

## STAND VAN ZAKEN

## Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak

Anton A.M. Franken, Nico J.C. van Blijderveen, Max J.H. Witjes en Coen J.C. Netelenbos

- Na langdurige behandeling met bisfosfonaten kan zogenaamde 'bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak' (BRONJ) optreden, een relatief zeldzame, maar ernstige en moeilijk behandelbare bijwerking.
- De incidentie van BRONJ bij patiënten onder behandeling wegens osteoporose is laag en ligt rond de 0,1%. Binnen de oncologie, waarbij hogere intraveneuze doseringen worden gebruikt, ligt het voorkomen hoger; deze varieert tussen de 3-10%.
- Risicofactoren voor BRONJ zijn invasieve behandeling zoals tandextractie, wortelkanaalbehandeling en plaatsing van tandimplantaten, of trauma in de vorm van drukplaatsen door een slecht passende prothese.
- Geadviseerd wordt om bij patiënten met te verwachten hoog risico een gebitscontrole uit te laten voeren door tandarts of kaakchirurg en het gebit zo nodig te saneren vóór de start van de behandeling met bisfosfonaat.
- Tijdens de behandeling met bisfosfonaten dienen alle patiënten een goede mondhygiëne in acht te nemen, regelmatig hun gebit te laten controleren en bij eventuele mondklachten een tandarts te consulteren.
- Het is belangrijk dat voorschrijvende artsen, tandartsen en kaakchirurgen op de hoogte zijn van het gebruik van bisfosfonaten door hun patiënten en van BRONJ als mogelijk bijwerking. Dit vereist samenwerking en informatie-uitwisseling tussen de diverse behandelaars.

Bisfosfonaten zijn veelgebruikte geneesmiddelen bij de behandeling van postmenopausale osteoporose, glucocorticoid-geïnduceerde osteoporose, de ziekte van Paget en, binnen de oncologie, ter preventie en behandeling van bothaarden bij bijvoorbeeld multipel myeloom en solide tumoren zoals mamma- en prostaatacarcinoom.<sup>1,2</sup> Bisfosfonaten remmen de botafbraak en vertragen de progressie van osteolytische haarden door remming van de activiteit van de osteoclasten. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bisfosfonaten ook antitumoreffecten hebben.<sup>3</sup>

In Nederland gebruiken ongeveer 270.000 patiënten bisfosfonaten (bron: Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) 2008; <http://www.gipdatabank.nl>). In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de in Nederland verkrijgbare bisfosfonaten.

De meest gerapporteerde bijwerkingen van de orale bisfosfonaten zijn van gastro-intestinale aard en zijn mede aanleiding voor het vroegtijdig staken van de medicatie. Recent Nederlands onderzoek toont aan dat ongeveer 50% van de patiënten binnen 1 jaar na starten van orale bisfosfonaatherapie stopt met de behandeling.<sup>4</sup>

### BISFOSFONAATGERELATEERDE OSTEONECROSE VAN DE KAAK

Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak is een zeldzame, ernstige en moeilijk te behandelen bijwerking, die voor het eerst in 2003 werd gerapporteerd, aanvankelijk uitsluitend na intraveneuze toediening bij maligniteiten maar later ook na gebruik van orale bisfosfonaten bij

*Isala Klinieken, Zwolle.*

*Dr. A.A.M. Franken, internist-endocrinoloog*

*(tevens: College ter Beoordeling van*

*Geneesmiddelen, en Haag).*

*College ter Beoordeling van*

*Geneesmiddelen, Den Haag.*

*Drs. N.J.C. van Blijderveen, arts-onderzoeker.*

*Universitair Medisch Centrum,*

*afd. Kaakchirurgie, Groningen.*

*Dr. M.J.H. Witjes, kaakchirurg.*

*VU Medisch Centrum,*

*afd. Interne Geneeskunde, Amsterdam.*

*Prof.dr. C.J.C. Netelenbos, internist-endocrinoloog.*

*Contactpersoon: dr. A. Franken*

*(a.a.m.franken@isala.nl).*

de behandeling van osteoporose.<sup>5,6</sup> Sindsdien zijn er in de literatuur verschillende benamingen ontstaan voor dit fenomeen, maar tegenwoordig wordt de term 'bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw' (BRONJ) gehanteerd.

Opvallend is dat de eerste rapportage van deze bijwerking pas 6 jaar na registratie van bisfosfonaten plaatsvond. Volgens de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) wordt in het algemeen meer dan de helft van de ernstige bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen pas 7 jaar of later na registratie geïdentificeerd.<sup>7</sup>

De diagnose 'BRONJ' wordt gesteld op basis van klinische en radiologische kenmerken. Het belangrijkste klinische kenmerk van osteonecrose van de kaak is geëxposeerd kaakbot omgeven door ontstoken weke delen. Typisch zijn spontaan geëxposeerd bot en de niet-genezende alveole na tandextractie. Volgens de definitie van BRONJ moet de expositie van het bot minimaal 8 weken duren, zonder radiotherapie van de kaak in de voorgeschiedenis. Bij chirurgische exploratie worden relatief grote gebieden met dood bot gezien, met sekwestratie van botfragmenten (figuur).

#### KLINIEK

Naar ernst kan BRONJ ingedeeld worden in 3 stadia zoals beschreven in tabel 2. Aan de expositie van bot gaat frequent een voorstadium vooraf (stadium 0) van klachten van pijn in de kaak en soms al osteosclerose op de röntgenfoto. Kenmerkende klinische symptomen hierbij zijn foetor ex ore, zwelling, mobiele gebitselementen, diffuse pijn en paresthesiën. Na het ontstaan van geëxposeerd bot kunnen er in een later stadium oraantrale (verbinding tussen mond en sinus maxillaris), oronasale en orocutane fistels optreden. Bij ongeveer 66% van de

patiënten wordt BRONJ aangetroffen in de onderkaak, bij 25% in de bovenkaak en bij ongeveer 10% in zowel boven- als onderkaak. Bij 50-60% van de beschreven casussen ging aan de afwijking een invasieve behandeling vooraf zoals tandextractie, wortelkanaalbehandeling en plaatsing van tandimplantaten, of trauma in de vorm van drukplaatsen door een slecht passende prothese. De kaak is vooral kwetsbaar doordat het kaakbot bedekt is met relatief dun oraal slijmvlies waarin bij een lokaal trauma relatief snel een beschadiging ontstaat.

BRONJ treedt meestal niet direct aansluitend aan de ingreep op, maar vaak pas maanden later. Röntgenologisch onderzoek laat afwisselend radiolucente en sclerotische, diffuus begrensde veranderingen van het bot zien. CT is nauwkeuriger voor het diagnosticeren en het inschatten van de omvang van het botsekwester dan het orthopantomogram of MRI.<sup>8</sup>

#### EPIDEMIOLOGIE

De meeste beschreven casussen van BRONJ treden op binnen de oncologie, na intraveneus gebruik van bisfosfonaten in de hogere doseringen. De prevalentie wordt geschat op 2-4% bij patiënten met solide tumoren en 6,8-10,0% bij multipel myeloom. Er zijn weinig prospectieve en zeker geen gerandomiseerde studies. De belangrijkste studie is uit 2005. Daarin bevond zich een grote groep van patiënten met multipel myeloom en patiënten met botmetastasen bij mamma- en prostaatacarcinoom, die werden behandeld met intraveneuze bisfosfonaten.<sup>9</sup> De prevalentie van BRONJ bedroeg 6,7% en de aandoening trad op na gemiddeld 40 maanden. De duur van de behandeling was een duidelijk risicofactor. In een recente systematische review werd de prevalentie van BRONJ in gepoolde data van ruim 39.000 oncologische patiënten

**TABEL 1** Overzicht van in Nederland geregistreerde bisfosfonaten

stofnaam	merknaam	generiek preparaat beschikbaar	toedieningsvorm*
alendroninezuur	Fosamax, Fosavance, Adrovanse, Alendronax, Alendronorm	ja	oraal
clodroninezuur	Bonefos, Ostac	nee	oraal, intraveneus
etidroninezuur	Didrokit, Didronel	nee	oraal
ibandroninezuur	Bondenza, Bondronat, Bonviva, Destara, Ibagetit, IbandroMylan, Ibandronorm	ja	oraal, intraveneus
risedroninezuur	Actokit, Actonel	ja	oraal
tiludroninezuur	Skelid	ja	oraal
pamidroninezuur	Pamipro	ja	intraveneus
zoledroninezuur	Aclasta, Zometa	nee	intraveneus

\*Toedieningsvorm die voor dit actieve bestandsdeel in het algemeen in Nederland beschikbaar is. Niet alle aangegeven toedieningsvormen zijn noodzakelijkerwijs voor iedere merknaam beschikbaar.

geschat op 6,1%.<sup>10</sup> In de literatuur wordt tevens melding gemaakt van een verhoogde prevalentie bij gelijktijdig gebruik van glucocorticoiden en angiogeneseremmers zoals sunitinib en bevacizumab.<sup>11-13</sup> Inmiddels zijn er ook aanwijzingen dat tijdens het gebruik van bevacizumab en sunitinib osteonecrose van de kaak ook kan optreden zónder gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten.<sup>12-14</sup>

BRONJ is bij gebruik van orale en intraveneuze bisfosfonaten voor de indicatie 'osteoporose' vele malen zeldzamer dan bij gebruik voor een indicatie binnen de oncologie. In een recent onderzoek werd in een populatie van 14.000 mensen die gedurende ten minste 1 jaar orale bisfosfonaten hadden gebruikt, de prevalentie van BRONJ op 0,07-0,10% geschat.<sup>14</sup> De incidentie van BRONJ was 27 per 100.000 persoonsjaren gebruik. In deze studie was er bij 4 uit 9 casussen van BRONJ sprake van een dentogene behandeling, hetgeen overeenkomt met data van de grootste serie, die 27 casussen van BRONJ bij gebruik van orale bisfosfonaten beschrijft; bij 50% ging een dentogene behandeling vooraf aan de osteonecrose.<sup>15</sup>

**Nederlandse data** In Nederland zijn tot november 2010 in totaal 33 patiënten met BRONJ gemeld bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Van deze meldingen waren er 16 afkomstig uit casusreeksen.<sup>16-19</sup> Opvallend is dat er in de meeste meldingen geen sprake was van een oncologische indicatie voor het gebruik van bisfosfonaten; bij 17 patiënten ging het om primaire of secundaire osteoporose en bij 1 patiënt om de ziekte van Paget. Bij



**FIGUUR** Osteonecrose beiderzijds in de mandibula, ontstaan onder een gebitsprothese, bij een 82-jarige vrouw die 6 jaar lang elke 4-6 weken intraveneus pamidroninezuur had gekregen, in totaal meer dan 50 behandelingen. De indicatie daarvoor was ernstige osteoporose met wervelinzakkingen. Haar comorbiditeit bestond uit diabetes mellitus type 2 en ernstig longemfyseem, met langdurig gebruik van prednison.

**TABEL 2** Behandelstrategieën bij verschillende stadia van bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak

stadium	kenmerken	behandeling
0	niet-specifieke klinische kenmerken zoals kaakpijn of osteosclerose op röntgenfoto's, zonder geëxposeerd bot	geen eenduidig beleid; overweeg antibiotica bij pijnklachten
I	geëxposeerd bot, asymptomatisch, geen tekenen van infectie	dagelijks spoelen met 0,2% chloorhexidine
II	geëxposeerd bot met tekenen van infectie (pijn, erytheem, met of zonder purulente afvloed)	dagelijks spoelen met 0,2% chloorhexidine antibiotica (o.a. gericht op <i>Actinomyces</i> )
III	geëxposeerd bot met tekenen van infectie en 1 van de volgende 3 symptomen: - pathologische fractuur - extra-orale fistel - osteolyse tot de onderrand van de onderkaak, dan wel de bodem van de sinus maxillaris	dagelijks spoelen met 0,2% chloorhexidine, dan wel professioneel reinigen antibiotica p.o. of i.v. (o.a. gericht op <i>Actinomyces</i> ) chirurgisch reinigen

het merendeel van de meldingen bedroeg het gemiddelde tijdsinterval tussen het eerste gebruik van bisfosfonaten en BRONJ 4,4 jaar met uitersten van 1,2 en 9,0 jaar. In 13 meldingen was er mogelijk sprake van een luxerende factor, namelijk: extractie van een of meerdere elementen (n = 10), perimplantitis (n = 1), endodontale behandeling (n = 1) en een ontsteking aan een element (n = 1); 17 patiënten hadden een operatieve behandeling ondergaan, 5 werden uitsluitend conservatief behandeld met antibiotica.

#### PATHOFYSIOLOGIE

Bisfosfonaten zijn synthetische pyrofosfaatanalogen met een hoge affiniteit voor de in het skelet aanwezige hydroxyapatietkristallen. Hoewel bisfosfonaten niet worden gemetaboliseerd en een korte plasmahalfwaardetijd hebben, vindt er een selectieve concentratie in het skelet plaats ter hoogte van de actieve ombouwzones. In het botweefsel worden de bisfosfonaten dan ook langdurig, vermoedelijk jaren opgeslagen. Vooral stikstofhoudende bisfosfonaten (alendroninezuur, risedroninezuur, ibandroninezuur, pamidroninezuur en zolendroninezuur) zijn sterke remmers van de osteoclast en daardoor van de botombouw. Daarnaast hebben bisfosfonaten ook anti-tumoreigenschappen zoals bevordering van tumorcel-apoptose, remming van tumorceladhesie, onderdrukking van angiogenese en van tumorale weefselinvasie.<sup>3</sup> De bisfosfonaten die na toediening niet aan het bot binden, worden onmiddellijk met de urine uitgescheiden. Een ongestoorde nierfunctie is dan ook van belang bij de behandeling met bisfosfonaten.

De grotere doorbloeding en de snellere botombouw in het kaakbot leiden vermoedelijk tot hogere concentraties van bisfosfonaten in het kaakbot dan in andere botten. Het relatieve dunne slijmvlies maken samen met lokale factoren zoals ontsteking, orale ingrepen en systemische factoren zoals immunosuppressie het kaakbot kwetsbaar voor het ontwikkelen van kaakbotnecrose.

De exacte pathogenese van BRONJ is nog niet opgehelderd bij het ontbreken van een goed proefdiermodel, maar ze is waarschijnlijk multifactorieel bepaald. Bisfosfonaten hebben, naast vermindering van de botremodelering, immunosuppressie en angiogeneseremming, mogelijk een direct toxisch effect op het slijmvlies-epitheel. Dat BRONJ met name optreedt bij oncologische patiënten wordt waarschijnlijk niet alleen veroorzaakt door de hogere doseringen bisfosfonaten (vaak 10-12 maal zo hoog als bij behandeling van osteoporose), maar ook door versterking van de reeds bestaande immunosuppressie bij oncologische patiënten an sich en het bijkomende gebruik van andere immunosuppressiva zoals glucocorticoiden, angiogeneseremmers en cystostatica.

#### BEHANDELING

In de literatuur worden verschillende behandelstrategieën voor patiënten met BRONJ beschreven, variërend van conservatieve (mondverzorging en antibiotica) tot radicale chirurgische verwijdering van necrotisch bot. Door het ontbreken van gerandomiseerde studies is het op dit moment niet duidelijk welke behandeling het effectiefst is, maar in de recente richtlijn van de American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons wordt in eerste instantie een conservatieve behandeling geadviseerd.<sup>20</sup>

In tabel 2 wordt een strategie beschreven voor de behandeling, gerelateerd aan de klinische indeling van BRONJ. De keuze van het antibioticum moet vooral gericht zijn op de bestrijding van bacteriën in de orale flora, in het bijzonder op *Actinomyces*, een commensaal in de orale flora die hardnekkige infecties kan veroorzaken. Hierbij moet voldoende hoog en lang (minimaal 4 weken) worden gedoseerd. De behandeling is over het algemeen intensief en langdurig waarbij volledige genezing niet altijd mogelijk is. Alleen bij stadium III-osteonecrose wordt chirurgische interventie geadviseerd. De beste behandeling van osteonecrose blijft daarom preventie (zie verder).

Wat betreft medicamenteuze behandeling is er bij osteoporosepatiënten met een therapieresistente BRONJ naast antibiotica mogelijk een rol weggelegd voor teriparatide (recombinant parathormoon (PTH)). Het gunstige effect dat gemeld wordt in de betreffende casuïstische mededelingen zou kunnen samenhangen met de anabole effecten van teriparatide op botweefsel. Teriparatide wordt voor-

alsnog niet aanbevolen bij oncologische patiënten vanwege het mogelijke risico op activatie van botmetastasering.<sup>21,22</sup>

#### PREVENTIE

De patiënt die een risico op BRONJ loopt, is die patiënt die langdurig (> 2 jaar) behandeld gaat worden voor een oncologische aandoening met meervoudige intraveneuze toedieningen van een potent bisfosfonaat.

**Gebitsstatus** Onderdeel van de risico-inschatting is het bespreken van de gebitsstatus. Uit onderzoek is gebleken dat de incidentie van BRONJ halveert als er preventieve maatregelen worden genomen.<sup>23</sup> Geadviseerd wordt om bij deze patiënten met te verwachten hoog risico een gebitscontrole (focusonderzoek) uit te laten voeren door de tandarts of kaakchirurg en zo nodig het gebit te laten behandelen vóór de start van de behandeling met bisfosfonaten.<sup>24,25</sup> Hierbij dient natuurlijk een zorgvuldige afweging te worden gemaakt tussen de verwachte levensduur, de kwaliteit van leven en de noodzaak van de gebitsbehandeling.

Er zijn geen gegevens waaruit blijkt of de sanering van het gebit per se vooraf moet gebeuren dan wel uitgevoerd kan worden kort na aanvang van de bisfosfonaattherapie. De afweging voor de keuze om vooraf te saneren zal vooral bepaald worden door de ernst van de oncologische afwijking en de noodzaak van het snel starten van bisfosfonaattherapie, zoals bij een dreigende pathologische fractuur. Wel wordt geadviseerd om preventief antibiotica voor te schrijven indien er een gebitsbehandeling gaat plaatsvinden na start van de bisfosfonaattherapie.

Omdat het risico op BRONJ bij patiënten met osteoporose veel lager is dan bij de bovengenoemde oncologische patiënten, lijkt een focusonderzoek voor deze groep van patiënten voornamelijk niet noodzakelijk. Tijdens de behandeling met bisfosfonaten dienen echter ook deze patiënten een goede mondhygiëne in acht te nemen, regelmatig hun gebit te laten controleren en een tandarts te consulteren bij eventuele mondklachten, zoals loszittende tanden, pijn of zwelling.

Voorschrijvende artsen, tandartsen, kaakchirurgen, apothekers en patiënten moeten samenwerken om het risico van BRONJ te beperken. Tandartsen dienen zich bewust te zijn van het risico op BRONJ bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken en moeten de tandheelkundige ingreep zo conservatief en preservatief mogelijk houden. Indien een invasieve behandeling onvermijdelijk is, kan het risico verminderd worden door het nemen van preventieve maatregelen zoals een traumatische chirurgische techniek, het afronden van de alveolranden en het primair sluiten van de wonden, antibioticaprofylaxe en aanvullend gebruik van chloorhexidine.

Indien zich toch tijdens de behandeling met bisfosfonaten osteonecrose ontwikkelt, is het de vraag of het zinvol is om de behandeling tijdelijk de staken (zogenaamde 'drug holiday'). Gezien de lange halfwaardetijd en de langdurige binding aan het bot van bisfosfonaten lijkt dit niet zinvol.<sup>26,27</sup>

## CONCLUSIE

Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak is een relatief zeldzame, maar ernstige en moeilijk behandelbare bijwerking, die op kan treden na langdurige behandeling met bisfosfonaten en vaak in aansluiting op een tandheelkundige ingreep. De incidentie bij patiënten behandeld voor osteoporose is laag en ligt rond de 0,1%. Binnen de oncologie, waarbij hogere intraveneuze doseringen worden gebruikt, ligt het voorkomen hoger en varieert tussen de 3-10%.

Het is belangrijk dat voorschrijvende artsen, tandartsen en kaakchirurgen en apothekers op de hoogte zijn van het gebruik van bisfosfonaten bij hun patiënten en van deze bijwerkingen, zodat in overleg met de patiënt op individuele basis vóór start van de behandeling de baten en de risico's kunnen worden afgewogen en eventuele preventieve maatregelen genomen kunnen worden. Dit vereist wel samenwerking en informatie-uitwisseling tussen de diverse behandelaars.

Dr. E.P. van Puijenbroek, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, stelde data ter beschikking.

Belangenconflict: Netelenbos heeft vergoedingen ontvangen voor advies van Warner Chilcot, Amgen en Nycomed, voor lezingen van E. Lilly, Amgen en Daiichi, voor het ontwikkelen van didactisch presentaties van Amgen, reis-kostenvergoeding van Novartis en Amgen en grants van Warner Chilcot,

- Meer dan 50% van alle ernstige bijwerkingen wordt pas 7 jaar of later na registratie van een geneesmiddel geïdentificeerd.
- Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak (BRONJ) is een relatief zeldzame, maar ernstige en moeilijk behandelbare bijwerking na langdurig gebruik van bisfosfonaten.
- BRONJ treft vooral oncologische patiënten, met een prevalentie van 2-4% bij solide tumoren en 6,8-10,0% bij multipel myeloom. De incidentie van BRONJ bij patiënten met osteoporose is laag, circa 0,1%.
- BRONJ wordt bij de helft van de patiënten voorafgegaan door tandextractie, wortelkanaalbehandeling, het plaatsen van tandimplantaten of door trauma zoals drukplaatsen ontstaan bij een slecht zittende prothese.
- De pathogenese van BRONJ hangt waarschijnlijk samen met vermindering van de botombouw door bisfosfonaten, immunosuppressie en angiogeneseremming. Daarnaast is er mogelijk een direct toxisch effect op het slijmvliesepitheel.
- De behandeling is over het algemeen intensief en langdurig waarbij volledige genezing niet altijd mogelijk is. De beste behandeling van osteonecrose is preventie: gebitscontrole en sanering vóór de behandeling met bisfosfonaten en mondhygiëne.
- Behandelaren (ook tandartsen) dienen op de hoogte te zijn van bisfosfonaatgebruik door hun patiënten en van het risico van BRONJ.

Procter & Gamble en Aventis. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 26 februari 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3077

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Favus MJ. Bisphosphonates for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010;363:2027-35.
- 2 Walter C, Al-Nawas B, Frickhoven N, et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*. 2010;6:11-9.
- 3 Van de Ven S, Kroep JR, Neveen HA, Sleeboom HP, Nortier WR. Antitumoreffect van bisfosfonaten bij mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010;154:1951.
- 4 Netelenbos JC, Geussens PP, Ypma G, Buijs SJE. Adherence and profile of non-persistence in patients treated for osteoporosis-a large-scale, long-term retrospective study in The Netherlands. *Osteoporos Int*. 2010 (epub).
- 5 Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115-7.
- 6 Schortinghuis J, De Visscher JGAM, Spijkervet FKL, Witjes MJH. Osteonecrose van het kaakbot als bijwerking van de intraveneuze behandeling met bisfosfonaten. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151:314-8.
- 7 Edwards BJ, Gounder M, McKay JM, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fasttrack process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008;9:1166-72.
- 8 Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, et al. Panoramic radiograph computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 2010;14:311-7.
- 9 Bamias A, Kastritis E, Bania C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23:8580-7.

- 10 Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, et al. Bisphosphonate osteonecrosis section, oral care study group, multinational association of supportive care in cancer (MASCC/International society of oral oncology (ISOO). A systemic review of bisphosphonate osteonecrosis in cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18:1099-106.
- 11 Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009;76:209-11.
- 12 Girardin C. Belangrijke veiligheidsinformatie: osteonecrose van de kaak bij kankerpatiënten die worden behandeld met sunitinib (Sutent) en gelijktijdig of eerder gebruik van bisfosfonaten. Capelle aan den IJssel; 2010.
- 13 Op ten Berg MT, Van Dijk J. Belangrijke veiligheidsinformatie: osteonecrose van de kaak bij patiënten met kanker geassocieerd met de behandeling met bevacizumab (Avastin) en gelijktijdig of voorafgaand gebruik van bisfosfonaten. Woerden: Roche Nederland bv; 2010.
- 14 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;68:243-53.
- 15 Khan AA, Sandor GKB, Dore E, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2009;36:478-90.
- 16 Allard RHB, Lips P, Eekhoff EMW, Van Merkesteyn JPR, Van der Waal I. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 1. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2007;114:423-7.
- 17 Kicken M, Van Cann EM, Koole R. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 2. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2007;114:428-31.
- 18 Schortinghuis J, Meijndert L, de Visscher JGAM, Witjes MJH. Bisfosfonaatgerelateerde osteonecrose van de kaak 3. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2007;114:432-5.
- 19 Alons K, Kuijpers SCC, De Jong E, Van Merkesteyn R. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 2009;107:e1-7.
- 20 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update.
- 21 Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med*. 2010;363:2473-4.
- 22 Grey A. Teriparatide for bone loss in the jaw. *N Engl J Med*. 2010;363:2458-9.
- 23 Ripamonti CI, Maniezzo M, Fagnoni E, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009;20:137-45.
- 24 Stokman MA, Vissink A, Spijkervet FKL. Focusonderzoek en mondverzorging bij patiënten met kanker. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2008;115:203-10.
- 25 Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2006;137:1144-50 .
- 26 Opinion of the Committee for Medicinal Products for Human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) no 726/2004, on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw; 2009.
- 27 Khosla S, Burr D, Cauley J. 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;22:1479-91.