidence ONJ v oblasti mandibuly je zhruba dvojnásobná ve srovnání s maxilou. Predilekčními místy ONJ jsou oblasti kryté jen tenkou vrstvou sliznice (torus mandibulae, linea mylohyoidea, torus palatinus) [47]. Nedostatečná hygiena dutiny ústní představuje další lokální rizikový faktor ONJ [48].

Za rizikové faktory ONJ při užívání antiresorpčních léků osteoporózy se vedle extrakcí zubu považují i dentální implantace a apikální i periodontální chirurgické zákroky s invazí do kosti. Rizikovitost u pacientů léčených pro osteoporózu není známa, ale tyto procedury zvyšují riziko ONJ u pacientů, užívajících vysoké dávky bisfosfonátů pro mnohočetný myelom více než sedminásobně [49]. Za místní rizikové faktory rozvoje ONJ lze považovat výskyt neléčených parodontopatií (choroby parodontu jsou častější u imunokompromitovaných jedinců i u pacientů s postmenopauzální osteoporózou), nesanoovaný chrup, nedostatečnou úroveň péče o hygienu dutiny ústní s přítomností zubního kamene, včetně subgingiválního, a nevhovující protetické práce, včetně parciálních či totálních náhrad chrupu.

Systémové rizikové faktory

Systémové rizikové faktory ONJ byly identifikovány především v souborech pacientů s maligním postižením skeletu. U pacientů užívajících vysoké dávky bisfosfonátů nebo denosumabu v indikaci prevence skeletálních příhod byly jako systémové rizikové faktory identifikovány užívání cytostatik a předchozí či současná radioterapie. Je známo i zvýšené riziko ONJ u pacientů léčených bisfosfonáty pro Pagetovu chorobu.

Z identifikovaných systémových rizikových faktorů, které se mohou vyskytnout i u pacientů léčených pro osteoporózu, patří diabetes mellitus, obezita [50–51], užívání erythropoetinu a talidomidu a kouření. Kouření a abusus alkoholu zvyšují incidenci ONJ i pravděpodobnost exacerbace postižení. V německé databázi pacientů s ONJ léčených bisfosfonáty pro osteoporózu byla významná komorbidita zjištěna u 41 %, především systémová léčba glukokortikoidy (26 %), chronická obstrukční plicní nemoc nebo kouření (9 %), hematologické poruchy – např. talasémie (7 %) a diabetes mellitus (6 %) [27]. Funkce imunitního systému je všeobecně snižena u starých jedinců a zvláště u pacientů užívajících kortikosteroidy. U těchto pacientů je zvýšené riziko infekcí, které mohou podporovat vznik a rozvoj ONJ.

Diagnostika ONJ

Incidence ONJ je v mandibule ve srovnání s maxilou více než dvojnásobná, přibližně v 10 % případů postihuje obě čelisti současně. Pro konkrétnější a přesnější popis s budoucí větší statistickou výtežností se začíná používat označení lokalizace ONJ podle kvadrantů – pravý a levý, horní a dolní kvadrant. Pro daný kvadrant se navíc stanovuje stadium onemocnění – současně totiž může probíhat onemocnění v různých kvadrantech v odlišném stadiu. Základem stanovení stadia onemocnění je doporučení AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgery) [22], která stanovila následující dělení:

- pacient ohrožený ONJ, tedy každý pacient, který užívá bisfosfonáty,
- stadium 0 – nespecifické projevy, není obnažena nekrotická kost,
- stadium 1 – exponovaná kost, bez zánětu okolních měkkých tkání,
- stadium 2 – exponovaná kost po dobu nejméně 8 týdnů [1], zánětlivé projevy v okolních měkkých tkáních,
- stadium 3 – exponovaná kost, zánětlivé projevy, patologická fraktura, sinusitis.

Při vyšetření se vychází nejen z klinického nálezu, ale i z výsledků zobrazovacích metod. Běžný rentgenový snímek – nejčastěji ortopantomogram – má minimální výpovědní hodnotu, neboť se jedná o snímek sumární. U každého pacienta se suspektní osteonekrózou čelistí se proto standardně provádí CT vyšetření (obr. 2–4).

V CT nálezu odpovídá stadiu 0 porušení kortikalis a přítomnost sklerotizace ve spongióze. Stadium 1 je charakterizováno hrubšími strukturálními změnami, je přítomna destrukce kostní tkáně, extrakční rány jsou nezhojené a periodontální štěrbiny zubů zasahujících do ložiska nekrózy jsou rozšířené. Ve stadiu 2 je navíc zřetelná sekvestrace kosti; sekvestry však mají často tak nepravidelný tvar, že jejich spontánní eliminace není pravděpodobná. Třetí stadium zahrnuje soubor všech popsanych změn, čelist je ale postižena v takovém rozsahu, že v maxile dochází k projevům sinusitidy, v mandibule se ložisko šíří k jejímu dolnímu okraji a může dojít až k patologické fraktuře čelisti. Ve srovnání s vyšetřením dutiny ústní je rozsah osteonekrózy dle CT

vždy několikanásobně větší. Většinou postihuje i oblast minimálně dvou sousedních zubů, u nichž zatím nedošlo k situaci, která by si vynutila jejich extrakci.

Možnosti léčby ONJ

V době, kdy se projevy ONJ objevily u prvních pacientů léčených bisfosfonáty, začalo i hledání vhodného způsobu ošetření této komplikace. Zpočátku ošetřující zjišťovali, že k obnažení nekrotické části kosti dochází často v souvislosti s provedenými chirurgickými výkony, nejčastěji s extrakcí zubu. Pokud se pokusili o egalizaci části alveolu čnějšího do úst či o odstranění sekvestru, měkké tkáně nad defektem se většinou nezhojily, a naopak došlo ke zvětšení lokálního nálezu. Proto po mnoho let, a na řadě pracovišť dodnes, panuje názor, že osteonekróza čelistí ve stadiu 0–2 nemá chirurgické řešení a jediný správný postup je konzervativní léčba, tedy analgetika, výplachy úst 0,12% chlorhexidinem, eventuálně opakované aplikace perorálních antibiotik. Chirurgická terapie se připouštěla pouze ve stadiu 3, ale pouze výkony doplňkové, které řešily akutní zánětlivé komplikace.

Konzervativní postup u určitého procenta pacientů vede ke spontánnímu zhojení. Jde však o prolongovaný a především obtížně predikovatelný způsob léčby, který u vysokého procenta pacientů selhává a dochází k rozvoji terapeuticky obtížně řešitelných stavů, z nichž nejzávažnější je patologická fraktura mandibuly nebo – v oblasti maxily – rozsáhlá oroantrální či oronazální komunikace. Všechny tyto typy komplikací byly zaznamenány jak u pacientů léčených intravenózními, tak perorálními preparáty, tedy i u pacientů s osteoporózou [47,48]. V současné době dochází k revizi původně doporučovaných postupů a prokazatelně příznivější výsledky léčby ONJ přináší radikální chirurgická sekvestrotomie s egalizací kosti, a to ve všech stadiích onemocnění, včetně počátečních.

Důležité je správné stanovení rozsahu osteonekrózy. Již CT nálezy napovídají, že intraorální změny jsou pouze „špičkou ledovce“.

Bylo však nutné najít postup, který umožní přesně stanovit rozsah postižení i pooperačně. Spolehlivou metodou je využití fluorescenčních vlastností tetracyklinových antibiotik. Pacient je premedikován předoperačně po dobu 10 dní doxycyklinem 200 mg denně. Výkon se provádí pod kontrolou expozice světlu o vlnových délkách 400–460 nm (VELscope). Tento postup se ve stomatologii běžně využívá k časnému odhalení patologických změn sliznice dutiny ústní na principu změn fluorescence abnormálních buněk. V případě ONJ se využívá skutečnost, že tetracyklinové antibiotikum proniká pouze do vitální části kosti čelisti a způsobuje její fluorescenci [52]. Důležitým krokem je i odstranění periostu, který na oblast nekrózy naléhá, neboť stejně jako kost obsahuje kolonie aktinomycet a jeho ponechání bývá příčinou hojení operační rány per secundam.

Nejobtížnější situací z hlediska možné terapie v horní čelisti je oroantrální komunikace. K jejímu uzavěru využíváme tukovou tkáň Bichatova polštáře, často spolu s lokálním posunem laloků tvářové sliznice.

V dolní čelisti je komplikovaná léčba patologické fraktury. Lze ji provádět ve dvou fázích. Prvním krokem je ošetření z intraorálního přístupu – fluorescencí kontrolovaná sekvestrotomie s egalizací, která je zakončena zavedením zevního fixátoru ke stabilizaci zlomeniny. Tato stabilizace umožní zhojení měkkých tkání nad defektem intraorálně. Ve druhé fázi je současně odstraněn zevní fixátor a ze zevního přístupu rekonstruována čelist titanovou dlahou. Jelikož jsou sliznice dutiny ústní v té době intaktní, nedojde k infikování osteosyntetického materiálu mikroorganismy běžně v dutině ústní přítomnými.

Preventivní opatření

Ze všech výše popsaných důvodů spatřujeme zásadní význam v preventivních opatřeních, která by mohla riziko rozvoje ONJ minimalizovat.

Za nejdůležitější považujeme nejen dostatečnou edukaci pacientů, kteří tyto druhy léčiv užívají, ale i lékařů, kteří je ordinují. Lékař předepisující antiresorpční léčbu osteoporózy by měl písemnou formou informovat ošetřujícího stomatologa o plánu léčby a jejím zahájení. V souladu s všeobecně doporučovanými intervaly stomatologických kontrol (2x ročně) je před zahájením terapie doporučeno komplexní stomatologické ošetření pacienta s dlouhodobým výhledem podobně jako u pacientů s podezřením na fokální infekci odontogenního původu a edukace pacienta o zásadách péče o hygienu dutiny ústní. Následují pravidelné kontroly u stomatologa a dentální hygienistky.

Je-li nutné provést extrakce zubů u pacientů, kteří jsou již léčeni, výkon se provádí v připraveném prostředí po odstranění možných komplikujících zánětlivých projevů. Zajištění antibiotickou clonou by mělo být samozřejmostí. Extrakce se provádí šetrně a závěrem se okraje zubního lůžka egalizují a extrakční rána uzavírá těsnou suturou.

Časté jsou otázky pacientů i lékařů, které se týkají možnosti ošetření defektů chrupu pomocí dentálních implantátů u pacientů v léčbě. Onkologický pacient léčený vysokými dávkami bisfosfonátů či inhibitorů RANKL není k ošetření implantáty indikován.

Pacient s léčenou osteoporózou může být v určitých situacích implantáty ošetřen, je však nutné vzít v úvahu stupeň kostní remodelace, resp. při její výrazné supresi přerušit antiresorpční léčbu „drug holiday“. Po vzestupu markeru kostní resorpce do normálního rozmezí lze implantaci provést a defekt chrupu proteticky rehabilitovat. Po návratu k původní léčbě platí veškerá již popsaná pravidla.

Pokud naopak zahajujeme léčbu u pacienta již zaimplantovaného, přistupujeme k péči o implantát stejně jako u ostatního chrupu. Explantace klinicky klidných osseointegrováných implantátů preventivně před zahájením terapie samozřejmě není indikována.

Závěr

Osteonekróza čelisti vznikající v souvislosti s antiresorpční léčbou osteoporózy je vzácnou chorobnou jednotkou. Její výskyt je ve srovnání s ONJ u onkologických pa-

cientů léčených vysokými dávkami bisfosfonátů nebo denosumabu méně častý, klinický obraz bývá lehčí a jeho vývoj lépe předpověditelný. Jde nicméně o reálně existující chorobný stav [37], a proto jsou plně indikována preventivní opatření, jež jsou ostatně v souladu s všeobecnými doporučeními týkajícími se péče o chrup v běžné populaci.

Prevence ONJ u pacientů s osteoporózou – rady pro praxi

Uvedená doporučení jsou pouze informativní, vždy je potřeba vycházet z aktuální situace a klinického stavu pacienta:

1. Před zahájením každé antiresorpční léčby, především bisfosfonáty, ale i denosumabem, je potřebné pacienta poučit o zvýšeném riziku vzniku ONJ a doporučit sanaci chrupu, pravidelné preventivní prohlídky u stomatologa a zvýšenou ústní hygienu po celou dobu léčby.
2. Pacient musí být poučen, že před extrakcí zubů nebo jinými invazivními stomatologickými zákroky musí informovat ošetřujícího stomatologa, že užívá bisfosfonáty (případně denosumab).
3. Před zahájením intravenózního podávání bisfosfonátů je doporučeno odeslat pacienta na stomatologické vyšetření a radikální preventivní sanaci všech rizikových míst chrupu.
4. U osob, o kterých je ošetřujícímu stomatologovi známo, že jsou v léčbě osteoporózy antiresorpčními preparáty, je potřeba při invazivních zákrocích v ústní dutině zajistit pacienta antibiotickou clonou a posupovat s maximální šetrností a opatrností. U osob, u kterých je plánován větší invazivní zákrok v dutině ústní, je potřeba cíleným dotazem zjistit, zda neužívají bisfosfonáty či denosumab.
5. Při zjištění osteonekrózy čelisti je lékař, který onemocnění zjistil, povinen ihned kontaktovat ošetřujícího osteologa (případně osteologa stomatologa) a konzultovat další postup.
6. V současné době není dostatek údajů na úrovni Medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine, EBM) týkajících se vlivu přerušení antiresorpční léčby osteoporózy na prognózu pacientů s diagnostikovanou ONJ, tím spíše, že farmakologické vlastnosti jednotlivých bisfosfonátů se liší. Umožňuje-li to klinický stav pacienta, je vhodné zvážit přerušování léčby a/nebo přechod na jiný typ léčby osteoporózy.
7. Vznik osteonekrózy čelisti při léčbě bisfosfonáty či denosumabem je nutno hlásit jako „nežádoucí vedlejší efekt léčby“ příslušným orgánům.

Literatura

1. Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479–1491.
2. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. *J Cran Maxillofac Surg* 2011;39:272–277.

3. Goytia RN, Salama A, Khanuja HS. Bisphosphonates and osteonecrosis: potential treatment or serious complication? *Orthopedic Clinics of North America* 2009; 40:223–234.
4. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surgery* 2011;40:277–284.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–1117.
6. http://en.wikipedia.org/wiki/Phossey_jaw.
7. Marx RE. Uncovering the cause of “Phossey jaw” circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files – case closed. *J Oral Maxillofac Surgery* 2008; 66:2356–2363.
8. <http://www.dentistryiq.com/articles/rdh/2009/06/the-return-of-the-dreaded-phossey-jaw.html>.
9. Abu-Id M H, Warnke PH, Gottschalk J et al. “Bis-phossey jaws” – high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-maxillofac Surg* 2008;36:95–103.
10. Campisi G, Compilato D, Angelo I, Lo Muzio L, Colella G. Spontaneous bisphosphonate-related osteonecrosis of the left hemi-mandible: similarities with phossey jaw. *Indian J Dent Res* 2012;23:683–685.
11. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* 2011; 49:42–49.
12. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 2011;49:34–41.
13. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011;49:20–33.
14. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P et al. Ten years’ experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350: 1189–1199.
15. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243–254.
16. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–1066.
17. Brown JP, Prince RL, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153–161.
18. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW et al. Benefits and Risks of Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 2272–2282.
19. Bone HG, Bolognese MA, Yuen KC et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972–980.
20. Devold HM, Doung GM, Tverdal A et al. Prescription of anti-osteoporosis drugs during 2004–2007 – a nationwide register study in Norway. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:299–306.
21. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65: 369–376.
22. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2–12.
23. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G et al. Learning from experience. Proposal of a redefined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Diseases* 2012;18:621–623.
24. Grbic JT, Landesberg R, Lin SO et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008;139:32–40.
25. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415–423.
26. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, Mundlos S, Fratzl P. Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Dtsch Arztebl* 2006; 103:3078–3081.
27. Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, Hofbauer LC. Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2013;88:418–419.
28. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:780–786.
29. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011;22:2951–2961.
30. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68: 243–253.
31. Khan AA, Rios LP, Sándor GK et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 2011;38:1396–1402.

32. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007;64:198–207.
33. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bonemetastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813–822.
34. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27:694–701.
35. Lippuner K, Roux C, Bone HG et al. Denosumab Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis for 7 Years: Clinical Fracture Results From the First 4 Years of the FREEDOM Extension. Předneseno na ESCEO-IOF; Řím, 18. 4. 2013.
36. 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 (5 Suppl):61–70.
37. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397–2410.
38. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037–4038.
39. Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055–1061.
40. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:358–364.
41. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick JC. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates: histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155–160.
42. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, with causing no osteonecrosis of the jaw in mice. *J Bone Miner Metab* 2010;28:165–175.
43. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318–320.
44. Landesberg R, Cozin M, Cremers S et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839–847.
45. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009;44:4–10.
46. Kos M, Luczak K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation. *Bioscience Hypotheses* 2009;2:34–36.
47. 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 Maxillofac Surg* 2005;63:1567–1575.
48. Palomo L, Bissada N, Liu J. Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: clinical perspectives and review of the literature. *Quintessence Int* 2006;37:103–107.
49. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945–952.
50. Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate – related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1172–1175.
51. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625–631.
52. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013; článek v tisku, dostupný online od 4. 7. 2013 na <http://www.sciencedirect.com/science/journal/aip/10105182>.