

Denosumab en MRONJ: richtlijnen voor de tandarts

Inleiding

Denosumab en bisfosfonaten zijn wereldwijd de meest gebruikte klassen van antiresorptieve medicatie. Ze worden gebruikt om een verscheidenheid aan botafwijkingen te behandelen zoals osteoporose en metastatische botziekten. De link tussen bisfosfonaten-behandeling en osteonecrose van de kaak is goed gedocumenteerd. Bisfosfonaat gerelateerde osteonecrose van de kaak en de gevolgen ervan zijn tot op de dag van vandaag een uitdaging voor tandartsen, kaakchirurgen, alsook oncologen wereldwijd. Denosumab kan net als bisfosfonaten bijdragen tot de ontwikkeling van MRONJ, maar de kennis hierover is significant kleiner bij tandartsen en tandheelkundestudenten. In dit artikel wordt getracht antwoorden te geven op vragen omtrent de behandeling van patiënten onder denosumab, alsook op de mogelijke preventieve maatregelen die kunnen getroffen worden om MRONJ bij denosumab-gebruikers te vermijden.

Enquête

Uit een enquête, afgenomen bij zowel studenten aan de KULeuven als algemene tandartsen over heel Vlaanderen, blijkt dat het overgrote deel van de ondervraagden, namelijk 96.1%, ooit al van bisfosfonaten heeft gehoord. Van deze groep mensen blijkt ook 98% daadwerkelijk te weten waarvoor het gebruikt wordt en wat de implicaties zijn voor de tandarts. Van alle ondervraagden heeft 3.9% nog nooit van bisfosfonaten gehoord en weet dus ook niet wat mogelijke indicaties en implicaties zijn. Op de vraag of het medicijn denosumab gekend was, antwoordde een aanzienlijk kleiner deel van de studenten en tandartsen positief, namelijk 52.9%. Van deze groep weet 93% effectief waarvoor denosumab wordt voorgeschreven en wat de mogelijke implicaties zijn voor de tandarts. 47.1% heeft nog

nooit gehoord van denosumab. Deze resultaten tonen aan dat er nood is aan een betere educatie omtrent Xgeva en Prolia, beiden denosumab producten.

Denosumab

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat per injectie subcutaan wordt toegediend. Sinds 2010 is denosumab goedgekeurd voor het gebruik tegen osteoporose bij mannen en postmenopauzale vrouwen (Prolia®) en bij patiënten met botmetastasen (Xgeva®). [1]

Prolia

Prolia wordt twee keer per jaar geïnjecteerd en bevat 60mg denosumab in 1ml oplossing. Het is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen, die een verhoogde kans hebben op fracturen van het bot, zoals wervelfracturen of heupfracturen. Ook wordt het voorgeschreven voor de behandeling van botverlies bij mannen met prostaatkanker. [2] [3]

Xgeva

Xgeva wordt geïnjecteerd op maandelijkse basis. Elke injectieflacon bevat 120mg denosumab in een 1,7ml oplossing. De dosis is daarmee hoger dan deze bij Prolia. Xgeva wordt gebruikt bij personen met een volgroeid skelet en volwassenen met een reusceltumor van het bot, waarbij resectie van de tumor hoogstwaarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit. Ook wordt Xgeva voorgeschreven ter preventie van botcomplicaties bij volwassen personen met botmetastasen, afkomstig van solide tumoren. De patiëntpopulatie die Xgeva krijgt, verschilt grondig van de Prolia-patiënten. Dit doordat hun algemene gezondheid veel minder is en er ook meer polyfarmacie is. [2] [4]

ABSTRACT

Uit een enquête afgenomen bij tandheelkundestudenten aan de KULeuven en tandartsen over heel Vlaanderen blijkt dat 96.1% weet wat bisfosfonaten zijn en welke de implicaties zijn voor de tandarts. Voor denosumab is dit slechts 52.9%. Zowel bisfosfonaten als denosumab kunnen bijdragen tot de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak. Er is dus nood aan een betere educatie en bewustwording over denosumab. Het doel van dit artikel is de theoretische achtergrond betreffende denosumab en MRONJ aan te vullen bij tandheelkundestudenten en tandartsen en hulp te bieden bij het maken van beslissingen bij de behandeling van patiënten die denosumab toegediend krijgen of de therapie in de nabije toekomst moeten ondergaan. Het artikel bespreekt Prolia, Xgeva en hun indicaties, MRONJ, preventiestrategieën, alsook de richtlijnen voor tandheelkundige behandelingen bij patiënten onder behandeling met denosumab.

Werkingsmechanisme

Botremodelling bestaat uit twee processen, de botopbouw en de botresorptie. Deze processen worden respectievelijk gecoördineerd door de osteoblasten en osteoclasten en deze worden remodellerinseenheden genoemd. Bij een gezonde jong volwassenen blijft de totale botmassa constant. Dit wil zeggen dat de botopbouw in evenwicht is met de botresorptie. Botresorptie gebeurt door de osteoclasten die hiervoor moeten differentiëren en geactiveerd worden. Voor dit proces is RANKL noodzakelijk, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, die tot expressie wordt gebracht op het membraan van de osteoblasten. RANKL is essentieel voor de vorming, functie en overleving van de osteoclasten. Wanneer RANKL bindt aan zijn receptor RANK, die zich bevindt ter hoogte van het osteoclastmembraan, wordt de osteoclast geactiveerd waardoor botresorptie kan plaatsvinden.

Denosumab bindt aan RANKL met een hoge affiniteit en specificiteit, waardoor een interactie met RANK niet meer mogelijk is. Dit leidt tot een verminderd aantal en verminderde functie van de osteoclasten, waardoor er ook minder botresorptie zal plaatsvinden. De botformatie zal dan de overhand nemen, waardoor de botmassa en botdensiteit toeneemt en zo het risico op fracturen daalt bij personen met osteoporose of botmetastasen. [1] [5]

Osteonecrose van de kaak

In 2003 werd voor het eerst de relatie tussen bisfosfonaatgebruik en osteonecrose van de kaak beschreven en men benoemde dit met de term BRONJ, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Sinds 2014 beveelt the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons aan om te spreken over MRONJ, medication-related osteonecrosis of the jaw. Dit omwille van het groeiend aantal gevallen van osteonecrose die geassocieerd zijn met andere antiresorptieve therapieën zoals denosumab en anti-angiogene medicatie bij patiënten die geen verleden kennen van bisfosfonaatgebruik. [6] [7] [8]

Pathogenese

Het exacte mechanisme van medicatie-gerelateerde osteonecrose van de kaak is nog niet goed gekend, maar meerdere mechanismen zijn

betrokken. Veel hypothesen werden naar voor gebracht en het is onwaarschijnlijk dat één enkele hypothese de pathofysiologie van MRONJ kan verklaren. [9] [10]

Ten eerste is infectie ter hoogte van het bot een belangrijke factor voor het ontstaan van osteonecrose. In biopten van MRONJ weefsel zijn bijna altijd polymorfonucleaire leukocyten en aggregaten van bacteriën terug te vinden, maar ook virussen en schimmels. Bacteriën stimuleren de botresorptie en dragen bij aan de botnecrose door de productie van lokale cytokines, wat resulteert in lokale osteolyse.

Vervolgens is het zo dat antiresorptieve medicatie zorgt voor een onderdrukking van de osteoclastactiviteit. De diepgaande remming van de osteoclastenfunctie voorkomt dat er een normale botturnover kan plaatsvinden en het aanpassingsvermogen van het bot wordt onderdrukt. Dit in zodanige mate dat lokale microschade, als gevolg van normale mechanische belasting of door een bepaald letsel zoals een extractiewonde, niet kan worden hersteld. MRONJ lijkt beperkt te zijn tot de kaak. Vermoedelijk ligt dit aan de hoge botturnover in de kaak als gevolg van de druk door het kauwen en aan de biologie van kaakbot, die een rijke bloedtoevoer heeft.

Tenslotte is het zo dat het voor denosumab niet gekend is dat deze anti-angiogenetische eigenschappen bezit en wordt er een normale vascularisatie gezien in MRONJ-biopten bij patiënten onder behandeling met denosumab. Bisfosfonaten daarentegen hebben wel een angiogenese-remmend effect en er wordt gesuggereerd dat dit kan bijdragen tot de ontwikkeling van MRONJ. [11] [12] [7]

Risicofactoren

Dentoalveolaire chirurgie, zoals extracties, implantaatplaatsing, apexresecties en parodontale ingrepen, zijn de belangrijkste orale risicofactoren bij patiënten die botafbraakremmende medicatie toegediend krijgen. Het extraheren van tanden, vaak uitgevoerd omwille van parodontitis of cariës, is één van de meest gerapporteerde risicofactoren voor het ontwikkelen van MRONJ. Een voorgeschiedenis van tandheelkundige problemen, zoals cariës, tandtraumata en

parodontitis zijn gelinkt met de ontwikkeling van MRONJ in ongeveer 70-80% van de gevallen. Vervolgens is er ook een significante correlatie beschreven tussen het gebruik van uitneembare (slecht passende) kunstgebitten en de ontwikkeling van MRONJ. Dit onderstreept de noodzaak om ervoor te zorgen dat protheses correct geplaatst moeten worden. [12] [13]

Voor de systemische risicofactoren zien we dat er mogelijks een hoger risico op MRONJ bestaat bij het gebruik van steroïden, anemie, diabetes, soort maligniteit, bestraling, chemotherapie, obesitas, vitamine D deficiëntie, het gebruik van tabak, hyperthyroïdie, nierdialyse en een toenemende leeftijd. Naast denosumab en bisfosfonaten zijn er nog andere medicijnen waarvan men vermoedt dat deze bijdragen aan de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak, waaronder de angiogenese-inhibitoren. [13] [14] [15] [11] [16]

MRONJ is een aandoening die gedefinieerd wordt als blootliggend bot dat aanwezig is ter hoogte van de maxillofaciale regio en welke niet geneest binnen de acht weken na identificatie door een geneesheer/tandarts. Dit bij mensen die langdurig antiresorptieve medicatie of angiogenese inhibitoren gebruiken of in het verleden behandeld werden met deze medicatie en waarbij er geen geschiedenis gekend is van radiotherapie in het craniofaciale gebied.

Incidentie van MRONJ bij denosumab

Voor kankerpatiënten die behandeld worden met denosumab blijkt de incidentie van MRONJ licht gestegen te zijn ten opzichte van het voorkomen van MRONJ bij behandeling met intraveneuze bisfosfonaten. Uit klinische onderzoeken met Xgeva blijkt dat de incidentie van MRONJ hoger is naarmate de blootstelling langer duurt. De incidentie tijdens het eerste jaar van behandeling is 1.8%, in het tweede jaar 3.7% en 4.6% voor ieder jaar erna.

MRONJ zien we vooral bij patiënten die Xgeva toegediend krijgen en veel minder bij patiënten die onder behandeling staan met Prolia. Een studie die uitgevoerd werd bij 19.521 patiënten die onder behandeling waren met Prolia, ontwikkelden slechts 14 patiënten MRONJ. Dit omdat de dosis bij Prolia veel lager ligt. Het risico op MRONJ bij lage doses van denosumab wordt geschat tussen de 1 op 10.000 en 1 op 100.000 per jaar en blijkt slechts iets toegenomen te zijn of helemaal niet, in vergelijking met het risico op MRONJ in de algemene bevolking die geen Prolia-behandeling ondergaan. [17] [18]

Stadia en klinische kenmerken

Osteonecrose van de kaak wordt onderverdeeld in verschillende stadia. Tegenwoordig hanteert quasi iedereen de AAOMS-classificatie, een onderverdeling naargelang de ernst en kenmerken van de aandoening, bot waar te nemen. [14] [12]

Preventie

Voorlichting van de patiënt is van uiterst belang. Deze dient ingelicht te worden over het belang van een goede mondhygiëne. Wanneer een patiënt een denosumab behandeling moet ondergaan, is het cruciaal dat hij of zij op de hoogte gebracht wordt welke net de risico's zijn om MRONJ te ontwikkelen. Indien de patiënt rookt, is het ook nodig om een rookstop aan te raden. Educatie omtrent de vroege tekenen en symptomen van MRONJ zijn van uiterst belang, zodat de patiënt zich vroegtijdig zal begeven naar de behandelende arts bij het optreden van deze symptomen.

Vervolgens is een dentale screening zeer belangrijk ter preventie van MRONJ. Wanneer een arts een behandeling met denosumab voorschrijft, is het zijn verantwoordelijkheid om de patiënt adequate informatie te verschaffen over de risico's voor het ontwikkelen van MRONJ en zijn ze verplicht om de patiënt door te verwijzen naar een tandarts voor een grondige tandheelkundige screening. Omgekeerd is het de verantwoordelijkheid van de tandarts om preventieve maatregelen uit te voeren en patiënten te informeren over de noodzaak van voortdurende tandheelkundige zorg tijdens de behandeling. Elk tandheelkundig probleem die interventie vereist, dient opgelost te worden voor de aanvang van de therapie met denosumab. Tijdens de behandeling zou de patiënt om de 4 à 6 maanden op controle moeten komen bij de tandarts. [13] [19]

Ook het gebruik van een antibioticumprofylaxe bij de behandeling van denosumab-patiënten is aangeraden. Hierbij gaat men drie dagen voor de ingreep drie keer per dag Amoxiclav 875mg moeten innemen. Na de dentoalveolare ingreep moet de doos worden uitgenomen en dient men 1 keer per dag Doxycycline 100mg in te nemen tot mucosale heling heeft plaatsgevonden. [20]

Een andere preventieve maatregel die men toepast is de drug holiday. Dit is een pauze die ingelast wordt in het toedienen van botresorptieremmers rond de periode van bijvoorbeeld dentoalveolaire chirurgie. Denosumab blokkeert de osteoclast-activiteit, maar bindt zich niet aan de botmatrix. Bij inname van denosumab vindt er nog inhibitie van botresorptie plaats gedurende 6 maanden na de laatste toediening. Voor denosumab wordt aanbevolen om de behandeling ten minste 3 maanden te stoppen voor dentoalveolaire ingrepen, indien mogelijk 6 maanden. De beslissing om de behandeling met denosumab te staken moet steeds gebeuren in overleg met de behandelende arts/oncoloog. [14] [7]

Het gebruik van epinefrine-bevattende lokale anesthetica, zoals lidocaine, moet worden vermeden vanwege de reeds gecompromitteerde bloedstroom die geassocieerd is met MRONJ. Daarom wordt het gebruik van mepivacaine (Scandonest®) aangeraden bij het lokaal verdoven van MRONJ-patiënten. [21]

Tenslotte is er nog L-PRF, leucocyte- and platelet-rich fibrin. Bij deze techniek neemt men preoperatief ongeveer 10ml bloed af bij de patiënt en dit wordt onmiddellijk gecentrifugeerd. Na het centrifugeren ziet men in het midden van het bloedstaal de fibrineklonter. Deze klonter is een verzameling van cytokines, ketens van glycanen, en glycoproteïnen welke belangrijk zijn in het genezingsproces. Het gebruik van L-PRF procedures is niet alleen gunstig vanuit het oogpunt van stolling, maar ook voor het vrijgeven van groeifactoren gedurende een periode van maximaal veertien dagen na chirurgie. Zowel in vitro als in vivo studies toonden alreeds de goede resultaten aan. [22] [23]

Stadium	Kenmerken en symptomen volgens AAOMS-classificatie
0	Aspecifieke symptomen (pijn, toegenomen mobiliteit van elementen, fistel- of abcesvorming, veranderde sensorische functie of abnormale radiografische bevindingen die verder reiken dan de grenzen van het alveolaire bot) zonder blootliggend en necrotisch bot
1	Blootliggend en necrotisch bot bij asymptomatische patiënten, waarbij tekenen van infectie afwezig zijn
2	Blootliggend en necrotisch bot bij patiënten met pijn, waarbij tekenen van infectie aanwezig zijn en erytheem in de regio van het blootliggend bot, met of zonder purulente drainage
3	Blootliggend en necrotisch bot bij patiënten met pijn, infectie en minstens een van de vier volgende symptomen: <ul style="list-style-type: none">- Blootliggend, necrotisch bot uitbreidend tot buiten het alveolaire bot, resulterend in een pathologische fractuur- Oro-antrale of oro-nasale verbinding- Extra-orale fistelvorming- Radiografisch bewijs van osteolyse dat uitbreidt tot in de bodem van de sinus maxillaris of onderrand van mandibula

Behandeling

MRONJ stadium	Behandeling
Stap 1	Stopzetting van behandeling met Prolia of Xgeva
0	- Symptomatische behandeling - Indien nodig systemische antibiotica
1	- Antibacteriële mondspoeling (chloorhexidine 0,12%) - Nauwe opvolging (4x/jaar) - Patiënt educatie - Systemische antibiotica (Doxycycline)
2	- Symptomatische behandeling - Antibacteriële mondspoeling (chloorhexidine 0,12%) - Systemische antibiotica (Augmentin of Clindamycine) - Debridement bij onvoldoende effect van conservatieve behandeling
3	- Antibacteriële mondspoeling (chloorhexidine 0,12%) - Systemische antibiotica (Augmentin of Clindamycine) - Symptomatische behandeling - Debridement, reconstructie is soms noodzakelijk

Richtlijnen voor tandheelkundige behandelingen bij patiënten onder denosumab

Wanneer de toediening van denosumab reeds van start is gegaan, moet de mondholte van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden om de 4-6 maanden op tandheelkundige en parodontale problemen. Indien er problemen zijn, moeten deze behandeld worden volgens bepaalde protocollen. Het behandelplan moet voor elke patiënt individueel bepaald worden op basis van co-morbiditeiten, risicofactoren voor MRONJ, de omvang van de geplande ingreep, evenals de risico's op breuken en skeletale events.

Richtlijnen voor patiënten onder Prolia

De aanbevelingen bij personen onder de behandeling met prolia zonder specifieke risicofactoren zijn vergelijkbaar met de richtlijnen die van toepassing zijn op alle gezonde personen. Deze omvatten het behoud van een goede dagelijkse mondhygiëne en een regelmatig bezoek aan de tandarts, 2-3 keer per jaar. Indien er al langer dan 4 jaar Prolia wordt toegediend moet men behoedzaam zijn en goede preventieve maatregelen treffen. Een drug-holiday bij een eventuele tandheelkundige ingreep is niet noodzakelijk.

Bij personen met risicofactoren voor MRONJ en die Prolia innemen, kan wel worden geadviseerd om de behandeling preventief te stoppen en de therapie pas opnieuw te starten nadat de chirurgische site volledig genezen is. Men neemt bij deze patiënten het zekere voor het onzekere wanneer dento-alveolaire chirurgie noodzakelijk is. Het gebruik van mepivacaïne als lokaal anestheticum, een antibioticumprofylaxe en het aanbrengen van L-PRF is dan ook aangeraden. Wanneer multipole extracties nodig zijn, worden deze best gefaseerd en post-operatief wordt vaak antibioticum gegeven tot er mucosale heling heeft plaatsgevonden. [24] [8]

Richtlijnen voor patiënten onder Xgeva

In het algemeen kan elke niet-chirurgische procedure veilig worden uitgevoerd op basis van de behandelprotocollen die gewoonlijk worden gebruikt voor de algemene bevolking. Chirurgische procedures daarentegen moeten zorgvuldig geëvalueerd worden en dient men te vermijden wanneer de toediening van Xgeva reeds begonnen is. Wanneer dento-alveolaire chirurgie niet te vermijden is, past men vanzelfsprekend ook preventieve maatregelen toe. Het aanbrengen van L-PRF ter hoogte van de chirurgische site, antibioticumprofylaxe en het

verdoeven van deze patiënten met anesthetica zonder vasoconstrictor zijn belangrijke voorzorgsmaatregelen. Ook bij deze patiëntenpopulatie worden extracties gefaseerd en dient men post-operatief antibioticum te nemen tot mucosale sluiting plaatsvindt. Men probeert altijd zo minimaal invasief mogelijk te werken en soms kan een drug-holiday aangewezen zijn. Dit gebeurt steeds in overleg met de behandelende arts of oncoloog. In bijlage een overzicht met welke behandelingen onder Xgeva mogelijk zijn en welke niet. [24] [13]

Besluit

Dit artikel richt zich op de preventie van MRONJ bij patiënten die denosumab producten toegediend krijgen voor de behandeling van osteoporose of botmaligniteiten. MRONJ is een aandoening die vooral voorkomt bij patiënten die behandeld worden voor een botgemetastaseerde maligniteit met hoge doses van denosumab (Xgeva). De osteonecrose-laesies ontstaan in de meeste gevallen na dento-alveolaire ingrepen. Voorzorgsmaatregelen moeten getroffen worden, aangezien MRONJ tot op de dag van vandaag een uitdaging vormen voor tandartsen, stomatologen en oncologen wereldwijd en de uitkomsten van de behandeling onvoorspelbaar zijn. Het risico op MRONJ kan gereduceerd worden door het controleren van een aantal factoren die geassocieerd zijn met een verhoogde kans op MRONJ ontwikkeling.

De klinische aanbevelingen in dit artikel zijn gebaseerd op een kritische evaluatie van relevante wetenschappelijke gegevens, maar zijn geen standaard richtlijnen die voor iedereen van toepassing zijn. Deze praktische aanbevelingen moeten samen worden gezien met het professionele oordeel van de behandelaar en de individuele behoeften en voorkeuren van de patiënt. Er moet altijd gekeken worden naar de duur van de antiresorptieve behandeling, de dosis van de denosumab-medicatie, de algemene toestand van de patiënt, co-morbiditeiten, etc. Een goede communicatie tussen de patiënt, de tandarts, de kaakchirurg en andere zorgverleners is van cruciaal belang.

Tandheelkundige behandeling	Voor behandeling met Xgeva	Tijdens en na behandeling met Xgeva
<u>Orthodontische behandeling</u>	Mogelijk	Contra-indicatie
<u>Endodontische behandeling</u>	Geïndiceerd	Geïndiceerd
<u>Parodontale behandeling (niet – chirurgisch)</u>	Geïndiceerd	Mogelijk
<u>Restauratieve behandeling</u>	Geïndiceerd	Geïndiceerd
<u>Uitneembare prothese</u>	Mogelijk	Mogelijk, relinen indien nodig
<u>Implantaten</u>	Contra-indicatie	Contra-indicatie
<u>Tandextractie</u>	Geïndiceerd indien deze eenvoudig is. Complete wondheling vereist vooraleer start met Xgeva-behandeling	Gecontra-indiceerd. Indien toch noodzakelijk: minimaal invasief en drug-holiday in overleg met behandelende arts of oncoloog. Aanzienlijk risico op MRONJ
<u>Parodontale chirurgie</u>	Geïndiceerd	Mogelijk, maar drug holiday aangeraden in overleg met behandelende arts of oncoloog. Aanzienlijk risico op MRONJ
<u>Endodontische chirurgie</u>	Geïndiceerd	Mogelijk, maar drug-holiday aangeraden in overleg met behandelende arts of oncoloog. Aanzienlijk risico op MRONJ

*Mogelijk: laag risico zonder specifieke contra-indicaties, een individuele risico-baten balans is noodzakelijk

*Contra-indicatie: hoog risico op ONJ en de tandheelkundige behandeling geeft weinig voordelen

*Geïndiceerd: geen of laag risico, de voordelen van de behandeling overstijgen het risico op ONJ

Bibliografie

- [1] E. Dubois en R. Rissman, „New Drug Mechanisms, Denosumab,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 804-806, 2011.
- [2] A. Medinfo, *Product information for Prola and Xgeva*, Brussels: Thousand Oaks, 2010.
- [3] A. Kapoor, C. Wu, B. Shayegan en A. Rybak, „Contemporary agents in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer,” *Can Urol Assoc J*, nr. November-December, pp. 414-423, 2016.
- [4] R. Coleman, P. Abrahamsson en P. Hadji, „Pathophysiology of bone metastases,” in *Handbook of cancer-related bone disease*, UK, BioScientifica, 2010, pp. 33-52.
- [5] J. Wilton, „Denosumab, New Horizons in the Treatment of Osteoporosis,” *Nursing for women's health*, pp. 249-252, 2011.
- [6] P. Tarassoff en K. Csermak, „Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients,” *Journal of oral and maxillofacial surgery*, p. 1238-1239, 2003.
- [7] A. Khan, A. Morrison, A. Cheung, W. Hashem en J. Compston, „Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015,” *Osteoporosis international*, 2016, Vol.27(3), pp. p.853-859, 22 October 2015.
- [8] K. Grisar, M. Schol, J. Schoenaers, T. Dormaar, R. Coropciuc, V. Vander Poorten en C. Politis, „Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences,” *International journal of oral and maxillofacial surgery*, pp. 1592-1599, 2016.
- [9] S. Das en J. Crockett, „Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment,” *Dovepress - Drug design, Development and herapy*, pp. 435-448, 2013.
- [10] D. Dempster, C. Laming, P. Kostenuik en A. Grauer, „Role of RANK Ligand and Denosumab, a Targeted RANK Ligand Inhibitor, in Bone Health and Osteoporosis: A Review of Preclinical and Clinical Data,” *Clinical Therapeutics*, pp. 521-536, 2012.

- [11] S. Otto, „Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws,” Munich, Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 2015.
- [12] L. Drudge en B. Turner, „Treatment-related osteonecrosis of the jaw: presentation and management,” *Cancer nursing practice*, pp. 28-36, 2012.
- [13] G. Campisi, S. Fedele, V. Fusco, G. Pizzo, I. Di Fede en A. Bedogni, „Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patiënts,” *Future oncology*, pp. 257-275, 2014.
- [14] AAOMS, „Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ),” *Nederlandse vereniging voor mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie*, p. 5, 2015.
- [15] V. Guarneri, D. Miles, N. Robert, V. Diéras, J. Glaspy, I. Smith, C. Thomssen, L. Biganzoli en T. Taran, „Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer,” *Breast Cancer Research and Treatment*, pp. 181-188, 2010.
- [16] A. Khan, A. Morrison, D. Felsenberg, L. McCauley, F. O’Ryan, I. Reid, S. Ruggiero, A. Taguchi, S. Tetradis, N. Watts, M. Brandi, E. Peters, T. Guise, R. Eastell en e. al., „Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus,” *Journal of bone and mineral research*, pp. 3-23, 2014.
- [17] A. MedInfo, „Product information for Prola and Xgeva,” Thousand Oaks, Brussels, 2010.
- [18] A. Stopeck, A. Lipton, J. Body en G. Steger, „Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study,” *Journal of clinical oncology*, pp. 28, no. 35, 2012.
- [19] K. Pittman, Y. Antill, A. Golddrick, J. Goh en R. De Boer, „Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures,” *Asia-Pacific Journal of Clinical oncology*, 10 November 2016.
- [20] V. Montefusco, F. Gay, F. Spina, R. Miceli, M. Maniezzo, M. Ambrosini, L. Farina, S. Piva, A. Palumbo, M. Boccadoro en P. Corradini, „Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates,” *Leukemia and lymphoma*, pp. 2156-2162, 2009.
- [21] „IAOMT Position Paper on Jawbone Osteonecrosis,” *International academy of oral medicine and toxicology*, 2014.
- [22] D. Ehrenfest, B. Kang, M. Del Corso, M. Nally, M. Quirynen, H. Wang en N. Pinto, „The impact of the centrifuge characteristics and,” *Poseido Journal*, pp. 129-139, 2014.
- [23] A. Temmerman, W. Teughels, C. Dekeyser en M. Quirynen, „L-PRF: de toekomst voor weefsel regeneratie in de tandheelkunde?,” *vvtmagazine*, 2013.
- [24] A. Khan, A. Morrison, D. Kendler, R. Rizzoli, D. Hanley, D. Felsenberg, L. McCauley, F. O’Ryan, I. Reid, S. Ruggiero, A. Taguchi, S. Tetradis, N. Watts, M. Brandi, E. Peters, T. Guise, R. Eastell en e. al., „Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ,” *Journal of clinical densitometry*, pp. 8-24, 2017.