



**KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN**  
**FACULTEIT GENEESKUNDE**  
**DEPARTEMENT**  
**MONDGEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN**

# **Denosumab en MRONJ: richtlijnen voor de tandarts**

Dienst mond-, kaak- en  
aangezichtschirurgie  
Dr. Titiaan Dormaar

Masterproef ingediend tot  
het behalen van het diploma van  
Master in de Tandheelkunde  
**Nelle DEWILDE**

**Academiejaar 2016-2017**

## **Auteursrecht**

---

“De auteur en de promotor geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van de resultaten uit deze scriptie. De auteurs en de promotor behouden zich het recht delen van deze scriptie aan te wenden voor wetenschappelijke publicaties.”

Datum

Dormaar Jakob Titiaan

Dewilde Nelle

## **Dankwoord**

---

In dit dankwoord wil ik graag enkele personen vermelden die allen op hun eigen manier een bijdrage hebben geleverd aan de totstandkoming van dit werk.

Graag wil ik mijn promotor, Dr. Titiaan Dormaar, bedanken voor zijn uitstekende begeleiding en opvolging gedurende de voorbije twee jaar. Alsook om mij via zijn ervaring en kennis wegwijs te maken in een vakgebied waar ik op het begin van deze weg nog niet veel ervaring mee had.

Ook zou ik Dr. Grisar willen bedanken voor de wijze raad en tips. Zijn deskundige kennis heeft een duidelijke meerwaarde betekend.

Tot slot zou ik ook in het bijzonder mijn familie en vrienden willen bedanken zonder wiens steun de realisatie van dit werk niet mogelijk was geweest.

*Nelle Dewilde*

## Inhoud

---

1	Inleiding .....	1
2	Methode .....	2
3	Enquête .....	3
3.1	Vraagstelling.....	3
3.2	Resultaten enquête .....	4
3.2.1	Resultaten bisfosfonaten .....	4
3.2.2	Resultaten denosumab.....	4
3.3	Conclusie .....	5
4	Denosumab .....	6
4.1	Wat is denosumab.....	6
4.2	Therapeutische indicaties .....	6
4.2.1	Indicaties voor Prolia .....	6
4.2.2	Indicaties voor Xgeva.....	7
4.3	Werkingsmechanisme.....	8
4.3.1	Botremodellering: osteoblasten en osteoclasten.....	8
4.3.2	Werkingsmechanisme van denosumab .....	9
4.4	Bijzondere voorzorgen en bijwerkingen.....	10
4.4.1	Hypocalciëmie.....	10
4.4.2	Atypische femurfracturen.....	11
4.4.3	Invloed op T-celactivering en op de ontwikkeling van lymfocyten.....	11
4.4.4	Interferentie met de normale botheling - MRONJ .....	12
4.5	Contra-indicaties.....	12
5	Denosumab vs. bisfosfonaten .....	13
5.1	Bisfosfonaten .....	13
5.1.1	De chemische structuur .....	13
5.1.2	Werkingsmechanisme .....	14
5.1.3	Indicaties .....	15
5.1.4	Neveneffecten.....	15
5.2	De verschillen tussen denosumab en bisfosfonaten .....	16
6	Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak .....	17

6.1	MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw .....	17
6.2	Risicofactoren .....	17
6.2.1	Orale risicofactoren .....	17
6.2.2	Systemische risicofactoren .....	18
6.2.3	Genetische risicofactoren .....	18
6.3	Incidentie van MRONJ bij denosumab .....	19
6.4	Pathogenese .....	20
6.4.1	Infectie .....	20
6.4.2	Botremodelling .....	20
6.4.3	Vasculariteit .....	20
6.5	Klinisch voorkomen .....	20
6.6	Diagnose .....	21
6.6.1	Beeldvorming bij MRONJ .....	22
6.7	Stadiëring .....	23
6.8	Behandeling .....	24
6.8.1	Conservatieve therapie .....	24
6.8.2	Chirurgie .....	25
6.8.3	Behandeling van MRONJ volgens stadium .....	27
6.9	Preventie .....	28
6.9.1	Patiënteducatie .....	28
6.9.2	Dentale screening .....	29
6.9.3	Lokale anesthesie zonder vasoconstrictor .....	29
6.9.4	Drug-holiday .....	29
6.9.5	Antibioticum profylaxe .....	30
6.9.6	Leucocyte-and platelet-rich fibrin .....	31
7	Richtlijnen voor tandheelkundige behandelingen bij patiënten onder denosumab .....	32
7.1	Richtlijnen voor patiënten onder Prolia .....	32
7.2	Richtlijnen voor patiënten onder Xgeva .....	33
8	Besluit .....	34
9	Bibliografie .....	36

## Lijst met gebruikte afkortingen

---

**AFF** = atypische femurfracturen

**ATP** = adenosinetriposfaat

**BRONJ** = bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

**FPPS** = farnesyl pyrophosphate synthase

**GTPase** = guanosinetriposfaat

**HAP** = hydroxyapatiet

**IPP** = isopentenyl pyroposfaat

**MRONJ** = medication-related osteonecrosis of the jaw

**NBF** = nitrogen-containing bisphosphonates

**NNBF** = non nitrogen-containing bisphosphonates

**ONJ** = osteonecrosis of the jaw

**OPG** = osteoprotegerin

**RANK** = receptor activator of nuclear factor kappa-B

**RANKL** = receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

**ROS** = reactive oxygen species

**RNS** = reactive nitrogen species

**VEGF** = vascular endothelial growth factor

**VELscope** = visually enhanced lesion scope

# 1 Inleiding

---

Uit eigen ervaring bemerkte ik, bij afname van anamneses bij tal van patiënten, dat de incidentie van behandeling met bisfosfonaten veel hoger ligt dan deze met denosumab. Xgeva of Prolia, beide denosumab-producten, zijn immers nog niet zo lang op de markt. Toch kunnen deze ook bijdragen tot het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak, een niet te onderschatten neveneffect van zowel denosumab als bisfosfonaten.

Uit een enquête bij tandheelkundestudenten aan de katholieke universiteit van Leuven (3<sup>de</sup> bachelor, 1<sup>ste</sup> master en 2<sup>de</sup> master) en tandartsen over heel Vlaanderen (690 e-mailadressen) blijkt dat zowel studenten als tandartsen veel minder notie hebben van denosumab dan van bisfosfonaten. Vanuit dit gegeven lijkt het belangrijk om dieper in te gaan op denosumab, de verschillen en gelijkenissen met bisfosfonaten en op osteonecrose van de kaak, een belangrijk en niet te overzien neveneffect van beide medicijnen.

Het doel van deze thesis is de theoretische achtergrond betreffende denosumab en medicatiegerelateerde osteonecrose van de kaak bij tandheelkundestudenten en tandartsen aan te vullen en ze te helpen in het maken van keuzes betreffende de behandeling van patiënten die denosumab toegediend krijgen of deze therapie in de nabije toekomst moeten ondergaan. Dit op basis van de meest actuele aanbevelingen en studies die in de literatuur beschikbaar zijn.

## 2 Methode

---

Voor het maken van deze literatuurstudie werden verschillende zoekstrategieën gebruikt en diverse bronnen geraadpleegd. Informatie werd bekomen door onderwerpen als denosumab, Prolia, Xgeva, ONJ, MRONJ, bisfosfonaten en BRONJ op te zoeken in 2Bergen, de biomedische bibliotheek, gelokaliseerd in het universitaire ziekenhuis van Leuven, campus Gasthuisberg.

Er werd tevens diverse literatuur geraadpleegd via 'Pubmed' en 'Limo by LIMIS' door de volgende zoektermen en trefwoorden in te geven: denosumab, Xgeva, Prolia, osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, BRONJ, MRONJ, oral pathology, drug holiday, osteoporosis, atypical femoral fractures, hypocalcemie, etc.

Ook de onlineversie van het boek 'Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws' van de auteur Sven Otto werd frequent geraadpleegd om een overzicht te krijgen over osteonecrose van de kaak en de indicaties, werking en (neven-)effecten van denosumab en bisfosfonaten.

Via Greet Cleymans, werkzaam in de Brusselse vestiging van het bedrijf Amgen, werd verdere schriftelijke informatie verkregen. Amgen is een pionier in de ontwikkeling van nieuwe producten op basis van vorderingen in recombinant-DNA en moleculaire biologie en is toonaangevend op het gebied van humane geneesmiddelen in de biotechnologische industrie.



## 3 Enquête

---

### 3.1 Vraagstelling

De enquête werd afgenomen bij zowel studenten aan de KUL (3<sup>de</sup> bachelor, 1<sup>ste</sup> master en 2<sup>de</sup> master) als algemene tandartsen over heel Vlaanderen. Hierbij werden twee vragen gesteld en verzocht om deze zonder enig opzoekwerk te beantwoorden. De eerste vraag luidt: ‘Heeft u ooit al gehoord over bisfosfonaten, zoals alendronaat of risedronaat?’, de tweede vraag: ‘Heeft u al gehoord van het medicijn denosumab, zoals Xgeva of Prolia?’. Hier kon op beide vragen met ja of nee geantwoord worden. Telkens werd bij elk van de vragen de subvraag ‘Zo ja, weet u ook waarom het belangrijk is om hier als tandarts enige kennis over te hebben en bij welke ziektebeelden dit medicijn wordt voorgeschreven?’ bijgevoegd.

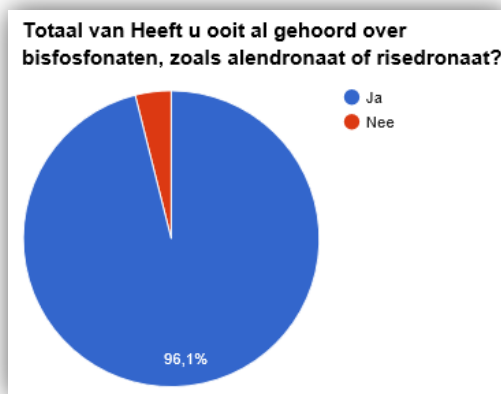
The image shows a digital survey form titled "Denosumab". It begins with a greeting "Beste," followed by an introductory paragraph explaining the purpose of the survey: to gather knowledge about the medication Denosumab from dentists in Flanders. It asks for a quick response without the need for research. A thank you message "Alvast bedankt!" and a red asterisk indicating a required field are present. The first question is "Heeft u ooit al gehoord over bisfosfonaten, zoals alendronaat of risedronaat?" with radio buttons for "Ja" and "Nee". Below it is a sub-question: "Zo ja, weet u ook waarom het belangrijk is om hier al tandarts enige kennis over te hebben en bij welke ziektebeelden dit medicijn wordt voorgeschreven?" with a text input field labeled "Jouw antwoord". The second question is "Heeft u al gehoord van het medicijn Denosumab, zoals Xgeva of Prolia?" with radio buttons for "Ja" and "Nee". It also includes the same sub-question and text input field. At the bottom, there is a blue button labeled "VERZENDEN".

Figuur 1. Enquêteformulier

## 3.2 Resultaten enquête

### 3.2.1 *Resultaten bisfosfonaten*

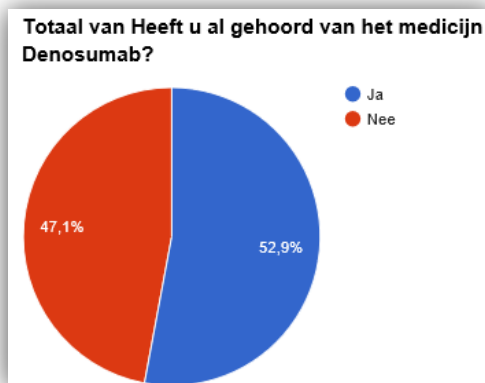
Uit de enquête blijkt dat het overgrote deel van de ondervraagden, namelijk 96.1%, ooit al van bisfosfonaten heeft gehoord. Van deze groep mensen blijkt ook 98% daadwerkelijk te weten waarvoor het gebruikt wordt en wat de implicaties zijn voor de tandarts. Slechts 2% van de 96.1% had enkel over bisfosfonaten gehoord, maar wist niet welke de indicaties zijn en kent de implicaties voor tandartsen niet. Van alle ondervraagden heeft 3.9% nog nooit van bisfosfonaten gehoord en weet dus ook niet wat mogelijke indicaties en implicaties zijn.



Figuur 2. Resultaten enquête - bisfosfonaten

### 3.2.2 *Resultaten denosumab*

Op de vraag of het medicijn denosumab gekend was, antwoordde een aanzienlijk kleiner deel van de studenten en tandartsen postief, namelijk 52.9%. Van deze groep weet 93% effectief waarvoor denosumab wordt voorgeschreven en wat de mogelijke implicaties zijn voor de tandarts. Van de groep die ooit al gehoord heeft over denosumab, kent 7% geen indicatie of implicatie voor de tandarts. 47.1% heeft nog nooit gehoord van denosumab.



Figuur 3. Resultaten enquête - denosumab

### **3.3 Conclusie**

Uit de enquête blijkt dat de kennis over bisfosfonaten bij zowel tandartsen over heel Vlaanderen als studenten aan de KULeuven veel verder reikt dan de kennis over denosumab. Dit is een opmerkelijk resultaat, aangezien beide medicijnen implicaties hebben voor de tandarts die niet over het hoofd mogen gezien worden. Er is dus nood aan een betere educatie en bewustwording over denosumab. De mogelijke bijwerkingen van denosumab mag men als tandarts of tandheelkundestudent niet onderschatten, want net zoals bisfosfonaten kan denosumab, een monoklonaal antilichaam, osteonecrose van de kaak veroorzaken. Met de enquête als uitgangspunt, wil ik aan de hand van deze thesis de tandartsen en studenten meer alert maken op de problematiek die gepaard gaat met denosumab, hoe dit medicijn werkt en de maatregelen die getroffen moeten of kunnen worden.

## 4 Denosumab

---

### 4.1 Wat is denosumab

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat per injectie subcutaan wordt toegediend. Het is een natuurlijk immuunglobuline dat uitsluitend uit aminozuren en koolhydraten bestaat. Denosumab bindt specifiek en met hoge affiniteit aan een cytokine, RANKL, dat nodig is voor de vorming, functie en overleving van de osteoclasten. De interactie tussen denosumab en RANKL zorgt ervoor dat er minder botafbraak plaatsvindt. Sinds 2010 is denosumab goedgekeurd voor het gebruik tegen osteoporose bij mannen en postmenopauzale vrouwen (Prolia®) en bij patiënten met botmetastasen (Xgeva®). [1]

### 4.2 Therapeutische indicaties

#### 4.2.1 *Indicaties voor Prolia*

Prolia wordt subcutaan geïnjecteerd en bevat 60mg denosumab in 1ml oplossing, dus 60mg/ml. Meestal wordt het twee keer per jaar toegediend. Het is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen, die een verhoogde kans hebben op botfracturen. Bij postmenopauzale vrouwen vermindert Prolia het risico op wervelfracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen. Ook wordt het voorgeschreven voor de behandeling van botverlies bij mannen met prostaatkanker. Bij het behandelen van prostaatkanker zal men vaak de lichaamseigen aanmaak van het mannelijke geslachtshormoon testosteron remmen, aangezien testosteron de groei van de tumor stimuleert. Testosteron heeft een gunstig effect op de botten, dus wanneer het geremd wordt, verdwijnt dit effect. Zo zullen mannen die hormoonablatietherapie ondergaan een verhoogd risico lopen op fracturen en kan denosumab voorgeschreven worden. Bij deze patiëntengroep vermindert Prolia het risico op wervelfracturen. [2, 3]



Figuur 4. Prolia-inspuiting 60mg [50]

#### 4.2.2 Indicaties voor Xgeva

Xgeva wordt eveneens subcutaan geïnjecteerd, dit op maandelijkse basis. Elke injectieflacon bevat 120mg denosumab in een 1,7ml oplossing en bevat dus 70mg/ml. De dosis bij Xgeva is daarmee hoger dan deze bij Prolia. Xgeva wordt gebruikt bij volwassen personen met een volgroeid skelet, die een reusceltumor van het bot hebben en waarbij resectie van de tumor hoogstwaarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit. Reusceltumoren van het bot worden gekenmerkt door neoplastische stromacellen die RANK-ligand tot expressie brengen en osteoclastachtige reuscellen met RANK-expressie. Wanneer men bij deze patiënten denosumab toedient, bindt dit aan het RANK-ligand, wat het aantal osteoclastachtige reuscellen significant doet dalen of hen zelfs elimineert. Zo neemt de osteolyse af en wordt proliferatief tumorstroma vervangen door niet-proliferatief, gedifferentieerd nieuw botweefsel. [2]



Figuur 5. Xgeva-inspuiting 120mg [50]

Ook wordt Xgeva voorgeschreven ter preventie van botcomplicaties bij volwassen personen met botmetastasen, afkomstig van solide tumoren. Bot of beenderen zijn vaak voorkomende lokalisaties voor metastasen bij vele uitgezaaide maligniteiten. We zien ze terug bij ongeveer 73% van de patiënten met vergevorderde borstkanker, bij 68% van de patiënten met gevorderde prostaatkanker, 42% van de mensen met schildklierkanker, 36% bij gemetastaseerde longkanker en 35% bij patiënten met vergevorderde nierkanker. Deze skeletale metastasen zorgen voor een noemenswaardige morbiditeit bij deze patiënten en zijn gelinkt aan toenemende hypercalciëmie, pijn en breuken. De patiëntpopulatie die Xgeva toegediend krijgt, verschilt grondig van de Prolia-patiënten. Dit doordat hun algemene gezondheid veel minder goed is en er ook meer polyfarmacie is. [2, 4]

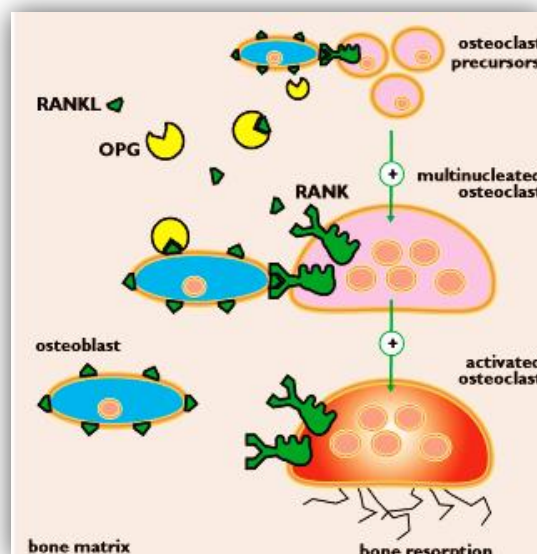
### 4.3 Werkingsmechanisme

#### 4.3.1 Botremodellering: osteoblasten en osteoclasten

De eigenschappen van bot worden onder andere bepaald door de osteoblasten en osteoclasten. Osteoblasten en osteoclasten bepalen de skeletmassa, structuur en sterkte via hun respectievelijke rol in de vorming en resorptie van bot. Botremodellering is een ruimtelijk gecoördineerd, levenslang proces, waarbij oud bot door osteoclasten wordt verwijderd en vervangen wordt door de botvormende osteoblasten. In verschillende situaties, zoals bij osteoporose, reumatoïde artritis en osteolytische tumormetastases, zien we dat de hoeveelheid bot die verwijderd wordt tijdens de resorptie groter is dan de hoeveelheid bot die ter vervanging gevormd wordt door de osteoblasten. Hierdoor is er een netto verlies van botmassa, dus een toename van fragiliteit van het bot en een verhoogd risico op breuken. [5, 6]

Botresorptie gebeurt door de osteoclasten, die hiervoor moeten differentiëren en geactiveerd worden. Voor dit proces is RANKL, receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, noodzakelijk, die tot expressie wordt gebracht op het membraan van de osteoblasten. RANKL is een lid van de tumor necrosis factor receptor superfamilie en 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. [1, 7]

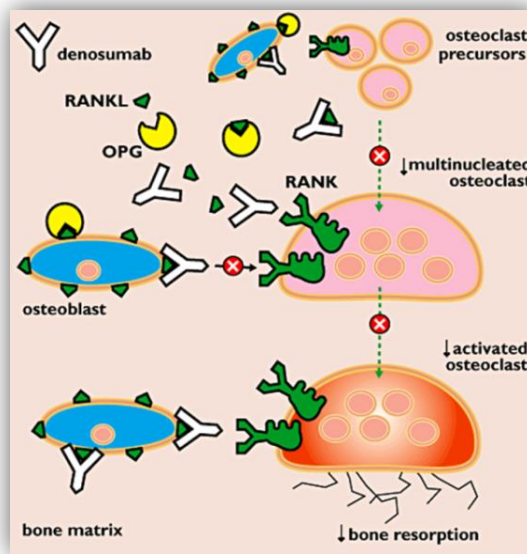
Het effect van RANKL wordt gereguleerd door OPG (osteoprotegerin). Dit is een oplosbare RANKL receptor en ook lid van de TNF receptor superfamilie. Bij binding van OPG aan RANKL op de osteoblasten, blokkeert de RANKL-RANK interactie tussen de osteoblasten en de osteoclast-precursoren. Hierdoor wordt het proces van activatie van de osteoclast-precursor naar een mature osteoclast onderdrukt en zo werkt OPG als een endogene inhibitor. Een heel aantal cytokines, hormonen en medicatie kunnen de effecten van RANKL of OPG stimuleren of inhiberen. [1, 7]



Figuur 6. Activatie osteoclast [1]

#### 4.3.2 Werkingsmechanisme van denosumab

Denosumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam, geproduceerd in een zoogdiercellijn via recombinant DNA-technologie. Deze bindt aan RANKL met een hoge affiniteit en specificiteit, waardoor een interactie met RANK niet mogelijk is. Dit leidt tot een verminderd aantal en verminderde functie van de osteoclasten, waardoor er ook minder botresorptie zal plaatsvinden. Het bootst dus de werking van OPG na, zoals reeds vermeld. De botformatie zal zo de overhand nemen, waardoor de botmassa en botdensiteit toenemen en zo het risico op botfracturen daalt. De denosumab-gemedieerde RANKL-remming onderdrukt de ontwikkeling en functie van de osteoclasten, waardoor er minder kanker-geïnduceerde botafbraak plaatsvindt en vermindert tevens de skelettumorgroei. [1, 8]



Figuur 7. Mechanisme denosumab [1]

Het maximale effect van denosumab wordt bereikt na ongeveer 3 dagen. Na een enkelvoudige dosis van denosumab van 60 mg of meer neemt men een verminderde botresorptie waar gedurende 6 maanden of meer. Dit effect is omkeerbaar. De halfwaarde tijd van denosumab bedraagt circa 28 dagen en eliminatie van dit monoklonaal antilichaam gebeurt waarschijnlijk via de wegen voor klaring van de immuunglobulines. Zo wordt denosumab afgebroken in kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren via het reticulo-endotheliale systeem. In tegenstelling tot bisfosfonaten die voor 50% onveranderd door de nieren worden uitgescheiden, vereist denosumab dus geen dosisverlaging in geval van een nierfunctiestoornis en is niet gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfalen. Daarmee lijkt het de veiligste optie voor de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie [2, 7, 9]

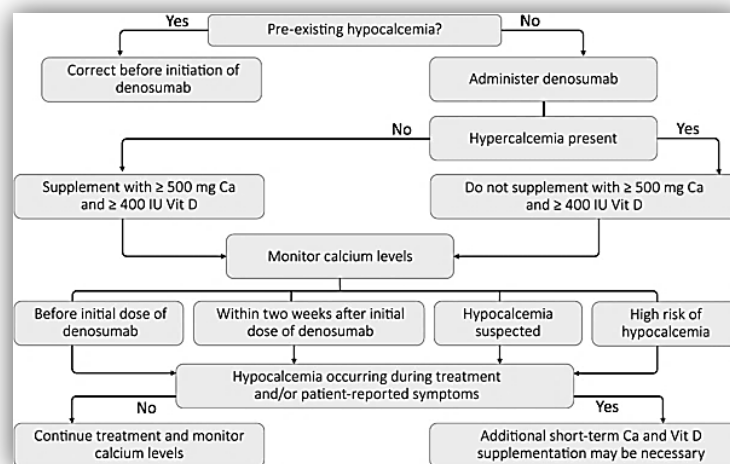
## 4.4 Bijzondere voorzorgen en bijwerkingen

De periode waarin denosumab op de markt is verschenen is nog steeds relatief kort en er kunnen altijd bijwerkingen bestaan die nog ongekend zijn. Daarom is waakzaamheid verplicht ten aanzien van bijwerkingen die mogelijks veroorzaakt worden door de RANKL-remming in andere weefsels dan bot. [7]

### 4.4.1 Hypocalciëmie

Denosumab is een antilichaam tegen RANKL, waardoor de maturatie tot osteoclast wordt geïnhibeerd en zo wordt de botresorptie geremd. Dit vermindert ook de hoeveelheid calcium die vanuit het bot in de circulatie vrijkomt en dit kan hypocalciëmie veroorzaken. Kenmerkende symptomen van hypocalciëmie zijn spierzwakte, tintelingen, krampen en, in ernstige gevallen, convulsies en hartritme stoornissen. Hypocalciëmie komt vaker voor bij sommige groepen van patiënten ('at-risk individuen'): meer bij patiënten met prostaatkanker en longkanker in vergelijking met patiënten met borstkanker, bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of nierfalen, patiënten die onlangs schildklierchirurgie ondergingen en tenslotte bij patiënten die medicijnen innemen die het verlies van calcium verhogen (bijvoorbeeld glucocorticoiden en sommige anti-epileptica). [10]

Wanneer men start met een denosumab behandeling dient een eventueel vooraf bestaande hypocalciëmie eerst gecorrigeerd te worden door middel van calcium- en vitamine D inname. Hierdoor heb je 40% minder kans op het ontwikkelen van hypocalciëmie tijdens de behandeling met denosumab. Inname van minstens 500 mg calcium en 400 IE vitamine D is ten zeerste aangeraden bij alle patiënten die Xgeva of Prolia innemen, tenzij hypercalciëmie aanwezig is. Voor elke toediening van denosumab dient men de calciumspiegels van de patiënt te controleren. Ook wanneer een patiënt tijdens de behandeling tekenen vertoont van hypocalciëmie, zoals tintelingen en krampen, moeten de calciumspiegels gecontroleerd worden. Het is belangrijk om alle patiënten te informeren wat deze symptomen juist zijn, zodat ze gestimuleerd worden om zich te melden wanneer deze tekens optreden. [2]

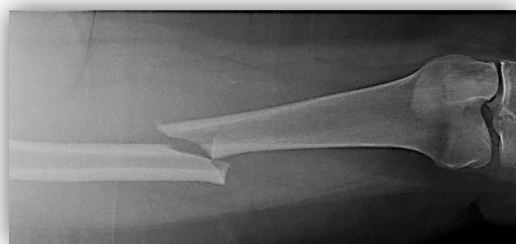


Figuur 8. Schema om het risico op hypocalciëmie voor en tijdens denosumab-behandeling te minimaliseren [10]



#### 4.4.2 Atypische femurfracturen

Atypische femurfracturen (AFF) worden zowel gezien bij patiënten onder behandeling met Xgeva, alsook bij patiënten die Prolia toegediend krijgen. Deze fracturen kunnen optreden bij een miniem trauma, maar kunnen ook spontaan ontstaan bij dagdagelijkse activiteiten. De inname van denosumab leidt tot een verhoogde botdensiteit, maar verstoort ook de normale homeostatische balans tussen osteoclasten en osteoblasten. Dit zorgt voor een accumulatie van microschade die niet herstelt en kan zo uiteindelijk leiden tot een atypische femurfractuur. Vaak zien we dat deze fracturen bilateraal voorkomen, dus bij diagnose van een femurfractuur moet de contralaterale femur ook nagekeken worden. Een AFF treedt vooral op ter hoogte van de femurschacht. Pijn in de heup en lies, zwelling en functieverlies, zoals moeite met staan of stappen, zijn typische symptomen bij dit soort fractuur. Daarom is het zeer belangrijk dat patiënten die starten met een denosumab behandeling ingelicht en geadviseerd worden om zich aan te melden wanneer er zich pijn begint voor te doen ter hoogte van dij, lies en/of heup. Deze moeten dan grondig gescreend worden op een eventueel volledige of onvolledige AFF.



**Figuur 9. AFF bij patiënt onder denosumab [11]**

Het gevaar schuilt er soms in dat de prodromale symptomen van een femurfractuur, zoals pijn ter hoogte van de dij(en), verkeerd geïnterpreteerd kunnen worden als een nieuwe skeletale metastase. Indien er een vermoeden is van een AFF bij een patiënt onder behandeling met Xgeva of Prolia, moet men overwegen om de toediening te stoppen in afwachting van een risicobatenbalans voor elke patiënt afzonderlijk. [2, 11, 10]

#### 4.4.3 Invloed op T-celactivering en op de ontwikkeling van lymfocyten

Acute fase reacties, welke frequent voorkomen na toediening van zoledroninezuur (bisfosfonaat), komen zelden voor bij denosumab. Toch moet men rekening houden met het feit dat de RANKL/RANK pathway niet beperkt blijft tot de osteoclastogenese en maturatie. RANKL is een co-stimulator cytokine voor T-celactivering en lymfocytenontwikkeling. Zo werd een verhoogd aantal infecties aangetoond bij patiënten met osteoporose of vroege borstkanker, die behandeld werden met denosumab. Een verhoogde incidentie van ziekenhuisopname voor cellulitis, een infectie van de huid, werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met denosumab, maar dit enkel voor Prolia. [12, 13, 7]

#### *4.4.4 Interferentie met de normale botheling - MRONJ*

Wanneer een tand verwijderd wordt, dient er actieve botremodellering plaats te vinden ter hoogte van de extractiealveole. Botremodellering vindt plaats in 'basic multicellular unit's' (BMU's), bestaande uit osteoclasten die zorgen voor botafbraak en osteoblasten die zorgen voor botaanmaak. Bij een tandextractie zal er in een normale situatie snel nieuw bot aangemaakt worden. De osteoblasten gaan in het geval van een extractie of een breuk snel gevlochten bot aanmaken. Om dit gevlochten bot te kunnen remodelleren, moeten de osteoclasten eerst het nodige bot resorberen. Deze verwijderen het overtollige bot ter hoogte van dit gevlochten bot en vervolgens maken de osteoblasten geordend, gelamelleerd bot aan op die plaatsen waar de osteoclasten het overtollige bot afgebroken hebben. Bij personen die botresorptieremmers innemen, is er een verminderde aanpassingscapaciteit van bot. Denosumab remt de vorming en functie van de osteoclasten, waardoor dit hele proces van botremodellering niet goed verloopt en de extractiealveole minder snel geneest. Dit kan een rol spelen bij het ontstaan van osteonecrose van de kaak, maar er zijn meerdere mechanismen die hiertoe bijdragen. In hoofdstuk 6 gaan we hier uitgebreider op in. [14, 15]

#### **4.5 Contra-indicaties**

Bij personen met ernstige, onbehandelde hypocalciëmie is de toediening van denosumab tegenaangewezen. Deze moet, zoals reeds werd vermeld, eerst gecorrigeerd worden vooraleer er van start kan gegaan worden met denosumab. Ook wanneer er niet-genezen laesies in de mond aanwezig zijn na mond- of kaakchirurgische ingrepen, is de behandeling met Xgeva of Prolia gecontra-indiceerd. Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen in Prolia of Xgeva is ook een contra-indicatie. Tenslotte wordt toediening van denosumab afgeraden bij zwangerschap. [2]

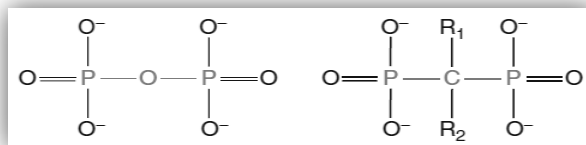
## 5 Denosumab vs. bisfosfonaten

Bisfosfonaten en denosumab zijn de meest gebruikte klassen van antiresorptieve medicatie wereldwijd. Ze worden gebruikt om een verscheidenheid aan botaandoeningen te behandelen, zoals osteoporose en metastatische botziekten. Bisfosfonaten worden oraal of intraveneus toegediend, terwijl denosumab subcutaan wordt geïnjecteerd. Bisfosfonaten worden niet gemetaboliseerd, vertonen een sterke affiniteit voor bot en kennen een zeer lange halfwaardetijd (maanden tot jaren). Het antilichaam denosumab wordt daarentegen wel gemetaboliseerd, wordt niet specifiek opgeslagen in het bot en heeft een korte halfwaardetijd (weken). In tegenstelling tot de bisfosfonaten, is het effect van denosumab reversibel na stopzetting van de behandeling. Beide geneesmiddelen hebben een sterk remmend effect op de botresorptie en worden daarom gebruikt voor de behandeling van osteoporose en metastatische botziekte, en dit met groot succes. In het algemeen zijn bisfosfonaten en denosumab goed te verdragen en hebben ze relatief weinig bijwerkingen. Ze hebben echter een bijwerking met elkaar gemeen, namelijk osteonecrose van de kaak. Aangezien er een aantal overeenkomsten zijn tussen denosumab en bisfosfonaten, gaan we dieper in op deze laatste. [7]

### 5.1 Bisfosfonaten

#### 5.1.1 *De chemische structuur*

Bisfosfonaten zijn synthetische analogen van het anorganische pyrofosfaat, een product van vele biochemische reacties in het menselijk lichaam. Pyrofosfaat is een natuurlijke inhibitor van mineralisatie. Bij bisfosfonaten is het zuurstofatoom in de P-O-P structuur van pyrofosfaat vervangen door koolstof. Deze verandering maakt bisfosfonaten resistent tegen warmte en enzymatische hydrolyse. De twee fosfaatgroepen zijn nodig voor de binding aan hydroxyapatiet (HAP). Botweefsel bestaat voor een groot deel uit dit botmineraal.



Figuur 10. Pyrofosfaat (links) vs. bisfosfonaat (rechts) [7]

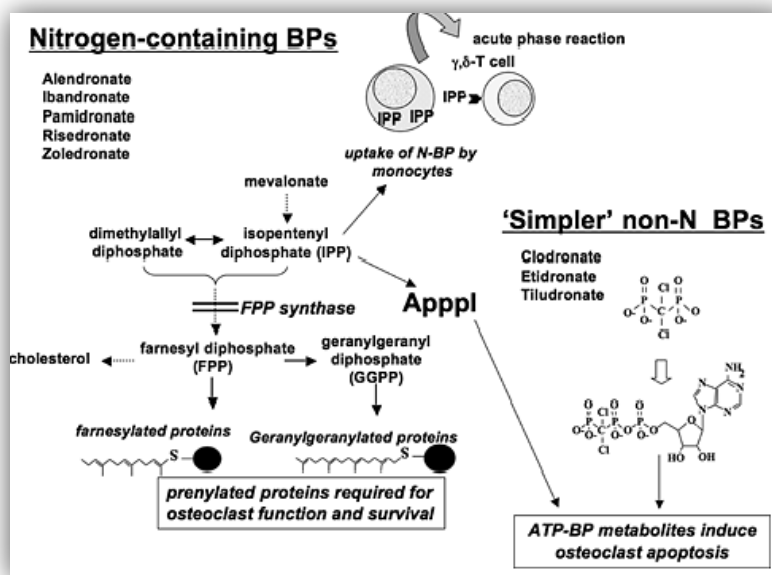
Indien één of beide fosfaatgroepen worden gemodificeerd, kan dit drastisch de affiniteit van de bisfosfonaten voor de hydroxyapatietkristallen in het bot verminderen, maar ook de biochemische potentie. De twee zijketens, R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub>, bevestigd aan het koolstofatoom, zijn verantwoordelijk voor het brede scala aan biologische activiteit die waargenomen zijn bij de bisfosfonaten en zorgen voor de antiresorptieve werking. Door de verschillende samenstelling van de twee restgroepen is er een grote diversiteit in potentie tussen de bisfosfonaten onderling. [7, 16, 17]

### 5.1.2 *Werkingsmechanisme*

Men onderscheidt bij de bisfosfonaten twee groepen: de stikstofhoudende bisfosfonaten (NBF) en de niet-stikstofhoudende bisfosfonaten (NNBF). Beide remmen de osteoclast op een andere manier. In de kliniek worden zowel de NNBFs als de NBFs gebruikt als antiresorptieve medicatie, maar men weet dat niet-stikstofhoudende bisfosfonaten minder potent zijn en deze worden daarom vooral gebruikt voor de behandeling van osteoporose. De stikstofhoudende zijn de meest potente bisfosfonaten en worden gebruikt bij ernstige botresorptie, zoals bij botgemetastaseerde maligniteiten. [18]

Na binding aan hydroxyapatiet wordt het bisfosfonaat opgenomen in de osteoclast via endocytose, dit tijdens een periode van botresorptie. De niet-stikstofhoudende bisfosfonaten, ook wel de eenvoudige bisfosfonaten genoemd, zoals clodronaat en etidronaat, worden gemetaboliseerd in het cytosol van de osteoclast tot structuren die het terminale pyrofosfaatgedeelte van adenosinetriphosfaat (ATP) vervangen. Hierbij wordt een niet-functioneel ATP-molecuul gevormd dat interfereert met normale moleculen in het cellulaire energiemetabolisme. Dit induceert apoptose van de osteoclast.

De stikstofhoudende bisfosfonaten, zoals alendroninezuur en zoledronaat, inhiberen farnesylpyrophosphate synthase (FPP synthase), waardoor het GTPase proteïne niet wordt gevormd. Deze is essentieel voor de functie en de overleving van de osteoclast. Ook zorgt de inhibitie van FPP synthase voor een opstapeling van IPP, isopentenyl pyrofosfaat, waardoor een ATP-analoog gevormd wordt. Hierdoor wordt wederom apoptose van de osteoclast geïnduceerd. Op plaatsen waar de botbouw groter is, is de opname van bisfosfonaten groter. De botturnover ter hoogte van de mandibula is ongeveer tien maal zo hoog als in andere beenderen, waardoor de opname van bisfosfonaten hier verhoogd zal zijn. [17]



Figuur 11. Werkingsmechanisme van NBF en NNBF [17]

### 5.1.3 *Indicaties*

Bisfosfonaten kunnen zowel gebruikt worden bij niet-maligne aandoeningen als bij maligne aandoeningen. Onder de niet-maligne aandoeningen die met bisfosfonaten behandeld worden vallen osteoporose, de ziekte van Paget en hun efficiëntie is bewezen bij de behandeling van osteogenesis imperfecta. Naast hun botafbraakremmende activiteit, hebben bisfosfonaten ook specifieke pijnstillende of anti-inflammatoire effecten. Aldus zijn reumatische aandoeningen, geassocieerd met systemisch en soms focaal botverlies, zoals reumatoïde artritis, een kandidaat voor bisfosfonaten. [7]

Bij maligne aandoeningen zien we dat bisfosfonaten het meest gebruikt worden bij multipel myeloom, borstkanker en prostaatkanker. Bisfosfonaten verminderen significant het risico op skeletale complicaties bij multipel myeloom en metastatische botaandoening met 30-50%. Osteolyse bij botmetastasen wordt voornamelijk veroorzaakt door overmatige botresorptie door de osteoclasten met gelijktijdig een verminderde osteoblastenfunctie. Dit door verschillende cytokinen, geproduceerd door metastatische kankercellen, die zowel de functie van de osteoclasten als van de osteoblasten beïnvloeden.

Bisfosfonaten hebben mogelijks ook een anti-tumor effect. Dit door een daling van vascular endothelial growth factor (VEGF), welke tumor angiogenesis onderdrukt. Ook zouden gelijkaardige intracellulaire pathways in tumorcellen worden geïnhibeerd. [19]

### 5.1.4 *Neveneffecten*

De volgende neveneffecten zijn beschreven bij het gebruik van bisfosfonaten: verminderde nierfunctie, hypocalciëmie, oesofagitis en maag-darmstoornissen. Soms zien we ook huiduitslag of duizeligheid. Ook atypische femurfracturen zijn vermeld en osteonecrose van de kaak. De link tussen bisfosfonaten-behandeling en osteonecrose van de kaak is goed gedocumenteerd. BRONJ, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, en de gevolgen ervan zijn tot op de dag van vandaag een uitdaging voor tandartsen, kaakchirurgen, alsook oncologen wereldwijd.

Osteonecrose van de kaak gerelateerd aan het gebruik van bisfosfonaten is hoofdzakelijk beschreven bij kankerpatiënten die hoge doses van intraveneuze BP ontvangen. Een recente review toonde aan dat het risico op de ontwikkeling van MRONJ na blootstelling aan orale bisfosfonaten ongeveer 0,1% is. Bij personen behandeld met IV bisfosfonaten is dit risico verhoogd met een factor 10. Bisfosfonaten worden vooral opgenomen door actief remodelerend bot. Zo zullen ze ter hoogte van een extractiealveole, waar na extractie actieve botremodellering dient plaats te vinden, in verhoogde mate worden opgenomen vanuit het bloed. Bisfosfonaten remmen, zoals eerder vermeld, de werking van osteoclasten, waardoor de BMU niet goed werkt en een extractiealveole niet goed geneest. Denosumab inhibeert op een andere manier de osteoclasten, maar hetzelfde fenomeen treedt op. Er treedt bij denosumab wel geen inhibitie van de angiogenese op, bij bisfosfonaten wel. [20, 21, 22]

## 5.2 De verschillen tussen denosumab en bisfosfonaten

<b>EIGENSCHAPPEN</b>	<b>DENOSUMAB</b>	<b>BISFOSFONATEN</b>
<u>Werkingsmechanisme</u>	Voorkomt de vorming, functie en overleving van osteoclasten door inhibitie van RANKL-RANK interactie	Inhibitie van de resorptiefunctie en de overleving van de osteoclast door verstoring van intracelulaire pathways
<u>Chemie</u>	Humaan monoklonaal antilichaam	Synthetisch middel
<u>Doel</u>	Bindt selectief aan RANKL	Selectieve binding aan HAP, inhibitie van FPPS (NBF's) of vorming van niet-functioneel ATP-molecuul (NNBF's)
<u>Toedieningsweg</u>	Subcutaan	Oraal of IV
<u>Contra-indicaties</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwangerschap</li> <li>- Hypocalciëmie</li> <li>- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen</li> <li>- Niet-genezen laesies in de mond na mond- of kaakchirurgie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zwangerschap</li> <li>- Ernstige nierfunctiestoornis</li> <li>- Onvermogen tot rechtstaan of zitten gedurende 30-60min</li> <li>- Hypocalciëmie</li> <li>- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen</li> <li>- Oesofagus-abnormaliteiten welke de lediging vertragen</li> <li>- Niet-genezen laesies in de mond na mond- of kaakchirurgie</li> </ul>
<u>Halfwaarde-tijd</u>	26-28 dagen	Meer dan 10 jaar
<u>Maximaal effect</u>	Na 2-3 dagen	Na 3 maanden

[6]

## 6 Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak

---

### 6.1 MRONJ: medication-related osteonecrosis of the jaw

Osteonecrose wijst op het afsterven van het bot door een tijdelijke of permanente disruptie van de bloedvoorziening naar het bot. Zonder bloedtoevoer, sterven de botweefselcellen en verliest het bot zijn draagkracht. Osteonecrose van de kaak, ook wel ONJ genoemd, kan zich frequent ontwikkelen na radiotherapie in het hoofd-hals gebied. 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 de American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) 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 en anti-angiogene medicatie bij patiënten die geen verleden kennen van bisfosfonaatgebruik. [23, 21]

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 is gekend van radiotherapie in het craniofaciale gebied. [7, 20]

Osteonecrose van de kaak wordt geassocieerd met het gebruik van denosumab en bisfosfonaten. De overgrote meerderheid van de gevallen van MRONJ, meer dan 90%, zien we bij de oncologische patiënten die hoge doses van intraveneuze bisfosfonaten ontvangen of van subcutane denosumab. [24, 25]

### 6.2 Risicofactoren

#### 6.2.1 *Orale risicofactoren*

Personen die hoge doses van denosumab of bisfosfonaten toegediend krijgen omwille van oncologische redenen, kennen een hogere incidentie van osteonecrose van de kaak. 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. Ook het plaatsen van orale implantaten wordt beschouwd als een potentiële trigger. Een voorgeschiedenis van tandheelkundige problemen, zoals cariës, tandtraumata en parodontitis zijn gelinkt met de ontwikkeling van MRONJ in ongeveer 70-80 procent van de gevallen. [26]

In een grote steekproef bij patiënten met MRONJ werd parodontitis gediagnostiseerd bij 84% van de patiënten. Het is echter wel zo dat parodontitis frequent wordt waargenomen in de algemene populatie bij individuen boven de 40 jaar. Het is dus moeilijk te beoordelen of dit effectief een risicofactor is of dat er misschien overschatting gebeurt van de associatie tussen MRONJ en parodontitis. Ook is er een significante correlatie beschreven tussen het gebruik van uitneembare (slechtpassende) gebitsprothesen en de ontwikkeling van MRONJ. Dit onderstreept de noodzaak om ervoor te zorgen dat orale apparatuur correct geplaatst moet worden. [27, 26]

### 6.2.2 Systemische risicofactoren

We zien dat er mogelijk een hoger risico op MRONJ bestaat bij het gebruik van steroïden, anemie, diabetes, bestraling, verschillende soorten maligniteiten, chemotherapie, vitamine D deficiëntie, het gebruik van tabak, hyperthyroïdie, obesitas, nierdialyse en een toenemende leeftijd. Uit studies die onderzoeken in welke mate deze factoren bijdragen, komen zowel positieve als negatieve resultaten. Verder onderzoek is nodig. [26, 28]

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 monoklonale antilichamen die men toedient bij patiënten met de ziekte van Crohn en de angiogenese-inhibitoren. Een voorbeeld van een angiogeneseremmer is bevacizumab, een monoklonale antistof die werkzaam is tegen vascular endothelial growth factor (VEGF). Het wordt ingezet als angiogeneseonderdrukker bij de behandeling van kanker om de aanleg van nieuwe bloedvaten te onderdrukken. Een verband tussen MRONJ en middelen die VEGF remmen is aannemelijk, want VEGF is essentieel voor de vorming van bot. Door inhibitie van bloedvatenvorming ontstaat er soms onvoldoende bevoeiing in de kaak, waardoor er een vertraagde wondheling kan ontstaan, zoals bijvoorbeeld de heling van een wond na extractie van een tand. Het risico op het ontwikkelen van MRONJ stijgt bij gelijktijdige behandeling van angiogeneseremmers en antiresorptieve medicatie. Patiënten met nierkanker, longkanker of ovariakanker krijgen vaak angiogeneseremmers toegediend. Bij deze groep mensen wordt een MRONJ-incidentie van 0,2% gezien. In combinatie met antiresorptieve medicatie, stijgt dit naar 0.9%. Men ziet dus dat de combinatie van anti-angiogene activiteit van middelen zoals bevacizumab met bisfosfonaten kan leiden tot een toegenomen avascularisatie. [29, 7]

### 6.2.3 Genetische risicofactoren

Het is niet zo dat alle patiënten die dezelfde soort behandeling ondergaan of die dezelfde comorbiditeiten hebben, per se MRONJ ontwikkelen. Er is sprake van genetische predispositie bij bepaalde personen. Er wordt gesuggereerd dat polymorfismen in het farnesyl pyrofosfaat synthase gen of in het cytochroomP450 CYP2C8 gen het risico op het ontwikkelen van MRONJ verhogen. [27, 20, 30]



### **6.3 Incidentie van MRONJ bij denosumab**

De gerapporteerde incidentie van osteonecrose van de kaak hangt af van veel verschillende factoren. Zo zullen de dosering van de medicatie, de behandelingsduur, het effect van comorbiditeiten en het verschil in classificatie van MRONJ over de verschillende studies belangrijke factoren zijn, die zorgen voor verschillende uitkomsten. [31]

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 drie klinische fase III onderzoeken bij patiënten met vergevorderde maligniteiten, waarbij het bot betrokken is en die behandeld werden met Xgeva, bleek 1.8% ONJ te hebben na een jaar behandeling. Dit bleek 1.3% te zijn bij patiënten die een jaar lang met zoledroninezuur werden behandeld.

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 1.1%, in het tweede jaar 3.7% en 4.6% voor ieder jaar erna. In deze onderzoeken werden patiënten met risicofactoren voor MRONJ (osteomyelitis van de kaak, een voorgeschiedenis van MRONJ, ...) uitgesloten. [2]

De incidentie van MRONJ bij patiënten onder Prolia-behandeling is minder. 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. De duur van de behandeling speelt wel een rol. Indien er al meer dan 4 jaar inname van Prolia plaatsvindt, moet men behoedzaam zijn op de ontwikkeling van MRONJ. [2, 24]

We zien MRONJ meer bij vrouwen dan bij mannen. Dit komt waarschijnlijk omdat er veel cases gerapporteerd worden bij vrouwen met post-menopauzale osteoporose en vrouwen met borstkanker. Antiresorptieve medicatie wordt in beide gevallen gebruikt en dit kan de hogere incidentie van MRONJ bij vrouwen verklaren. De hoogste incidentie van MRONJ zien we bij patiënten met borstkanker, prostaatcancer en personen met multiple myeloma. De incidentie van MRONJ blijft stijgen door het toegenomen gebruik van denosumab en andere anti-resorptieve medicijnen. [27, 32]

## **6.4 Pathogenese**

Het exacte mechanisme van medicatie-gerelateerde osteonecrose van de kaak is nog niet goed gekend, maar meerdere mechanismen zijn betrokken, waardoor het dus een multifactoriële aandoening is. Veel hypothesen werden naar voor gebracht en het is onwaarschijnlijk dat één enkele hypothese de pathofysiologie van MRONJ kan verklaren. [7, 27, 20]

### **6.4.1 *Infectie***

Infectie is een belangrijke factor in de ontwikkeling van MRONJ. 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. Beschadiging van het mondslijmvlies kan bijdragen tot infectie en infectie kan bijdragen aan verdere mucosale schade en zo ontstaat een vicieuze cirkel. Het is nog niet bekend of necrose nu voorafgaat aan infectie of volgt op een infectie.

### **6.4.2 *Botremodellering***

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 gebeurt in zodanige mate dat lokale microschade, als gevolg van normale mechanische belasting of door een bepaald letsel, zoals het extraheren van een tand, niet kan worden hersteld. Osteonecrose lijkt beperkt te zijn tot de kaak, aangezien er amper meldingen zijn van voorvallen in andere botten. 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 en slechts omvat is door een dunne laag bindweefsel tussen het bot en de externe omgeving.

### **6.4.3 *Vasculariteit***

Voor denosumab is het niet gekend dat dit anti-angiogenetische eigenschappen bezit en er wordt 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. [7]

## **6.5 Klinisch voorkomen**

MRONJ zien we het vaakst ter hoogte van de mandibula (65%). Minder komt het voor ter hoogte van de maxilla (28.4%) en slecht zeer zeldzaam wordt het gezien ter hoogte van de boven- en onderkaak (6.5%). Het verschil in doorbloeding van de mandibula ten opzichte van de maxilla en de verschillende verhouding van corticaal en spongieus been kunnen mogelijke redenen zijn die het verschil in voorkomen kunnen verklaren. De botdensiteit in de mandibula is hoger. [2, 33, 20, 34]

Typisch zien we laesies van osteonecrose ter hoogte van botprominenties, welke bedekt zijn met een dunne laag mucosa, zoals de tori, exostosen en de linea mylohyoidea. De omvang van de letsels kan variëren van een niet-helende extractiewonde tot blootliggend en necrotisch bot ter hoogte van grote delen van de onderkaak en/of bovenkaak. Dit bot wordt vaak omgeven door ontstoken erythemateus zacht weefsel en bij secundaire infectie kan men purulente afscheiding waarnemen. Het blootliggend bot bij MRONJ vertoont algemeen een meer donkere en gelige kleur in vergelijking met onaangetast bot. De porositeit is vaak verhoogd en het necrotische bot voelt zachter aan in vergelijking met normaal bot.

Gebieden van blootliggend en necrotisch bot kunnen asymptomatisch blijven gedurende weken, maanden of zelfs jaren. Deze laesies worden dan meestal symptomatisch wanneer er inflammatie optreedt van de omringende weefsels. Anderzijds is het ook mogelijk dat er al symptomen optreden bij de patiënt vooraleer er klinisch al iets van MRONJ detecteerbaar is. Deze symptomen zijn tandmobiliteit, (sinus-)pijn, zwelling en/of roodheid van de mucosa, trismus, dysfagie, malocclusie, ulceraties, paresthesie of zelfs anesthesie van een geassocieerde tak van de nervus trigeminus. Sommige patiënten kunnen een veranderd gevoel hebben in het getroffen gebied, omdat de neurovasculaire bundel onder druk komt te staan door de omringende inflammatie. In bijna alle gevallen van MRONJ is blootliggend bot de eerste klacht van de patiënt. [35]

De overgrote meerderheid van MRONJ-casussen treedt op ter hoogte van plaatsen waar eerder mond- en kaakchirurgie werd uitgevoerd, vooral ter hoogte van extractieplaatsen. Ook zijn er casussen gerapporteerd van spontaan optredende MRONJ in afwezigheid van een vroeger trauma of die ter hoogte van edentate gebieden van de kaak voorkomt. Wanneer de necrotische onderkaak of bovenkaak secundair geïnfecteerd raakt, kunnen er intra-orale of extra-orale fistels ontstaan. Bij osteonecrose van de maxilla kan er mogelijks ook secundair een chronische sinusitis maxillaris ontstaan, met of zonder een oro-antrale fistel. [20, 36, 35]

Per definitie is MRONJ uitsluitend gelokaliseerd ter hoogte van de kaken. Toch zijn er een beperkt aantal casussen waar men osteonecrose van het uitwendige gehoorkanaal heeft waargenomen bij patiënten die antiresorptieve medicatie nemen. [37]

## **6.6 Diagnose**

Een heel aantal condities die pijn en lokale orale symptomen veroorzaken, moeten eerst uitgesloten worden vooraleer we de diagnose van osteonecrose van de kaak mogen stellen. Differentiële diagnose moet gesteld worden met een necrotische pulpa met apicaal abces, een parodontaal abces, reversibele of irreversibele pulpitis, chronische of acute sinusitis maxillaris, myofaciale pijn, cariës ter hoogte van een of meerdere elementen, neoplastische processen in de kaak en ulceraties ter hoogte van de alveolaire mucosa. [21]

Een grondige anamnese en een klinisch onderzoek blijven de meest gevoelige diagnostische hulpmiddelen voor MRONJ. Een klinische vaststelling van blootliggend bot in de mondholte gedurende 8 weken of langer en waarbij er gebrek is aan respons op de geschikte therapie is het consistent diagnostische kenmerk van MRONJ. Denosumab therapie moet worden stopgezet wanneer de diagnose van MRONJ bevestigd wordt. Wanneer men duidelijk voor ogen heeft op welke manier de osteonecrose van de kaak het best behandeld word, kan er overwogen worden om opnieuw te starten met denosumab bij progressie van de oncologische aandoening en/of wanneer er zich nieuwe bot-gerelateerde symptomen voordoen. [10, 21]

### *6.6.1 Beeldvorming bij MRONJ*

Beeldvorming is van een zekere waarde in de diagnose bij MRONJ. Omdat periapicale en parodontale aandoeningen een belangrijke risicofactor vormen voor MRONJ, is het vroegtijdig opsporen hiervan via beeldvorming een belangrijke preventieve maatregel, die de noodzaak voor tandheelkundige extracties kan minimaliseren en het risico op MRONJ kan verminderen. Bovendien kunnen we via beeldvorming andere aandoeningen uitsluiten die kunnen bijdragen aan necrose, zoals metastasen. Er zijn geen pathognomonische kenmerken van MRONJ op beeldvorming die definitief MRONJ onderscheiden van andere aandoeningen. Het helpt echter wel bij het beoordelen van de omvang van het aangetaste bot en weke weefsels en het geeft informatie over de tandheelkundige en parodontale gezondheid.

#### *6.6.1.1 Intra-orale radiografieën*

Deze zijn gemakkelijk te nemen, goedkoop en zorgen voor een lage dosis straling. De beelden zijn van een hoge resolutie en zijn nuttig bij de beoordeling van de vroege kenmerken van MRONJ, waaronder verdikking van de lamina dura, verhoogde trabeculaire dichtheid van het alveolaire bot en verbreding van het parodontale ligament. Daarnaast bieden ze nuttige informatie over de aanwezigheid van cariës, parodontitis of periapicale ontstekingen, welke belangrijke risicofactoren voor MRONJ zijn. [38]

#### *6.6.1.2 Computertomografie*

Computertomografie (CT) heeft duidelijke voordelen ten opzichte van 2D beeldvorming bij het karakteriseren van de kenmerken van MRONJ. De corticale en trabeculaire botarchitectuur van de bovenkaak en onderkaak kan worden beoordeeld, alsook de aanwezigheid van eventuele sekwestratie en de integriteit van de aangrenzende vitale structuren, waardoor een vroege detectie van MRONJ laesies mogelijk is. Computertomografie heeft ook relatieve waarde bij het afbakenen van de omvang van de aandoening en is behulpzaam bij planning van een chirurgische ingreep. [20]

#### *6.6.1.3 Magnetic resonance imaging*

MRI biedt gelijkaardige voordelen als computertomografie voor het beoordelen van MRONJ-veranderingen in het bot. MRI blijkt wel beter te zijn voor het inschatten van beenmergveranderingen in het vroege stadium van MRONJ, alsook veranderingen van de zachte weefsels rondom het osteonecrotisch gebied. [20]

## 6.7 Stadiëring

Osteonecrose van de kaak wordt onderverdeeld in verschillende stadia. Vroeger hanteerden sommigen een stadiëring waarbij MRONJ volgens de grootte van het letsel wordt ingedeeld, maar tegenwoordig gebruikt zo goed als iedereen de AAOMS-classificatie, een onderverdeling naargelang de ernst van de aandoening. Aanvankelijk werd er gesproken over stadium 1, 2 en 3, maar tegenwoordig is daar ook stadium 0 bijgevoegd. Er wordt gevreesd dat het bijvoegen van stadium 0 kan leiden tot een overdiagnostiek van MRONJ, omdat de symptomen en kenmerken in dit stadium ook kunnen toebehoren tot andere problematiek dan MRONJ. Overdiagnostiek zou kunnen leiden tot schadelijke gevolgen voor de skeletale gezondheid van deze patiënten indien er wijziging of stopzetting van de antiresorptieve medicatie plaats vindt. Ongeveer de helft van de patiënten die zich in stadium 0 bevinden, evolueert vroeg of laat naar stadium 1, 2 of 3. Dit hangt waarschijnlijk af van de duur van de antiresorptieve behandeling en of de patiënt nog steeds onder behandeling is of niet. [7]

Afhankelijk van het stadium waarin de patiënt zich bevindt, zal de uitkomst van de behandeling variëren. Wanneer een patiënt zich in stadium 1 bevindt en hiervoor onder behandeling is, zal deze een grotere kans hebben op volledige genezing dan een patiënt die zich in stadium 3 bevindt. [27, 35, 20]

<b>Stadium (AAOMS)</b>	<b>Kenmerken en symptomen</b>
0	Aspecifieke symptomen (pijn, toegenomen mobiliteit van elementen, fistelvorming, 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"><li>- Blootliggend, necrotisch bot uitbreidend tot buiten het alveolaire bot, resulterend in een pathologische fractuur</li><li>- Oro-antrale of oro-nasale verbinding</li><li>- Extra-orale fistelvorming</li><li>- Radiografisch bewijs van osteolyse dat uitbreidt tot in de bodem van de sinus maxillaris of onderrand van mandibula</li></ul>

## 6.8 Behandeling

Het doel van de behandeling van patiënten met MRONJ is de kwaliteit van leven zoveel mogelijk te optimaliseren. Dit door de pijn te controleren, infectie te behandelen en te voorkomen dat er nieuwe gebieden van osteonecrose ontstaan. De eerste stap bij de behandeling van MRONJ is een stop van denosumab, maar dit altijd in overleg met de behandelende arts of oncoloog. Zoals vermeld, zien we MRONJ vooral bij mensen die omwille van oncologische redenen Xgeva toegediend krijgen. Aandacht moet gegeven worden aan het feit dat de behandeling voor MRONJ in evenwicht moet zijn met de oncologische behandeling die de patiënten met botmetastasen ondergaan. Vele variabelen kunnen de keuze van behandeling beïnvloeden, zoals leeftijd, geslacht, ziektestatus, MRONJ stadium, de laesiegrootte en medische en/of farmacologische comorbiditeiten. De exacte invloed van deze factoren zijn nog grotendeels onbekend en moet voor elke patiënt individueel bekeken worden. Het is namelijk zo dat een bepaalde laesie asymptomatisch kan zijn bij de ene patiënt, maar aanzienlijke problemen en pijn kan veroorzaken bij een ander individu. Behandelingsstrategieën variëren van conservatieve niet-chirurgische therapie tot vroegtijdige chirurgische interventie. [20, 27]

### 6.8.1 Conservatieve therapie

De meerderheid van de patiënten met MRONJ wordt conservatief behandeld. Onder de conservatieve benadering verstaat men het behouden van een optimale mondhygiëne zonder operatief in te grijpen. Dit door de patiënt aan te moedigen de mondhygiëne zelf zo goed mogelijk te onderhouden, maar ook door de patiënt regelmatig op controle te laten komen bij de tandarts. Zo kunnen tandheelkundige of parodontale problemen tijdig gediagnostiseerd en behandeld worden. Indien er actieve laesies van MRONJ aanwezig zijn, gebeurt follow-up bij voorkeur door de kaakchirurg. Ook het spoelen met antimicrobieel mondwater valt onder deze therapie en indien nodig systemische behandeling met antibiotica. Een antibioticumkuur is geïndiceerd vanaf er infectie optreedt, dus vanaf stadium 2 van MRONJ. Blootliggend bot is een toegangspoort voor bacteriële kolonisatie en infectie en verhoogt zo het risico op progressie van de aandoening. Conservatieve therapie zorgt voor een verminderde kans op secundaire infectie, abcesvorming en voor verlichting van de symptomen op lange termijn.

Vaak zien we dat na een tijd van conservatieve benadering het necrotisch bot als het ware afgestoten wordt en er zich een sekwester vormt. Dit werkt zichzelf los uit zijn omgeving, doordat er osteolyse plaatsvindt rondom het sekwester wanneer het stuk mobieler wordt. Op de overgang van het stuk weefsel dat eigenlijk al afgestoten is en het bot dat nog relatief gezond is, ontstaat laagje granulatieweefsel. Wanneer het necrotisch stuk bot goed los komt te zitten, kan men dit als het ware wegduwen. De laag granulatieweefsel kan dan gaan epithelialiseren. Dit is het uiteindelijke doel van conservatief behandelen. Om ervoor te zorgen dat deze onderlaag zo min mogelijk geïnfecteerd raakt, gaan we de laesie voldoende reinigen met een natriumhypochloriet-oplossing (Dakin Cooper oplossing) welke een anti-infectieuze en antiseptische werking heeft. Op deze manier kan men dus minder invasief werken en alleen het reeds afgestoten botweefsel verwijderen. [20, 7]

### 6.8.2 *Chirurgie*

In 2003 werd ONJ voor het eerst beschreven en ervaring met de aandoening was in die tijd zo goed als onbestaand. Lang werd gedacht dat debridement en resectie van het bot de aandoening alleen maar zou verergeren. De ervaring omtrent MRONJ nam over de jaren toe en leerde dat chirurgie ons meer kan bieden dan aanvankelijk werd gedacht.

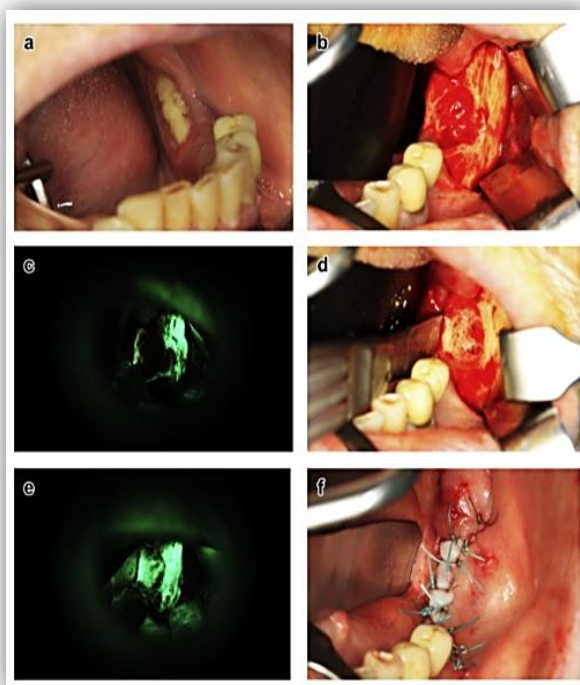
In 2006 werd er aangeraden om stadium 1 en 2 van de ziekte conservatief te benaderen, terwijl de uitgebreide casussen, stadium 3 patiënten, best chirurgisch behandeld werden via debridement. Een voordeel van chirurgie is dat de diagnose van MRONJ op deze manier histologisch kan worden bewezen. Zo kan ook worden uitgesloten dat andere pathologische aandoeningen, zoals een kaakbeenmetastase, aan de grond liggen van het blootliggend bot. Dit is belangrijk, omdat de therapie van een kaakbeenmetastase en MRONJ significant verschillen.

Onder de chirurgische benadering van MRONJ verstaan we onder andere het aanbrengen van een mucoperiostale lap, full thickness, over het ganse gebied van blootliggend en necrotisch bot. Deze lap moet eindigen in onaangetast gebied en moet zonder spanning worden gesloten met hechtingen. Indien de osteonecrose zich bevindt rondom een tand, dient deze geëxtraheerd te worden om de osteonecrose volledig te laten verdwijnen. Resectie van het bot gebeurt met een knabbeltang of een boor tot men in gezond en bloedend been terecht komt. Na de chirurgische verwijdering van de osteonecrose, is het van cruciaal belang om scherpe botuitsteeksels, zoals het crestaal bot ter hoogte van een tandextractieholte, glad te maken. Dit is een belangrijke stap in de behandeling van MRONJ. Scherpe botrichels kunnen de mucosale genezing belemmeren of de mucosale bedekking van de wond beschadigen en verhogen zo het risico op recidief. Dit alles gebeurt onder antibioticumdekking. [20, 10, 7]

Het blootliggend bot bij MRONJ is altijd gekoloniseerd met bacteriën van de mondholte, zoals actinomyces. Bovendien lijkt de microbiële hechting aan het bot gewijzigd, wanneer men onder behandeling is met antiresorptieve medicatie. Er is dus altijd een min of meer actieve infectie van het blootliggende bot. Bijgevolg moeten bijkomende maatregelen getroffen worden die de chirurgische behandeling ondersteunen en die bedoeld zijn voor desinfectie van het bot. Een voorbeeld is hyperbare zuurstoftherapie die de doorbloeding stimuleert en een antibacterieel effect heeft. Recente studies hebben aangetoond dat hyperbare zuurstoftherapie zorgt voor een toename van reactieve zuurstofsoorten (ROS) en reactieve stikstof soorten (RNS) productie, welke geassocieerd zijn met verschillende soorten van wondgenezing. ROS stimuleert de expressie van RANKL, waardoor de RANKL/osteoprotegerine ratio wijzigt. Dit begunstigt de osteoclastdifferentiatie. [7]

Lasertherapie heeft een anti-inflammatoire werkzaamheid en kan helpen bij de bacterie-controle en wondgenezing. Ook een langdurige antibioticumtherapie met penicilline, of in het geval van allergie tetracycline of clindamycine, kan de chirurgische behandeling ondersteunen. Aanvullende maatregelen, zoals het toedienen van bijnierhormoon (teriparatide) of het toepassen van stamcellen of L-PRF zijn veelbelovende benaderingen. [7, 39, 40, 41]

Een beperking van de chirurgische behandeling van MRONJ is dat de marges van osteonecrose niet exact kunnen bepaald worden, want een duidelijke begrenzing is er niet. Nochtans is het van cruciaal belang dat er een volledige verwijdering gebeurt van het necrotische bot, omdat er anders recidief of progressie van de aandoening kan optreden. Natuurlijk moet er ook vermeden worden dat er onnodig gezond en goed doorbloed bot verwijderd wordt, om zo het kaakbeen niet onnodig te verzwakken of de tandheelkundige of prothetische rehabilitatie niet moeilijker te maken. Verschillende vormen van beeldvorming zoals CT, MRI en CBCT worden gebruikt om zo goed mogelijk de randen aan te kunnen tonen van de osteonecrose, maar heel nauwkeurig zijn deze technieken niet. Een hulpmiddel hierbij is het gebruik van botfluorescentie. De werking hiervan is gebaseerd op het feit dat tetracycline en zijn derivaten onder geschikt excitatielicht, een groenachtige fluorescentie vertonen. Door zijn affiniteit met calcium, wordt tetracycline opgenomen in het bot en in het bijzonder in gebieden van botombouw en botappositie. Gezond en onaangetast bot vertoont een groene fluorescentie die intra-operatief kan worden gevisualiseerd met behulp van een VELscope fluorescentie lamp. Necrotisch bot vertoont geen of zwakke fluorescentie. Zo wordt resectie van het necrotisch bot uitgevoerd, totdat het volledige botoppervlak groene fluorescentie vertoont. Rode fluorescentie wordt beschouwd als een gebied met bacteriële kolonisatie van het bot. Deze gebieden moeten verder verwijderd worden om recidief te voorkomen. [42, 7, 43]



**Figuur 12.** a) Preoperatief beeld van MRONJ thv het derde kwadrant. b) Klinisch beeld na blootleggen van getroffen gebied. c) Belicht met VELscope, gezond bot vertoont groene fluorescentie en necrotisch bot vertoont geen fluorescentie. d) Klinisch beeld na resectie van het geaffecteerde bot. e) Overzicht met VELscope na chirurgische resectie. Necrotisch bot werd vervangen door gezond, groend fluorescerend bot. f) Klinisch beeld na wondhechting [42]



Deze bovenvermelde chirurgische technieken, de mucoperiostlap of de fluorescentietechniek, zijn invasieve benaderingen. Tegenwoordig wil men zo weinig mogelijk gezond periost verwijderen en wordt er weer meer afstand genomen van de chirurgie. Zo hanteert men de meer agressieve chirurgische technieken enkel nog wanneer er pathologische fracturen optreden in ziek bot of wanneer er grote sekwestervorming optreedt, waarbij het weghalen ervoor zou kunnen zorgen dat de kaak breekt. Dan moet er iets ondernomen worden om de kaak terug stevig te maken en zijn er twee opties voor handen. Enerzijds kan er een fibulareconstructie uitgevoerd worden, waarbij een deel van de goed doorbloede fibula, inclusief vaatsteel, die wordt ingehecht in de hals, de plaats van het geresecteerde aangetaste stuk kaak inneemt. Naar genezing toe is dit niet volledig voorspelbaar, aangezien de fibula ook onderhevig is geweest aan de medicatie. Er wordt echter ook een reconstructieplaat aangebracht, wat wel de nodige stabiliteit verleent.

Een andere mogelijkheid passen we toe bij sterk verzwakte (oncologische) patiënten, die een beperkte levensverwachting hebben. Bij deze patiënten opereren we voor een minder rigoureuze behandeling, waarbij wel het zieke botsegment wordt verwijderd, maar waar we enkel de overbruggingsplaat aanbrenge. Deze plaat heeft anderhalf tot twee jaar, voordat deze de overliggende weke delen perforereert en vrij komt te liggen. Dus bij personen met een prognose van minder dan twee jaar opteert men voor een eenvoudigere oplossing. Er wordt wel ingegrepen, omdat een fractuur pijnklachten met zich mee kan brengen.

### 6.8.3 Behandeling van MRONJ volgens stadium

De behandeling van MRONJ is afhankelijk van het stadium waarin de patiënt zich bevindt. Voor patiënten die zich in fase 0, 1, 2 en 3 bevinden, is het essentieel om de mondhygiëne te optimaliseren. Indien er actieve tandproblemen zijn of parodontologische problematiek, moeten deze aangepakt worden. Antimicrobiële mondspoelingen (chloorhexidine 0.12%) en systemische behandeling met antibiotica spelen een cruciale rol in het behandelen van MRONJ.

Zoals reeds vermeld is de incidentie van MRONJ bij de inname van Xgeva veel hoger dan wanneer er Prolia wordt toegediend. Botresorptieremmers dienen gestopt te worden onafhankelijk van het stadium waar de patiënt zich in bevindt, in overleg met de voorschrijvende specialist en afhankelijk van de oncologische of osteoporotische situatie. Een tijdelijke onderbreking van de behandeling gebeurt tot het MRONJ-letsel verdwijnt en, waar mogelijk, risicofactoren die hiertoe bijdragen zijn verminderd. De systemische antibiotica geeft men door tot er mucosale sluiting heeft plaatsgevonden. Het is echter wel zo dat de voorgestelde stadium-specifieke behandelingstrategieën niet evidence-based zijn. Vooral de behandeling voor stadium 0 patiënten wordt niet universeel geaccepteerd. Hieronder een overzicht van de behandelstrategie volgens het stadium van MRONJ. [21, 2, 35, 44, 7]

<b>MRONJ stadium</b>	<b>Behandeling</b>
0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische behandeling</li> <li>- Indien nodig een oraal antibioticum</li> </ul>
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibacteriële mondspoeling (chloorhexidine 0,12% en Dakin Cooper oplossing)</li> <li>- Nauwe opvolging en patiënteducatie</li> <li>- Antibioticum (Doxycycline)</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische behandeling</li> <li>- Antibacteriële mondspoeling (chloorhexidine 0,12% en Dakin Cooper oplossing)</li> <li>- Nauwe opvolging en patiënteducatie</li> <li>- Antibioticum (Augmentin of Clindamycine)</li> <li>- Debridement bij onvoldoende effect van de conservatieve behandeling</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische behandeling</li> <li>- Antibacteriële mondspoeling (chloorhexidine 0,12% en Dakin Cooper oplossing)</li> <li>- Nauwe opvolging en patiënteducatie</li> <li>- Antibioticum (Augmentin of Clindamycine)</li> <li>- Debridement, reconstructie is soms noodzakelijk</li> </ul>

## **6.9 Preventie**

Er zijn enkele belangrijke aanbevelingen die men kan volgen voor personen die risico lopen om MRONJ te ontwikkelen. Nadruk moet gelegd worden op het behoud van een optimale mondhygiëne en op de behandeling van lokale infecties.

### *6.9.1 Patiënteducatie*

Voorlichting van de patiënt en educatie is van uiterst belang. De patiënt 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 wat de risico's zijn om MRONJ te ontwikkelen. Indien de patiënt rookt, is het ook nodig om een rookstop aan te raden en de patiënt hierbij te ondersteunen en het nodige advies te verlenen. Educatie omtrent de vroege tekenen en symptomen van MRONJ zijn ook van uiterst belang, zodat de patiënt zich vroegtijdig zal begeven naar de behandelende arts bij het optreden van deze symptomen.

### 6.9.2 Dentale screening

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 is hij verplicht om de patiënt door te verwijzen naar een tandarts voor een grondige tandheelkundige screening. Er zouden ook altijd radiografieën moeten genomen worden voor men van start gaat met de behandeling. 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 dat interventie vereist, dient opgelost te worden voor de aanvang van de therapie met denosumab of bisfosfonaten. Tijdens de behandeling zou de patiënt om de vier à zes maanden op controle moeten komen bij de tandarts. Indien er toch onvoorziene dringende zaken moeten gebeuren tijdens behandeling, dient de tandarts contact op te nemen met de behandelende arts. Deze moet dan voor elke patiënt individueel de voor- en nadelenbalans bekijken en zijn advies moet de tandarts ondersteunen in het maken van een behandelplan voor de patiënt. [10, 26]

Er is steeds meer bewijs dat het vermijden van infectie en chirurgische traumata, zoals tandextracties, het risico op MRONJ tot een minimum kan beperken, maar er zijn nog een groot aantal individuen die MRONJ ontwikkelen in de afwezigheid van deze risicofactoren. De patiënt moet dus geïnformeerd worden over het feit dat er altijd een risico op MRONJ blijft bestaan, ondanks toepassing van de preventieve protocollen. Er zijn immers een aantal kleine factoren die niet gemakkelijk gecontroleerd kunnen worden, zoals trauma door hard voedsel ter hoogte van plaatsen die slechts bekleed zijn met een dunne laag mucosa, waaronder de linea mylohyoidea en eventuele tori. [26]

### 6.9.3 Lokale anesthesie zonder vasoconstrictor

Het gebruik van epinefrine-bevattende lokale anesthetica, zoals lidocaïne, moet worden vermeden vanwege de reeds gecompromitteerde bloedstroom die geassocieerd is met MRONJ. Daarom wordt het gebruik van mepivacaïne (Scandonest®) aangeraden bij het lokaal verdoven van MRONJ-patiënten. [45]

### 6.9.4 Drug-holiday

Met een drug holiday wordt bedoeld dat er een pauze wordt ingelast in het toedienen van botresorptieremmers rond de periode van bijvoorbeeld dentoalveolaire chirurgie, zoals tandextractie of een apexresectie. Het uitvoeren van dentoalveolaire chirurgie bij personen die botresorptieremmers krijgen toegediend, verhoogt het risico op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak aanzienlijk. Om dit risico toch zo klein mogelijk te houden, kan er overwogen worden om tijdelijk de behandeling met denosumab of bisfosfonaten te onderbreken. [20, 7]

#### 6.9.4.1 *Denosumab*

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, of indien mogelijk zelfs 6 maanden, te stoppen voor dentoalveolaire ingrepen. Er zijn echter geen studies betreffende de effectiviteit van een “drug holiday” beschikbaar ten aanzien van antiresorptieve medicatie. De beslissing om de behandeling met denosumab te staken moet afgewogen worden met het risico op fracturen en de gevolgen voor de skeletale gezondheid. Dit gebeurt door de arts, maar in overleg met de tandarts. Onoordeelkundige stopzetting van de osteoporosebehandeling kan leiden tot een verhoogd risico op fracturen, waaronder heup- en wervelkolomfracturen. In de aanwezigheid van MRONJ bij een patiënt die oncologische doses krijgt van denosumab, is het raadzaam dat de behandeling worden stopgezet totdat de weke delen sluiting wordt bereikt, echter altijd in overleg met de behandelende oncoloog. [28, 21, 20]

#### 6.9.4.2 *Bisfosfonaten*

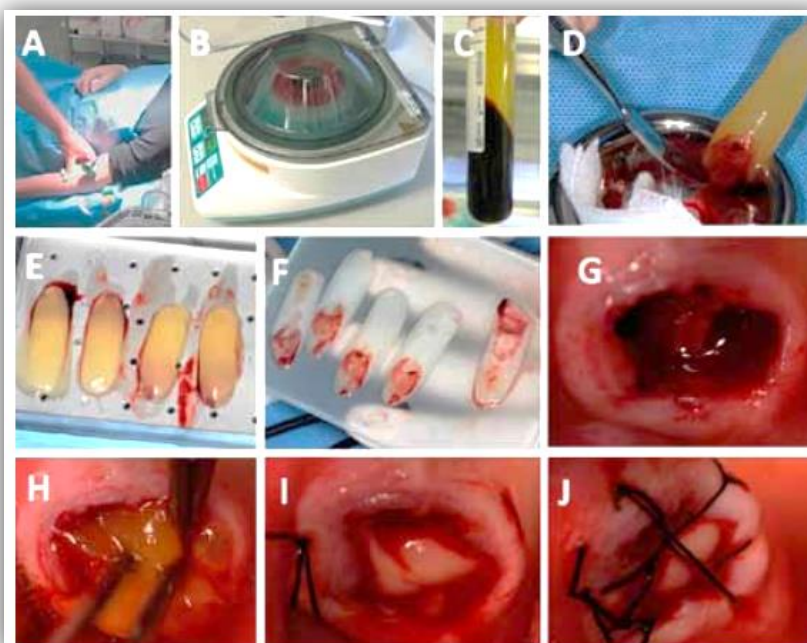
De aanbevelingen voor bisfosfonaten verschillen grondig. Bisfosfonaten binden covalent aan het bot en worden hierin ingebouwd. Terwijl de halfwaardetijd van denosumab slechts 28 dagen is, is de halfwaardetijd voor bisfosfonaten meer dan 10 jaar. Daarom lijkt het stopzetten van deze medicatie vrijwel zinloos en is er op dit moment geen bewijs dat de stopzetting van bisfosfonaat therapie leidt tot een lagere BRONJ incidentie. Over het staken van IV bisfosfonaten bij patiënten met MRONJ zijn nauwelijks data beschikbaar. Het is echter wel zo dat er een verhoogde opname is van bisfosfonaten in het bot op die plaatsen waar het bot actief wordt geremodelleerd, zoals ter hoogte van een extractiealveole. Het tijdelijk stoppen van de bisfosfonaatbehandeling, wanneer orale chirurgie ondergaan moet worden, kan eventueel van waarde zijn voor het verminderen van de lokale depositie van bisfosfonaten in de onderkaak en bovenkaak na orale chirurgie. [10, 7, 46, 28, 24]

#### 6.9.5 *Antibioticum profylaxe*

In een retrospectieve studie onderzocht men de rol van antibioticum profylaxe voorafgaand aan tandheelkundige procedures, voor de preventie van MRONJ bij patiënten die onder antiresorptieve medicatie stonden. 178 patiënten werden opgenomen in de studie, waarvan 8 patiënten MRONJ ontwikkelden. Deze 8 personen zaten in de groep die geen antibioticum profylaxe onderging. Hieruit concludeerde men dat een antibioticumkuur voorafgaand aan een tandheelkundige procedure het risico op MRONJ mogelijks kan reduceren [20, 47]

### 6.9.6 *Leucocyte-and platelet-rich fibrin*

L-PRF heeft zich de laatste jaren snel ontwikkeld, aangezien het een gebruiksvriendelijke techniek is, bruikbaar in de dagelijkse praktijk, weinig invasief en goedkoop. Bij L-PRF neemt men preoperatief ongeveer 10ml bloed af bij de patiënt en dit wordt onmiddellijk gecentrifugeerd gedurende 12 minuten. Tijdens het centrifugeren ontstaat in het bloedstaal een fibrineklonter. Deze klonter is een verzameling van cytokines, ketens van glycanen, en glycoproteïnen welke belangrijk zijn bij het wondgenezingsproces. Het bevat bijna alle bloedplaatjes en ongeveer de helft van de leukocyten van de oorspronkelijke bloedtoest. Fibrine is belangrijk voor de angiogenese en heeft zijn invloed op het metabolisme van epitheelcellen en fibroblasten. De fibrineklonters worden vervolgens geprepareerd tot membranen, welke men dan aanbrengt op de chirurgische site. Het gebruik van L-PRF 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 reeds de goede resultaten die men via deze techniek kan behalen. [48, 49]



**Figuur 13.** a) Bloedafname. b) Centrifugeren van het afgenomen bloed. c) Na centrifugatie: onderaan rode bloedcellen, in het midden de fibrineklonter, bovenaan acellulair plasma. d) Verwijderen van de rode bloedcellen. e) De fibrineklonter. f) Het maken van membranen uit de fibrineklonters. g) Extractiealveole. h) Aanbrengen van L-PRF in de extractiealveole. i) Initiële stabilisatie. j) Secundaire stabilisatie. [49]

## **7 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 tot 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.

### **7.1 Richtlijnen voor patiënten onder Prolia**

De aanbevelingen voor patiënten die een lage dosis van denosumab toegediend krijgen 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. Als dento-alveolaire chirurgie toch nodig is, is het ideaal de ingreep te hebben afgerond voordat er begonnen wordt met de Prolia-behandeling. Tandextracties moeten idealiter 21 dagen voorafgaand aan de start van de therapie worden uitgevoerd.

Patiënten met osteoporose die reeds Prolia innemen, kunnen dit blijven doen wanneer een tandheelkundige ingreep vereist is. De inname van Prolia is immers van groot belang voor de preventie van fracturen. Bij Prolia is wel de duur van inname belangrijk. Indien er al meer dan 4 jaar inname plaatsvindt, moet men behoedzaam zijn en moeten er goede preventieve maatregelen getroffen worden.

Bij personen met risicofactoren voor MRONJ die Prolia innemen, wordt geadviseerd om de behandeling preventief te stoppen gedurende 3 tot 6 maanden voor een dento-alveolaire ingreep en de therapie pas opnieuw te starten nadat de chirurgische site volledig (mucosaal) genezen is. Dit duurt meestal 1–2 maanden na de ingreep. De beslissing om de antiresorptieve therapie voort te zetten of te pauzeren bij dento-alveolaire ingrepen, zoals extracties, moet worden gemaakt in overleg met de behandelende arts, welke de medicatie heeft voorgeschreven. Ter preventie van MRONJ neemt men bij deze patiënten het zekere voor het onzekere wanneer dento-alveolaire chirurgie noodzakelijk is. Het gebruik van mepivacaïne als lokaal anestheticum, het toedienen van een antibioticum 1 dag preoperatief en het aanbrengen van L-PRF zijn dan ook aangeraden. Wanneer multiple extracties nodig zijn, worden deze best gefaseerd uitgevoerd en post-operatief wordt vaak een antibioticumtherapie gegeven tot er mucosale heling heeft plaatsgevonden. [24, 35]

## 7.2 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 strenge preventieve maatregelen toe. Antibioticum-profylaxe met Augmentin of Clindamycine, het aanbrengen van L-PRF membranen ter hoogte van de chirurgische site en het verdoven van deze patiënten met anesthetica zonder vasoconstrictor zijn belangrijke voorzorgsmaatregelen. Ook bij deze patiëntenpopulatie worden extracties gefaseerd uitgevoerd en dient men post-operatief antibioticum toe te dienen tot mucosale sluiting plaatsvindt. Men probeert altijd zo minimaal invasief mogelijk te werken en vaak is een drug-holiday aangewezen. Dit gebeurt echter steeds in overleg met de oncoloog. Hieronder een overzicht van welke behandelingen onder Xgeva mogelijk zijn en welke niet. [24, 26]

<b>Tandheelkundige behandeling</b>	<b>Voor behandeling met Xgeva</b>	<b>Tijdens en na behandeling met Xgeva</b>
<u>Orthodontische behandeling</u>	Mogelijk	Contra-indicatie
<u>Endodontische behandeling</u>	Geïndiceerd	Geïndiceerd
<u>Parodontologische behandeling</u> (niet-chirurgische behandelingen)	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	Mogelijk. Indien noodzakelijk: minimaal invasief en drug-holiday in overleg met behandelende arts. Aanzienlijk risico op MRONJ
<u>Parodontale chirurgie</u>	Geïndiceerd	Mogelijk, maar drug-holiday aan-geraden in overleg met behandelende arts of oncoloog
<u>Endodontische chirurgie</u> (apexresectie)	Geïndiceerd	Mogelijk, maar drug-holiday aan-geraden in overleg met behandelende arts of oncoloog

\*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

## 8 Besluit

---

Deze literatuurstudie richt zich op de preventie van MRONJ bij patiënten die denosumab producten toegediend krijgen voor de behandeling van osteoporose of botmaligniteiten. Een enquête, afgenomen bij tandheelkundestudenten aan de KULeuven en tandartsen over heel Vlaanderen, toont aan dat er nood is aan een betere educatie en bewustwording voor wat betreft denosumab.

MRONJ is een aandoening die vooral voorkomt bij patiënten die behandeld worden voor een botgemetastaseerde maligniteit met hoge doses van denosumab (Xgeva). Bij deze patiëntengroep dienen dento-alveolaire ingrepen, welke een belangrijke risicofactor zijn voor het ontstaan van MRONJ, vermeden te worden. Wanneer dento-alveolaire chirurgie niet te vermijden is, past men strenge preventieve maatregelen toe. Antibioticum-profylaxe met Augmentin of Clindamycine, het aanbrengen van L-PRF membranen ter hoogte van de chirurgische site, het verdoven van deze patiënten met anesthetica zonder vasoconstrictor en een eventuele drugholiday zijn belangrijke voorzorgsmaatregelen. Patiënten die een lagere dosis van denosumab (Prolia) toegediend krijgen, ontwikkelen slechts zelden osteonecrose van de kaak. Toch neemt men ook bij deze patiënten het zekere voor het onzekere en moeten voorzorgsmaatregelen getroffen worden. Zeker wanneer Prolia al meer dan 4 jaar wordt toegediend, dient men behoedzaam te zijn. MRONJ is een uitdaging voor tandartsen, stomatologen en oncologen wereldwijd en de uitkomsten van de behandeling zijn onvoorspelbaar.

De klinische aanbevelingen in deze masterproef zijn gebaseerd op een kritische evaluatie van relevante wetenschappelijke gegevens, maar zijn geen standaard richtlijnen die voor iedereen van toepassing zijn. Er moet altijd gekeken worden naar de dosis van de denosumab-medicatie, de duur van de antiresorptieve behandeling, patiëntspecifieke risicofactoren, 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. Deze praktische aanbevelingen moeten samen worden gezien met het professionele oordeel van de behandelaar en de individuele behoeften en voorkeuren van de patiënt.



## Conclusion

---

The subject of this literature review is the prevention of ‘medication-related osteonecrosis of the jaw’ – henceforth ‘MRONJ’ – with patients that are treated with denosumab for osteoporosis or bone malignancies. A survey, taken from dentistry students at the KU Leuven and dentists throughout Flanders, shows that there is a need for better education and increased knowledge about denosumab.

MRONJ is a disorder that typically occurs with patients receiving high doses of denosumab (Xgeva) for treatment of a bone-metastated malignancy. Dento-alveolar surgery is to be avoided for these patients, as they present a risk factor for the development of MRONJ. If dento-alveolar surgery is required nevertheless, strict preventive measures are applied. Notable precautionary measures include i) antibiotic-prophylax with Augmentin or Clindamycine, ii) the application of L-PRF at the surgical site, iii) sedation of the patients with anesthetics without vasoconstrictor, and, iv) if necessary, a drug holiday. Patients receiving lower doses of denosumab (Prolia) rarely develop osteonecrosis of the jaw, although precautions should also be taken for these patients. Especially in cases where Prolia is administered for a period exceeding four years, caution is required. To this day, MRONJ poses a serious challenge for dentists, stomatologists and oncologists around the world, and the outcome of its treatment is often unpredictable.

Clinical recommendations in this master thesis are based on a critical evaluation of relevant scientific data, but they do not constitute general directions that are uniformly applicable. For each individual case, consideration needs to be given to, among others, the dose of denosumab-medication, the duration of the anti-resorptive treatment, possible risk factors, the general condition of the patient, and co-morbidities. Good communication between the patient, the dentist, the oral surgeon, and other healthcare providers therefore remains crucial. As such, the practical recommendations formulated in this study should be considered critically, and need to be attuned to the individual needs and preferences of the patient.

## 9 Bibliografie

---

- [1] R. R. E. Dubois, „New Drug Mechanisms, Denosumab,” *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 804-806, 2011.
- [2] A. MedInfo, „Product information for Prola and Xgeva,” Thousand Oaks, Brussels, 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.*, pp. 414-423, November-December 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] A. Kearns, K. Sundeeep en P. Kostenuik, „Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand and Osteoprotegerin Regulation of Bone Remodeling in Health and Disease,” *Endocrine reviews*, volume 29 (issue 2), pp. 155-192., 1 April 2008.
- [6] R. Baron, S. Ferrari, R. Graham en G. Russell, „Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects,” *Bone*, pp. 677-692, 2011.
- [7] S. Otto, *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws*, Munich: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.
- [8] J. Wilton, „Denosumab, New Horizons in the Treatment of Osteoporosis,” *Nursing for Women's Health*, pp. 249-252, 2011.
- [9] M. McClung, E. Lewiecki, S. Cohen, M. Bolognese, G. Woodson, A. Moffett, M. Peacock, P. Miller, S. Lederman en H. Chesnut, „Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density,” *The new england journal of medicine*, pp. 821-831, 23 February 2006.
- [10] K. Pittman, Y. Antill, A. Goldrick, 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.

- [11] D. Austin, M. Torchia, C. Klare en R. Cantu, „Atypical femoral fractures mimicking metastatic lesions in 2 patients taking denosumab,” *Acta Orthopaedica*, pp. 1-3, 2017.
- [12] D. Henry, L. Costa, F. Goldwasser, V. Hirsh, V. Hungria, J. Prausova, G. Vittorio Scagliotti en H. Sleeboom, „Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma,” *Journal of clinical oncology*, pp. 1125-1132, 2011.
- [13] S. Cummings, J. San Martin, M. McClung, E. Siris, R. Eastell, R. Reid, P. Delmas, H. Zoog, M. Austin, A. Wang, S. Kutilek, S. Adami, J. Zanchetta, C. Libanati, S. Siddhanti en C. Christiansen, „Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis,” *The new England journal of medicine*, pp. 756-765, 2009.
- [14] 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.
- [15] S. Das en J. Crockett, „Osteoporosis – a current view of pharmacological prevention and treatment,” *Dovepress - Drug design, Development and herapy*, pp. 435-448, 2013.
- [16] H. Fleisch, „Bisphosphonates: Mechanisms of Action,” *Endocrine Reviews*, pp. 80-100, 1998.
- [17] R. Graham, G. Russell, Z. Xia, J. Dunford, U. Oppermann, A. Kwaasi, P. Hulley, K. Kavanagh, J. Triffitt, M. Lundy, R. Phipps, B. Barnett, F. Coxon, M. Rogers, N. Watts en F. Ebetino, „Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy,” *Annals of the New York acadamy of sciences*, p. 209–257, 2007.
- [18] D. Sharma, S. Ivanovski, M. Slevin, S. Hamlet, K. Brinzaniuc en E. Petcu, „Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect,” *Vascular cell*, 2016.
- [19] A. Regezi, J. Sciubba, C. Richard en K. Jordan, „Oral pathology: clinical pathologic correlations,” in *Oral pathology: clinical pathologic correlations*, Elsevier Health Sciences, 2016, p. 496.
- [20] 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.

- [21] 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.
- [22] M. Ulmner, F. Jarnbring en O. Törring, „Osteonecrosis of the Jaw in Sweden Associated With the Oral Use of Bisphosphonate,” *Journal of oral and maxillofacial surgery*, p. 76–82, 2014.
- [23] 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.
- [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.
- [25] S. Papapoulos, R. Chapurlat, C. Libanati, M. Brandi, J. Brown, E. Czerwiński, M. Krieg, Z. Man, D. Mellström en J. Reginster, „Five Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension,” *Journal of Bone and Mineral Research* 27(3), p. 694–701, Mars 2012.
- [26] 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 patients,” *Future oncology*, pp. 257-275, 2014.
- [27] L. Drudge en B. Turner, „Treatment-related osteonecrosis of the jaw: presentation and management,” *Cancer nursing practice*, pp. 28-36, 2012.
- [28] AAOMS, „Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ),” *Nederlandse vereniging voor mondziekten, kaak- en aangezichtschirurgie*, p. 5, 2015.
- [29] 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.

- [30] J. Katz, Y. Gong, D. Salmasinia, W. Hou, B. Burkley, P. Ferreira, O. Casanova, T. Langae en J. Moreb, „Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw.,” *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2011.
- [31] O. Filleul, E. Crompot en S. Saussez, „Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases,” *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.*, pp. 1117-1124, 2010.
- [32] 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.
- [33] J. Regezi en J. Sciubba, *Oral Pathology: Clinical pathologic Correlations*, Elsevier, 2012.
- [34] A. ten Heggeler en F. van der Weijden, „Bisfosfonaten en osteonecrose,” 2008.
- [35] 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.
- [36] Y. Zadik, R. Benoliel, Y. Fleissig en N. Cassap, „Painful trigeminal neuropathy induced by oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a new etiology for the numb-chin syndrome.,” *Quintessence International*, pp. 97-104, 2012.
- [37] F. Bast, H. Fuss en T. Schrom, „Bilateral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external ear canal : a rare case,” *HNO - Hals Nasen Ohren*, 2012.
- [38] M. Hutchinson, F. O’Ryan, V. Chavez, P. Lathon, G. Sanchez, D. Hatcher, A. Indresano en J. Lo, „Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure,” *Journal of oral and maxillofacial surgeons*, 2010.
- [39] L. Cella, A. Oppici, M. Arbasi, M. Moretto, M. Piepoli, D. Vallisa, A. Zangrandi, C. Di Nunzio en L. Cavanna, „Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw.,” *Head & Face medicine*, 2011.
- [40] A. Cheung en S. Seeman, „Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw,” *The new england journal of medicine*, pp. 2473-2474, 2010.

- [41] A. Agrillo, F. Filiaci, V. Ramieri, E. Riccardi, D. Quarato, C. Rinna, P. Gennaro, F. Cascino, V. Mitro en C. Ungari, „Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy.“ *European review for medical and pharmacological sciences*, pp. 1741-1748, 2012.
- [42] A. Assaf, T. Zrnc, B. Riecke, J. Wikner, J. Zustin, R. Friedrich, M. Heiland, R. Smeets en A. Gröbe, „Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ),” *Journal of Cranio-Maxillo-Facial surgery*, pp. 1-8, 2013.
- [43] D. Yoshiga, M. Sasaguri, K. Matsuo, S. Kokuryou, M. Habu, M. Oda, M. Kodama, H. Tsurushima, O. Sakaguchi, T. Sakurai, J. Tanaka, Y. Morimoto, I. Yoshioka en K. Tominaga, „Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation,” *Osteoporosis international*, p. 1997–2006, 2015.
- [44] F. Wilde, M. Heufelder, K. Winter, J. Hendricks, B. Frerich, A. Schramm en A. Hemprich, „The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw,” *Oral surgery Oral medicine Oral pathology Oral radiology*, pp. 153-163, 2011.
- [45] „IAOMT Position Paper on Jawbone Osteonecrosis,” *International academy of oral medicine and toxicology*, 2014.
- [46] D. Damn en D. Jones, „Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays,” *General dentistry*, 2013.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] A. Temmerman, W. Teughels, C. Dekeyser en M. Quirynen, „L-PRF: de toekomst voor weefsel regeneratie in de tandheelkunde?,” *vvtmagazine*, 2013.

- [50] CP, „Prolia Drug Risks: Osteoporosis Drug Linked To Thigh Bone Fractures,” *The Canadian Press*, 2013.
- [51] A. Khan, L. Rios, G. Sandor, N. Khan, E. Peters, M. Rahman, C. Clokie, E. Dore en S. Dubois, „Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw in Ontario: A Survey of Oral and Maxillofacial Surgeons,” *The Journal of Rheumatology*, pp. 1396-1402, 2011.
- [52] G. Colella, G. Campisi en V. Fusco, „Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update: The Need to Refine the BRONJ Definition,” *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper*, p. 2698–2699, 2009.
- [53] R. Coleman en E. McCloskey, „Bisphosphonates in oncology,” *BONE*, pp. 71-76, 2011.
- [54] E. Scott, „Osteonecrosis of the jaw,” *Scott E. Trout D.D.S*, 20 March 2013.