

Prevence osteonekrózy čelistí před onkologickou léčbou

Radomír Hodan¹, Maryla Mendreková², Josef Gruna², Jakub Cvek³

¹Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, FN Ostrava

²Onkologické centrum J. G. Mendela Nový Jičín

³Klinika onkologická, FN Ostrava

Osteonekróza čelistí je málo častou, ale obávanou komplikací dlouhodobé terapie bisfosfonáty u pacientů s metastatickým postižením skeletu u nádorového onemocnění. Osteoradionekróza dolní čelisti vzniká jako pozdní závažná komplikace radioterapie v oblasti dutiny ústní. Tyto komplikace výrazně zhoršují kvalitu života a příjem potravy. Mechanismus vzniku osteonekrózy není přesně znám, ale dodržování preventivních opatření před zahájením a v průběhu terapie bisfosfonáty nebo radioterapie dutiny ústní by zcela jistě vedlo ke snížení incidence této nepříjemné komplikace.

Klíčová slova: osteonekróza, osteoradionekróza, bisfosfonáty.

Prevention of jaw osteonecrosis prior to oncological therapy

Osteonecrosis of the jaw is an uncommon but feared complication of long-term therapy with bisphosphonates in patients with tumoral metastases to the skeleton.

Osteoradione necrosis of the lower jaw arises as a serious late complication related to radiotherapy in the oral cavity. These complications significantly interfere with the quality of life and food intake. The mechanism of origin of osteonecrosis is not well understood but adherence to preventive measures prior to and during the therapy with bisphosphonates or radiotherapy in the oral cavity would most likely result in a reduced incidence of this unpleasant complication.

Key words: osteonecrosis, osteoradione necrosis, bisphosphonates.

Onkologie 2009; 3(1): 62–65

Úvod

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN Ostrava se podílí spolu s onkology na léčbě orálních malignit. Dále také zajišťuje stomatologickou a stomatochirurgickou konziliární péči všem onkologickým pracovištím v kraji. Úkol stomatochirurgů není jen v pečlivém provedení chirurgického zákroku pro nádor v dutině ústní a přilehlých oblastech, ale také v následném zajištění dostatečné funkční dutiny ústní, včetně přísunu potravy. Bezproblémová, klidná a bezbolestná dutina ústní tak jistě přispívá

k dosažení plnohodnotného života onkologicky nemocných.

Existuje celá řada pravidel majících vztah k orálnímu zdraví těchto pacientů. Jedním z velmi důležitých opatření je to, které má zamezit vzniku osteonekróz čelistních kostí.

Osteonekrózy čelistí u onkologicky nemocných jsou v podstatě dvojí:

- a) osteoradionekróza,
- b) osteonekróza, čili přetrvávající defekt čelisti, trvající déle jak 8 týdnů, bez předchozího ozáření čelistí nebo bez dřívější přítomnosti kostní metastázy (1).

a) Osteoradionekróza

Osteoradionekróza dolní čelisti patří mezi závažné pozdní nežádoucí účinky radioterapie

(RT) na oblast dutiny ústní, která se typicky rozvíjí v odstupu 6–24 měsíců. Dojde-li však v krátkém časovém intervalu k traumatickému zásahu (zejm. extrakci zubu), může se vznik značně uspišit. Při použití moderních megavoltážních ozařovačů, při precizním plánování a dodržení základních preventivních opatření lze incidenci výrazně snížit (na cca 2 %).

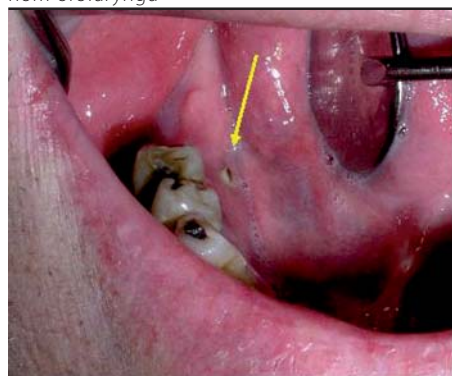
Osteoradionekróza je hypocelulární a hypovaskulární kostěný defekt, kde v klinickém obraze dominuje erytém sliznice s ulcerací a nekrózou kosti. Nejvíce náchylnou částí mandibuly je oblast molárů a premolárů. Diagnóza osteoradionekrózy by nikdy neměla být stanovena, je-li v daném místě perzistující nebo recidivující tumor.

Mezi rizikové faktory pro vznik osteoradionekrózy patří: špatný stav chrupu před RT, použití ortovoltážního záření, velký objem dolní čelisti vystavené záření, vysoká celková i jednotlivá dávka záření a mužské pohlaví.

Léčba

Léčba je svízelná, lokální ošetřování, nekrektomie, toaleta, příp. rozsáhlejší stomatochirurgický výkon, event. hyperbarická oxygenoterapie.

Obrázek 1. Osteoradionekróza alveolu dolní čelisti vpravo, 1,5 roku po radioterapii pro karcinom orofaryngu



Obrázek 2. Osteoradionekróza těla dolní čelisti vpravo u téhož pacienta, dále patrný devastovaný chrup po radioterapii



Obrázek 3. Plastový nosič fluoridových iontů

Prevence

- před zahájením radioterapie stomatologické vyšetření včetně OPG s pečlivou sanací chrupu (RT možno začít 7–10 dní po event. sanaci),
- použití pouze moderních megavoltážních přístrojů,
- precizní plánování radioterapie (3D nebo IMRT) s eliminací horkých míst (hot spots),
- jednotlivou i celkovou dávku volit na základě radiobiologických poznatků (je-li dávka evivalentní normofrakcionaci á 2 Gy < 70 Gy, je incidence osteradionekrózy < 2 %, jinak > 9 %)
- podpůrná léčba během radioterapie k minimalizaci mukozitidy,
- vyhnout se traumatickému zásahu v dutině ústní min. 2 roky po ukončení RT.

b) Osteonekróza

Osteonekróza je jakákoliv nekróza čelisti u onkologického pacienta, který nebyl ozářen v orofaciální oblasti. V poslední době se nejen na našem pracovišti objevují nekrózy alveolárního výběžku čelisti u pacientů s generalizovaným onkologickým onemocněním, u kterých je vedle onkologické terapie zavedena také podpůrná léčba bisfosfonáty. Bisfosfonáty, jako syntetické analogy pyrofosfátu, které se vážou na hydroxyapatit kostní hmoty, vedou k inhibici osteoklastů, čímž brání resorpci kosti. Díky těmto vlastnostem se používají v léčbě osteoporózy, Pagetovy choroby a v onkologii k léčbě mnohočetného myelomu, osteolytických metastáz nádorů prsu, prostaty, ledvin aj.

Prokazatelně zlepšují kvalitu přžívání, mírní bolest, snižují riziko patologických zlomenin a hyperkalcémie.

Bisfosfonáty se rozdělují na nedusíkaté, které byly vyrobeny nejdříve (klodronát, etidronát), a dále na dusíkaté (pamidronát, alendronát, ibandronát, zoledronát, risedronát).

Dusíkatá sloučenina mění jednak mechanismus účinku na osteoklasty a dle dostupných zdrojů také zvyšuje schopnost ovlivnit resorpci kosti (3).

Vznik

O mechanismu vzniku osteonekrózy u onkologických pacientů užívajících bisfosfonáty se vedou polemiky, není známa jasná příčina vzniku nekrózy. Existuje celá řada možných a navíc klinicky doložených hypotéz:

Spoluúčast toxicity chemoterapie: Od 1982 bývá v literatuře popisována toxicita chemoterapie s následnou osteonekrózou čelisti. Chemoterapie nastartuje poruchu endotelu s následným poškozením vyživujících koncových cév v kosti. Jde v podstatě o chemické poškození tkáně (4, 5).

Porucha neoangiogeneze: bisfosfonáty brání neoangiogenezi, inhibují buňky endotelu kapilár, způsobují jejich apoptózu a vznik avaskulární nekrózy kosti (6).

Snížení kostního metabolismu: sekundárně vede ke snížení krevního průtoku kostí, což vede k odumření kostních buněk a nekróze, která ve spojení s infekcí vede k nehojícím se kostním defektům (7).

Porucha epitelizace: způsobena toxicitou bisfosfonátů na orální sliznici. Snížená schopnost hojení sliznice má za následek průnik mikroorganismů do kosti a vznik nehojících se defektů (8).

Vedle nejednoznačných mechanismů vzniku existuje celá řada možných vyvolávajících faktorů. Mezi nejčastější patří *poškození slizničního krytu*. Jde o extrakce zubu, zákroky na parodontu, poranění, defekty od zubní protézy (9, 10). K dalším patří *přidružená onemocnění a léky*, které mají také nepopíratelný vliv na kvalitu sliznice ústní. Patří k nim: diabetes mellitus, revmatoidní artritida, imunodeficit buď infekční nebo polékový, steroidy, imunosupresiva, cytostatika aj. (11). Následují *jiná rizika*, jako jsou kouření, alkoholismus a špatná ústní hygiena.

Bylo stanoveno riziko vzniku osteonekrózy u *základního onkologického onemocnění*. Největší riziko je u pacientů s mnohočetným myelomem a poté s rakovinou prsu (15).

Dalšími mohou být *délka podávání* bisfosfonátů. Popisují se osteonekrózy u pacientů dlouhodobě (rok a více) používajících bisfosfonáty typu zoledronát, pamidronát, alendronát. Jedná se o nejčastěji používané typy. Trvá-li léčba déle jak 3 roky, riziko vzniku osteonekrózy se zvyšuje.

Také *způsob* podávání je dle dostupných zdrojů velmi podstatný. Jsou popisovány nekrózy čelistí převážně u pacientů, kteří dostávají lék i. v. Udává se vznik osteonekrózy u 0,8–12 % (15). Nekrózy se nevyhnují také p. o. podání (7, 10). Udávané riziko je však podstatně menší, udává

se 0,7 případů na 100 tis. obyvatel za rok (15). Toto číslo však zahrnuje i nekrózy vzniklé u pacientů na bisfosfonátech v neonkologické indikaci, léčených např. pro osteoporózu (7, 12, 13).

Panuje shoda, že příčina osteonekrózy je multifaktoriální, závislá nejenom na podávaných bisfosfonátech, ale i na základním onkologickém onemocnění, typu chemoterapie, hormonální léčbě, přidružených chorobách, věku pacienta.

Léčba

Léčebné možnosti shrnula AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) ve svém sdělení, kde také rozděluje pacienty podle stupně postižení osteonekrózou a také podle způsobu aplikace bisfosfonátu (15).

Asymptomatický pacient na i. v. bisfosfonátech

Hlavní snahou je edukace pacienta. Pečlivá hygiena dutiny ústní, sanace chrupu výplněmi, s cílem zabránit extrakci zubu. Dále vyvarovat se zlomenin čelistních kostí.

Asymptomatický pacient na p. o. bisfosfonátech

Můžou se provádět drobné dentoalveolární zákroky, je však nutno upozornit pacienta na možné zdlouhavé hojení extrakční rány. Ke snížení rizika vzniku osteonekrózy je možné vysadit léčbu bisfosfonáty před chirurgickým zákrokem v dutině ústní po dobu min. 3 měsíců.

U asymptomatického pacienta léčeného p. o. bisfosfonáty méně než 3 roky není omezení v dentoalveolární chirurgii včetně zavádění implantátů. Nutno je však myslet na možnou dlouhodobou léčbu bisfosfonáty, a tím protetické řešení chybějícího chrupu upravit tak, aby v budoucnu nebyl pacient osteonekrózou ohrožen.

Naopak u pacientů užívajících p. o. bisfosfonáty spolu s kortikoidy je nutné před chirurgickým zákrokem vysadit bisfosfonáty na minimálně 3 měsíce, poté je opět nasadit až při prokázaném kostním hojení.

Pacient již se zjištěnou osteonekrózou čelisti

AAOMS zde rozlišuje 3 stupně postižení dle závažnosti:

- Stupeň 1. – jde o asymptomatickou nekrózu, bez známky infekce nebo jiných projevů.
- Stupeň 2. – zde se jedná již o osteonekrózu způsobující bolest a s projevy infekce v oblasti měkkých tkání.

- Stupeň 3. – jde o rozsáhlou nekrózu kosti čelisti doprovázenou bolestí, infekcí v okolí a také například patologickou zlomeninou nebo osteolýzou kosti čelisti v celé tloušťce, nebo lze pozorovat zánětlivou extraorální píštěl.

Léčba spočívá ve výplachu úst lokálními dezinfekčními roztoky, například chlorhexidinu 0,12 %, a v lokální toaletě defektu pomocí šetrného odstranění nekrotických hmot. Při projevech zánětu se podávají dlouhodobě antibiotika (PEN, CLI, ERY, TET). Při rozsáhlém postižení je indikována segmentální resekce a rekonstrukce defektu, i přes zvýšené riziko neúspěchu ošetření. Toto ošetření je tak možno považovat pouze za paliativní zákrok vedoucí k dlouhodobějšímu zlepšení potíží.

Dalším problémem je *přerušení léčby bisfosfonáty* při nálezu osteonekrózy.

U pacientů na i.v. bisfosfonátech nemá krátkodobé přerušení dle statistických dat smysl. Pouze dlouhodobé vysazení může pomoci osteonekrózu čelisti stabilizovat a zároveň snížit riziko vzniku další. Na druhou stranu však může zhoršit stav onkologického onemocnění.

Při vysazení orální formy bisfosfonátu na déle jak 6 měsíců může dojít ke spontánní sekvestraci nekrózy nebo její regresi.

Kazuistiky

Případ první

Jedná se o 47letou pacientku, od roku 2005 léčena pro karcinom prsu, provedena parciální resekce prsu, exenterace uzlin axily. Staging uzavřen jako pT2 pN1 M1 – s mnohočetnými metastázami do skeletu. Histologicky se jednalo o duktolobulární karcinom G2, ER 5 %, PR 80 %, c-erb2: negat. Menopauzální status po provedení radiační kastrace 5x 3 Gy. Pacientka podstoupila 6 sérií paliativní chemoterapie v kombinaci TAC (Taxotere (docetaxel), Adriablastina, Cyklofosamid) a analgetickou radioterapií na oblast pánve a femuru 10x3 Gy. Od 9/05 pravidelná aplikace zoledronátu i.v. v dávce 4 mg q3w. Bisfosfonát byl vysazen až 8/08, kdy byla zjištěna nekróza alveolu maxily.

Po ukončení chemoterapie TAC následovala medikace Tamoxifenu tbl 20 mg/die po dobu 2 let, kdy pro progresi metastatických ložisek ve skeletu byla provedena změna hormonoterapie na Arimidex tbl do 11/07. Pro nově zjištěné mnohočetné metastatické postižení jater byla následně nasazena kombinace paliativní chemoterapie Paclitaxel + Gemzar (gemcitabine)

do 3/08, kdy opět pro progresi jaterních metastáz byla změna paliativní chemoterapie na kombinaci Xeloda (capecitabine) + Navelbine (navelbine). Toho času pacientka pokračuje v zavedeném režimu. Kontrolní CT jater z 9/08 ukazuje prakticky kompletní regresi metastáz v játrech. Kontrolní scintigrafie skeletu je bez průkazu progresu metastáz skeletu.

Na ambulanci Kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie ve FN Ostrava byla pacientka odeslána 8/08 onkologem pro asi půl roku trvající ostitidu v oblasti extrakčních ran v horní čelisti vpravo, doprovázenou bolestí pravé strany. Zuby 17 a 16 byly extrahovány 10/07 pro bolest oblastním stomatologem.

Při klinickém vyšetření byl zjištěn defekt nekrotické kosti v místě extrahovaných zubů. Naštěstí nekrózou nedošlo ke vzniku oroantrální komunikace. V blízkosti defektu se nacházely velmi bolestivé viklavé zuby 15 a 14 jako součást fixní protetické práce. Navíc v horní čelisti je patrný neprořezaný zub 13 (obrázek 4).

Po toaletě defektu byla nasazena ATB léčba klindamycinem (Dalacin C 300mg p.o.) 3x d a s asi 10denním odstupem provedena extrakce zubů 15 a 14. Následuje období bez bolesti v oblasti čelisti, přetrvává však nehojící se defekt alveolární kosti (obrázek 5).

Pacientka bude nadále užívat klindamycin 300 mg 3x d p.o. a bude docházet na naši ambulanci k toaletě defektu. Histologické vyšetření nebylo provedeno z důvodu klinicky jasné nekrózy, holá nekrotická kost zubních lůžek, bez přítomnosti granulační tkáně a bez většího defektu kosti při rtg vyšetření. Dále z důvodu minimálně invazivního léčebného přístupu. Větší zákrok (odebrání většího vzorku kosti pro patologa směrodatného, tedy až do oblasti mimo nekrózu) by znamenal vznik oroantrální komunikace s následnými komplikacemi při příjmu potravy.

Případ druhý

Jde o 53letého pacienta s generalizovaným Grawitzovým tumorem pravé ledviny. Roku 2003 byla provedena nefrektomie, zjištěna byla dále generalizace do plic a pánevní kosti. Onemocnění bylo klasifikováno jako pT3NxM1. Od 12/03 byla aplikována chemoterapie a imunoterapie, vinblastin a interferon alfa. 1/04 bylo nutno ukončit aplikaci vinblastinu pro hematologickou a GIT toxicitu. Léčba dále pokračovala pouze monoterapií interferonem alfa 3x týdně. Imunoterapie ukončena 4/04 pro progresi postižení skeletu a měkkých tkání v gluteální oblasti vlevo. Následuje paliativní radioterapie na oblast

Obrázek 4. Nehojící se extrakční rány v horní čelisti vpravo (žlutá šipka). Neprořezaný zub 13 a viklavé zuby 15 a 14 (zelená šipka)



Obrázek 5. Osteonekróza alveolu horní čelisti vpravo



levé hýždě a pánevní kost. Zahájena byla také paliativní hormonální terapie progesteronem (Provera tbl) a podpurná léčba klodronátem (Bonefos tbl 800 mg 2x denně). Asi po roce bylo nutno pro dyspeptické potíže progesteron vysadit a klodronát byl aplikován i.v. (Bonefos i.v. 900 mg á 14 dnů). Dále byly zjištěny dle CT mnohočetné metastázy plic, v oblasti pravé nadledviny, hlavy pankreatu a dle kostní scintigrafie i v oblasti levého acetabula. I přes zahájení paliativní chemoterapie vinblastinem (4–9/05) byla 10/05 zjištěna progresie na plicích a v oblasti nadledviny vlevo, bez zhoršení postižení skeletu. Od 11/05 byla opět ordinována imunoterapie interferonem alfa v kombinaci s retinoidy (Roaccutan tbl). Pro progresi nálezu ve skeletu pánve 2/06 byl klodronát změněn na zoledronát (Zometa 4 mg i.v. co 3–3,5 týdne).

Retinoid byl vysazen pro špatnou toleranci 4/06 a v interferonu se pokračovalo do 2/07. Nadále dle kontrolních zobrazovacích metod byla patrná velmi pomalá progresie nálezů ve skeletu a plicích. Od 3/07 byla již indikována pouze symptomatická terapie zoledronát i.v., antidepresiva a analgetika.

Ze stomatochirurgického hlediska byl pacientovi 4/07 extrahován zub 48, pravděpodobně z důvodu bolesti. Poté 8/07 byl odeslán praktickým stomatologem na ambulanci Kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie a léčen pro kolemčelistní zánět v oblasti pravého úhlu dolní čelisti v místě nehojící se extrakční rány 48 s nutností extrahovat zub 47 pro bolest. V době akut-

Obrázek 6. Osteonekróza alveolu horní čelisti vpravo



Obrázek 7. Osteonekróza alveolu dolní čelisti v oblasti 18 a 17



ního zánětu byl podáván amoxicilin s kyselinou klavulanovou (Augmentin 1g tbl) co 12 hod.

Od 1/08 byl dále léčen pro nehojící se nekrotický kostní defekt v oblasti extrakčních ran 48 a 47 (obrázky 6, 7).

Na rtg snímku nebylo patrné žádné osteolytické ložisko. Pacient užíval klindamycin (Dalacin C 150mg 3xd) po dobu 3 měsíců. Defekt byl léčen minimálně invazivně pomocí toalety a vkládáním longet s místně působícími preparáty typu perubalsámu. Během 7/08 byly již patrné známky počínajícího hojení defektu. Během 9/08 pacient zemřel na komplikace základního onemocnění.

Diskuze

Problematika bisfosfonátů je velmi komplikovaná. Na jedné straně je patrný dokázaný, nevyvratitelný pozitivní efekt u onkologických, ale i osteoporotických pacientů. Na druhé straně nad léčbou bisfosfonáty visí hrozba možných

výrazných nežádoucích účinků na čelistních kostech charakteru nekrotizace alveolárních výběžků. Vzhledem ke zvětšujícímu se počtu případů nemůžeme nad těmito komplikacemi přivírat oči.

Jejich vznik je pravděpodobně multifaktoriální a bude jistě v budoucnu předmětem dalšího zkoumání a vyhodnocování souborů pacientů.

Léčba je velmi problematická a zdoluhavá, ponechává pacienta s bolestivou zející kostní lézí v dutině ústní, která mu komplikuje (pro něj velmi důležitý) příjem potravy a péči o dutinu ústní. Navíc pacienta jistě ovlivní i po stránce psychické.

Nejdůležitější je dle našeho názoru prevence těchto možných komplikací, která spočívá ve velmi jednoduchém opatření. Navíc je již léta zavedena u pacientů před radioterapií v maxilofaciální oblasti.

Spočívá v pečlivém stomatologickém vyšetření dutiny ústní a chrupu za pomoci rtg snímku, nejlépe OPG, a dále v důsledné sanaci chrupu před zahájením léčby bisfosfonáty. Po extrakci zubů se doporučuje min. 3 týdny vyčkat se zahájením léčby.

Nejedná se pouze o náš názor, ale jde i o doporučení americké FDA (Food and Drug Administration) z roku 2004, která upozorňuje na nutnost preventivního stomatologického ošetření před podáváním bisfosfonátů u rizikových pacientů, zvláště s malignitou, chemoterapií, kortikoidy, špatnou ústní hygienou (14).

Závěr

Tato problematika se týká hlavně onkologů. Je velmi důležité zaměřit se na provedení stomatologického vyšetření včetně zhotovení OPG snímku před zahájením léčby bisfosfonáty. Je nutné sledovat stav ústní dutiny onkologických pacientů. Mnohdy jen pohledem se dá zjistit žalostný a nevyhovující stav chrupu onkologických pacientů. Je důležité sledovat, zda se u těchto pacientů již nevytvořil kostní defekt, který mu komplikuje běžný život a o kterém se bojí lékaři říci.

Literatura

1. Rizzoli R, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*, 2008; 42: 841–847.
2. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 46: 653–660.
3. Carol D Morris, Thomas A Einhorn. Bisphosphonates in orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery*; Jul 2005; 87, 7: ProQuest Medical Library, pg. 1609.
4. JH Lenz, et al. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2005; 33(6): 395–403.
5. Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. *Head Neck Surg* 1982; 4: 251–253.
6. 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.
7. Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534.
8. Reid IR, et al. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318–320.
9. Hoff AO, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2005; 20: S55.
10. Bornstein MM, et al. Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Maxilla. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 10/2006; Vol 116: 1035–1042.
11. Khamaisi M, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1172–1175.
12. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753–761.
13. Felsenberg D, et al. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103: A3078–3080.
14. US Food and Drug Administration. MedWatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Zometa (zoledronic acid) injection. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#zometa. Accessed March 2, 2005.
15. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, editor. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Rosemont, IL: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons; 2006.

MUDr. Radomír Hodan

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, FN
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba
radomir.hodan@fnspo.cz
josef.gruna@pr-lab.cz