

KIMO Klinische praktijkrichtlijn Antibioticumgebruik in de mondzorg

Module 1. Profylaxe

Uitgangsvraag 1b. Is antibioticaprofylaxe geïndiceerd ter preventie van medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ) bij patiënten die antiresorptieve of anti-angiogenese medicatie gebruiken en die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan

Uitwerking in PICO:

- P Patiënten met een verhoogd risico op MRONJ (vanwege gebruik van antiresorptieve of anti-angiogenese medicatie) die een (invasieve) ingreep moeten ondergaan in de algemene praktijk
- I Profylactische behandeling met antibiotica
- C Geen behandeling met antibiotica
- O Optreden van MRONJ

Aanbeveling

De ROC adviseert ter preventie van MRONJ het volgende beleid t.a.v. antibioticaprofylaxe bij patiënten die antiresorptieve (bisfosfonaten) of anti-angiogenese medicatie gebruiken (zie [bijlage 5](#) voor een lijst met medicamenten):

Een zorgvuldige anamnese t.a.v. medicatiegebruik is essentieel. Dat geldt ook voor antiresorptieve en anti-angiogenese medicatie in het verleden.

De ROC adviseert bij twijfel overleg met dan wel verwijzing naar een MKA-chirurg.

Medicatie →	• Bisfosfonaten oraal <24 mnd	• Bisfosfonaten oraal 24-36 mnd	• Bisfosfonaten oraal >36 mnd	• Bisfosfonaten intraveneus >6 mnd
Ingrepen ↓	• Bisfosfonaten intraveneus <6 mnd			• Anti-angiogenese medicatie (al dan niet bij oncologische indicatie)
<ul style="list-style-type: none"> • (Spoed)extractie • Implantologische en/of parodontologische behandeling met botmanipulatie • Apexresectie 	GEEN antibioticumprofylaxe	WEL antibioticumprofylaxe	Terughoudend beleid t.a.v. uitvoeren ingreep. Indien behandeling: WEL antibioticum profylaxe	Verwijzing naar MKA-chirurg
<ul style="list-style-type: none"> • Parodontologische behandeling zonder botmanipulatie • Endodontologische behandeling 	GEEN antibioticumprofylaxe			

Antibioticaprofylaxe: eenmalig amoxicilline 2 gram 30-60 minuten pre-operatief.
Bij allergie voor amoxicilline: eenmalig 600 mg clindamycine 30-60 minuten pre-operatief.

Bij behandeling van bovengenoemde patiënten dient een zorgvuldig wondtoilet uitgevoerd te worden. Bij deze patiënten dient strikte post-operatieve controle plaats te vinden (ten minste na circa 6 weken). Bij gestoorde wondgenezing dient de patiënt verwezen te worden naar de MKA-chirurg.

16 *Overwegingen*

17 Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw,
18 oftewel MRONJ) is een moeilijk te behandelen aandoening, die tot verlies van delen van het kaak-
19 bot kan leiden en bijbehorende morbiditeit en invaliditeit kan veroorzaken. Sinds 2003 wordt de
20 bijwerking MRONJ beschreven bij langer gebruik van antiresorptieve medicatie. De afwijking ken-
21 merkt zich door aanwezigheid van blootliggend bot en/of botsequesters, al dan niet in combinatie
22 met pus, pijn, zwelling, roodheid en intra- of extraorale fistels. Patiënten met MRONJ ervaren
23 een verminderde kwaliteit van leven.(1)

24 De American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) heeft een consensus paper
25 geschreven over MRONJ en de criteria om de diagnose te kunnen stellen:

- 26 • blootliggend en/of sondeerbaar bot langer bestaande dan 8 weken
- 27 • eerder gebruik van anti-resorptieve medicatie of anti-angiogenese medicatie
- 28 • geen eerdere radiotherapie in het hoofdhalsg gebied en uitsluiting dat er sprake is van een
29 maligne proces

30 Voorheen werd vooral een conservatief beleid bij de behandeling van MRONJ gehanteerd met
31 overigens lagere succespercentages dan chirurgische ingrepen met resecties van (delen van) de
32 kaak en reconstructies. Daarom is heden de tendens, vooral ook door de vele publicaties met
33 hoge succespercentages uit West-Europa, om juist vroeg chirurgisch in te grijpen, gebaseerd op
34 het behandelprotocol van chronisch purulente osteomyelitis.

35 Antiresorptieve (met name bisfosfonaten) en anti-angiogenese medicatie (bijv. denosumab) wordt
36 gebruikt voor de behandeling van osteoporose, botmetastasen, multipel myeloom en de ziekte
37 van Paget. Bisfosfonaten kunnen oraal (vooral alendroninezuur/risedroninezuur) of intraveneus
38 (vooral pamidroninezuur, zoledroninezuur) worden toegediend, in hoge of lage dosering. De dose-
39 ring correspondeert met de indicatie die overwegend in te delen valt in osteoporose (laag) of ma-
40 ligniteit (hoog). Denosumab wordt in lage dosering (halfjaarlijks) subcutaan toegediend bij osteo-
41 porose of in hoge dosering (maandelijks) bij maligniteiten.

42 De oorzaak en behandeling van MRONJ worden nog altijd bediscussieerd in de literatuur. In het
43 begin werd vooral aan een spontane oorzaak gedacht, maar het laatste decennium verschuift de
44 focus vooral in West-Europa naar de dentogene oorzaak. Dat wil zeggen dat MRONJ zich kan ont-
45 wikkelen door extracties, dentogene pathologie of (semi-)electieve ingrepen (apexresecties/im-
46 plantologie), maar ook door anatomisch gerelateerde problemen als drukplekken onder prothe-
47 sen.(2, 3)

48 In een overzichtsartikel van Kuroshima et al. is de prevalentie van MRONJ als volgt beschreven:

- 49 • Bij gebruik van orale bisfosfonaten: 0-0,04%, bij zeer langdurig gebruik tot 0,2% (dat is 2
50 per 1000 patiënten)
- 51 • Bij gebruik van intraveneuze bisfosfonaten: 0-0,19%
- 52 • Bij gebruik van zoledrinezuur¹: 1,6-14,8%
- 53 • Bij gebruik van denosumab in lage dosering: niet bekend
- 54 • Bij gebruik van denosumab in hoge dosering: 0,7-1,9%

¹ Met name toegepast bij de behandeling van multipole myelomen

55 • Bij gebruik van angiogeneseremmers: 0,2%(4)

56 MRONJ blijkt met name te worden gezien bij patiënten die(5-8):

- 57 • langer dan 24 maanden oraal bisfosfonaat hebben gebruikt (onafhankelijk van dosering,
58 middel en tijd tot ingreep (m.a.w. ook bisfosfonaatgebruik in het verleden behoort hier-
59 toe));
- 60 • langer dan 6 maanden bisfosfonaat i.v. hebben gebruikt (onafhankelijk van dosering, mid-
61 del en tijd tot ingreep (m.a.w. ook bisfosfonaatgebruik in het verleden behoort hiertoe))
- 62 • denosumab hebben gebruikt (onafhankelijk van dosering, en tijd tot ingreep (m.a.w. ook
63 denosumab gebruik in het verleden behoort hiertoe))

64 Ook medicatiegebruik in het verleden draagt bij aan verhoging van het risico op MRONJ. Er zijn
65 beperkte aanwijzingen voor herstel van de botstofwisseling na het stoppen van gebruik van bisfos-
66 fonaten. Vooralnog heeft dit echter geen consequenties voor het beleid.

67 Tijdelijk staken van bisfosfonaten of denosumab ('drug holiday') voorafgaand aan een extractie
68 lijkt niet zinvol, gezien het langdurige effect van de medicatie op het ontstaan van osteonecrose.
69 Ook langdurig staken van de medicatie (of bijvoorbeeld medicatiegebruik in het verleden) heeft
70 geen invloed op de keuze van behandeling. De duur van het medicatiegebruik is bepalend voor de
71 keuze van behandeling en antibioticumbeleid, en niet wanneer dat medicatiegebruik geweest is.

72 Het is bekend dat onvoldoende mondhygiëne, roken en gebruik van corticosteroiden het risico op
73 MRONJ kan verhogen.

74 Voor doseringsadviezen van antibioticumprofylaxe sluit de ROC aan bij de aanbevelingen in mo-
75 dule 1a, een eenmalige profylaxe. Er is geen bewijs of fysiologische reden voor langduriger be-
76 handeling, ofschoon dit wel vaak het gebruik is, naar analogie van de richtlijn osteoradionecrose.

77 MRONJ komt weinig voor bij patiënten die kortdurend bisfosfonaten gebruiken (< 24 maanden
78 oraal of < 6 maanden intraveneus). Als aanwijzing voegt de ROC nog toe dat tijdens de extractie
79 soms ingeschat kan worden wanneer de kans op MRONJ vergroot is. Dit kan het geval zijn bij een
80 extractie waarbij nauwelijks bloeding optreedt (hetgeen een aanwijzing kan zijn voor vermin-
81 derde doorbloeding van het weefsel). Dit is een alarmsymptoom en een teken dat de patiënt
82 zorgvuldig gecontroleerd moet worden. Te allen tijde is zo atraumatisch mogelijk handelen gebo-
83 den. Ook het achterlaten van scherpe botranden moet worden vermeden. Het verdient aanbeve-
84 ling de wond waar mogelijk primair te sluiten zonder insluiting van hemostatische sponzen.

85 In de literatuur bestaat grote controverse wat betreft implantologie bij antiresorptieve medica-
86 tie. Harde contra-indicaties worden niet genoemd. Terughoudendheid met het plaatsen van im-
87 plantaten is aanbevolen, met het oog op de risico's op MRONJ en de bijkomende morbiditeit. In
88 de literatuur wordt gesproken over 2 oorzaken van MRONJ bij implantologie. Dit zijn trauma bij
89 het plaatsen van implantaten en peri-implantitis. Bot dat onder invloed staat van anti-resorptieve
90 medicatie kan bij het plaatsen van implantaten ook MRONJ ontwikkelen. De precieze pathogenese
91 is nog niet helder, maar wordt nog volop onderzocht. Om bovenstaande redenen zou het plaatsen
92 met de nodige voorzorg, mondhygiëne en goede follow-up moeten worden gedaan. Indien beslo-
93 ten wordt tot het uitvoeren van de implantologische behandeling, gelden dezelfde adviezen t.a.v.
94 profylactisch antibioticumgebruik als bij het uitvoeren van extracties bij deze groep patiënten.(9)

95 Zoals in de inleiding is besproken gaat het om een grote groep patiënten die beschreven medica-
96 tie gebruiken en ook onder behandeling van de mondzorgverlener zijn. Derhalve meent de ROC
97 handvatten te moeten aanreiken, ondanks afwezigheid van harde contra-indicaties, voor ingrepen
98 en harde indicaties voor antibiotica profylaxe. Deze adviezen zijn grotendeels gebaseerd op heer-
99 sende inzichten en opgedane ervaringen in derdelijns klinieken.

100 De ROC adviseert terughoudendheid ten aanzien van het uitvoeren van behandeling bij patiënten
101 met een hoog risico op MRONJ (oranje gearceerd in de tabel met aanbevelingen). Als toch beslo-
102 ten wordt tot behandeling dan is het essentieel dat gestructureerde nazorg en controle plaats-
103 vindt en dat de behandelaar daarbij alert is op alarmsymptomen die op MRONJ kunnen wijzen.

104 Patiënten met een zeer hoog risico op MRONJ (rood gearceerd in de tabel met aanbevelingen)
105 dienen te worden verwezen naar de mka-chirurg. De reden hiervoor is dat de kans op complica-
106 ties dermate groot is dat behandeling in de algemene praktijk een te groot risico oplevert. De
107 mka-chirurg is goed toegerust op deze patiëntencategorie en de follow-up en behandeling van
108 eventueel ontstane complicaties.

109 *Onderbouwing*

110 *Literatuursearch en -selectie*

111 Voor deze uitgangsvraag is op 25 mei 2021 in Medline gezocht naar bewijs uit de literatuur. Daar-
112 bij is gezocht naar literatuur over extracties en (profylactische) behandeling met antibiotica in
113 combinatie met gebruik van bisfosfonaten of denosumab. Er is hierbij een combinatie van vrije
114 tekst zoektermen en MeSH-headings gebruikt. Vervolgens zijn artikelen geselecteerd die versche-
115 nen zijn vanaf 2000 in de Engelse, Nederlandse of Duitse taal (zie [bijlage 1](#) voor de zoekverant-
116 woording).

117 De literatuursearch leverde 62 artikelen op, die vervolgens zijn beoordeeld op het voldoen aan de
118 PICO en het criterium dat het ten minste systematisch opgezet onderzoek moet zijn (geen narra-
119 tieve reviews, case reports/case series en editorials).

120 Toepassen van de selectiecriteria op de referenties verkregen uit de zoekactie leidde tot een
121 voorlopige inclusie van 4 artikelen.(10-13) Bij bestudering van de volledige tekst vielen 2 artike-
122 len af, omdat zij niet aan de selectiecriteria voldeden.(11, 12) Een verantwoording van de litera-
123 tuurselectie is weergegeven in [bijlage 2](#). Studies die op basis van de analyse van de volledige
124 tekst zijn geëxcludeerd zijn opgenomen in [bijlage 3](#).

125 *Literatuurbeoordeling*

126 *Beschrijving van de studies*

127 Er zijn twee systematische reviews geïncludeerd. De eerste betreft een goed uitgevoerde
128 Cochrane systematische review waarin zowel gekeken is naar preventie van MRONJ als de behan-
129 deling daarvan.(10) Hierin zijn 5 RCT's opgenomen, waarvan er 2 gaan over preventie van MRONJ.
130 Geen van deze RCT's gaat over profylactisch antibioticagebruik. De tweede systematische review
131 includeerde case series: 1 retrospectieve case serie met in totaal 178 patiënten en 3 prospectieve
132 case series met in totaal 125 patiënten.(13) De artikelen zijn samengevat in [bijlage 4](#).

133 *Kwaliteit van het bewijs*

134 De kwaliteit van het bewijs is zeer laag, vanwege het ontbreken van vergelijkende studies en een
135 zeer hoge risk of bias in de uitgevoerde studies.

136 *Resultaat*

137 Beth-Tasdogan et al. stellen in hun systematische review vast dat er geen vergelijkende studies
138 zijn waarin bij patiënten met een (vanwege medicatiegebruik zoals bisfosfonaten) verhoogd risico
139 op MRONJ de toegevoegde waarde van antibioticaprofylaxe is onderzocht.(10) Poxleitner et al.
140 beschrijven een retrospectief onderzoek onder 178 patiënten die intraveneus met bisfosfonaten
141 zijn behandeld vanwege multipel myeloom. In de groep die antibioticaprofylaxe kreeg trad geen
142 necrose op, terwijl in de groep die niet met antibioticaprofylaxe werd behandeld in 57% van de
143 gevallen necrose optrad. In dezelfde review worden ook 3 prospectieve series beschreven, waarin
144 alle patiënten met antibioticaprofylaxe (in verschillende regimes) zijn behandeld. In 2 van deze
145 studies trad geen necrose op, terwijl in de derde studie bij 3% necrose optrad na extractie.(13)

146 *Conclusies*

GRADE ZEER LAAG	Er is grote onzekerheid over het effect van antibioticaprofylaxe bij een extractie bij patiënten met een verhoogd risico op MRONJ. <i>Beth-Tasdogan, 2017; Poxleitner, 2017(10, 13)</i>
--------------------	--

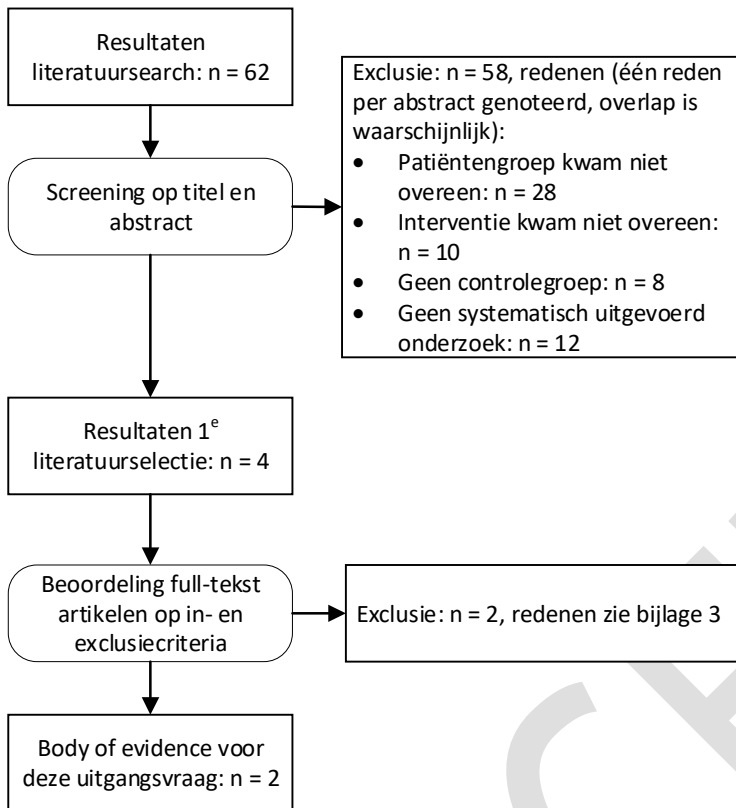
148 **Bijlage 1. Literatuursearch**

149 Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to May 24, 2021>

150 # Query Results from 25 May 2021

151 1 exp Oral Surgical Procedures/ 70,457
152 2 exp Surgery, Oral/ 8,645
153 3 exp Dentistry, Operative/ 37,116
154 4 ((oral or teeth or tooth or dent*) adj5 (surg\$ or extract\$ or invas\$)).tw,kw. 46,637
155 5 or/1-4 138,078
156 6 bacterial infections/pc [No Related Terms] 9,152
157 7 antibiotic prophylaxis/ 14,413
158 8 (antibiotic* or anti?biotic* or antimicrobial* or anti?microbial*).tw,kw. 427,444
159 9 exp amoxicillin/ 11,570
160 10 exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ 2,645
161 11 exp metronidazole/ 13,007
162 12 exp anti-bacterial agents/ 749,617
163 13 (amoxicillin* or metronidazol* or augmentin or metronidazol*).tw,kw. 27,026
164 14 (prophyla* or profyla* or prevent*).tw,kw. 1,414,194
165 15 6 or 7 or 14 1,426,742
166 16 or/8-13 928,555
167 17 5 and 15 and 16 1,517
168 18 exp osteonecrosis/ 16,178
169 19 osteonecros*.tw,kw. 9,530
170 20 exp jaw/ 108,498
171 21 jaw*.tw,kw. 38,004
172 22 or/20-21 133,798
173 23 mronj.tw,kw. 402
174 24 bronj.tw,kw. 570
175 25 exp bisphosphonates/ 26,472
176 26 exp denosumab/ 1,836
177 27 (bisphosphonat* or denosumab or denozumab*).tw,kw. 16,605
178 28 medication?related.tw,kw. 5
179 29 or/23-28 31,867
180 30 or/18-19 18,681
181 31 22 and 30 3,126
182 32 29 and 31 2,663
183 33 17 and 32 72
184 34 limit 33 to (abstracts and humans and yr="2000 -Current" and (dutch or english or german))
185 62
186

Bijlage 2 Literatuurselectie



189 **Bijlage 3. Lijst met geëxcludeerde studies**

Eerste auteur, jaartal	Reden van exclusie (één reden genoemd, meerdere redenen zijn mogelijk)
Napenas, 2015(12)	Geen systematisch uitgevoerd onderzoek
Bodem, 2015(11)	Geen vergelijkende studie

190

CONCEPT

Bijlage 4. Tabellen met studiekarakteristieken

Eerste auteur	Jaartal	Inhoud					Studiekwaliteit (kritische elementen AMSTAR-2)									Opmerkingen
		Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaten (relevant voor deze review)	Resultaten	Studieprotocol gebruikt	Adequate literatuurssearch	Exclusie studies verantwoord	Risk of bias per individuele studie bepaald	Meta-analyse adequaat	Risk of bias geïnterpreteerd	Publicatiebias beoordeeld	Algeheel vertrouwen in resultaten review		
Beth-Tasdogan(10)	2017	Systematische review van 5 RCTs (in totaal 1218 patiënten), waarvan 2 over preventie van MRONJ (en 3 over behandeling van MRONJ)	Diverse preventieve interventies		Optreden van MRONJ	Geen trials gevonden over gebruik van antibioticaprofylaxe	Ja	Ja	Ja	Ja	N.v.t.	Ja	Ja	Hoog	Deze studie doet geen uitspraken over het effect van antibioticaprofylaxe, maar toont wel aan dat er geen gecontroleerde vergelijkende studies over dit onderwerp zijn	
Poxleitner(13)	2017	Systematische review van 15 case series, waarvan 4 over antibiotica bij extracties: 1 retrospectieve serie bij 178 patiënten en 3 prospectieve series bij in totaal 125 patiënten	Antibiotica in verschillende regimes		Optreden van MRONJ	Retrospectieve serie: Zonder antibiotica profylaxe: 57%, met antibiotica profylaxe: 0%. Bij prospectieve series: in 1 prospectieve serie onder 68 patiënten trad in 3% necrose op, bij gebruik van antibioticaprofylaxe	Nee	Nee	Nee	Ja	N.v.t.	Nee	Nee	Zeer laag	Geen vergelijkend onderzoek, geen specifieke data over patiënten (bijv. duur medicatiegebruik) beschreven	

Bijlage 5. Stof- en handelsnamen van in Nederland geregistreerde antiresorptieve en anti-angiogenese medicatie (bekend met bijwerking MRONJ)

Geneesmiddelen-groep	Stofnaam	Handelsnaam	Toedieningswijze*
Bisfosfonaten	Alendroninezuur	Bonasol	p.o.
		Fosamax	p.o.
	Alendroninezuur/co-lecalciferol	Adrovanse	p.o.
		Fosavance	p.o.
		Vantavo	p.o.
	Alendroninezuur/cal-ciumcarbonaat/co-lecalciferol	Alencalci D3	p.o.
		Bonendro	p.o.
	Clodroninezuur	Bonefos	p.o.
		Ostac	p.o.
	Ibandroninezuur	Bondronat	p.o.
		Bonviva	p.o.
	Pamidroninezuur	Pamidronaat	i.v.
		Pamipro	i.v.
	Risedroninezuur	Actonel	p.o.
	Risedroninezuur/cal-ciumcarbonaat		p.o.
	Zoledroninezuur	Aclasta	i.v.
Zometa		i.v.	
Anti-angiogenese medicatie	Bevacizumab	Avastin	i.v.
		Aybintio	i.v.
		Mvasi	i.v.
		Oyavas	i.v.
		Ziraveb	i.v.
	Denosumab	Prolia	s.c.
		Xgeva	s.c.
	Palbociclib	Ibrance	p.o.
Sunitinib	Sutent	p.o.	

* p.o.: per os, oraal; i.v: intraveneus; s.c: subcutaan, via de huid

Literatuurlijst

1. Capocci M, Romeo U, Guerra F, Mannocci A, Tenore G, Annibali S, Ottolenghi L. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study. *Clin Ter.* 2017;168(4):e253-e7. Epub 2017/07/14. doi: 10.7417/T.2017.2015. PubMed PMID: 28703840.
2. Sher J, Kirkham-Ali K, Luo JD, Miller C, Sharma D. Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *J Oral Implantol.* 2021;47(3):249-68. Epub 2020/07/24. doi: 10.1563/aaid-joi-D-19-00351. PubMed PMID: 32699903.
3. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carriere P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-7. Epub 2011/10/12. doi: 10.1093/annonc/mdr435. PubMed PMID: 21986094.
4. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104. Epub 2019/05/22. doi: 10.1016/j.job.2019.03.005. PubMed PMID: 31109863.
5. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, Gennai S, Goia F, Miccoli M, Peluso F, Scoletta M, Solazzo L, Colella G. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(11):2501-7. Epub 2012/08/14. doi: 10.1016/j.joms.2012.05.019. PubMed PMID: 22883322.
6. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS. Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure I. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):243-53. Epub 2009/09/24. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050. PubMed PMID: 19772941.
7. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-35. Epub 2018/11/06. doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.008. PubMed PMID: 30393090.
8. Pichardo SE, Kuijpers SC, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II/III patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(9):1216-20. Epub 2016/07/17. doi: 10.1016/j.jcms.2016.06.016. PubMed PMID: 27421170.
9. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F, American Association of O, Maxillofacial S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56. Epub 2014/09/23. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. PubMed PMID: 25234529.
10. Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD012432. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2>. PubMed PMID: 28983908.
11. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudlspurger C. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(4):510-4. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2015.02.018>. PubMed PMID: 25841311.
12. Napenas JJ, Kujan O, Arduino PG, Sukumar S, Galvin S, Baricevic M, Costella J, Czerninski R, Peterson DE, Lockhart PB. World Workshop on Oral Medicine VI: Controversies regarding dental management of medically complex patients: assessment of current recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(2):207-26. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2015.03.001>. PubMed PMID: 25935655.

13. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. Dtsch. 2017;114(5):63-9. doi: <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0063>. PubMed PMID: 28241916.

CONCEPT