

# Die Bedeutung neuer Antiresorptiva, Neoangiogenesehemmer und Immunomodulatoren für die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer

## Indizes

Osteonekrose, Denosumab, Neoangiogenesehemmer, Immunomodulator, Bisphosphonat

## Zusammenfassung

Neuere Erkenntnisse aus der Forschung lassen vermuten, dass nicht nur Bisphosphonate mit der Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer assoziiert sind. In den letzten Jahren wurden immer wieder Studien veröffentlicht, welche die neuen Medikamente Denosumab (Prolia<sup>®</sup>, Xgeva<sup>®</sup>), Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) und Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) als Risikofaktoren für das Auftreten derartiger Nekrosen benannt haben. Die aktuelle Datenlage weist auf einen Zusammenhang zwischen Kiefernekrosen und Denosumab hin. Bevacizumab und Sunitinib scheinen vor allem in Kombination mit Bisphosphonaten in komplexeren Chemotherapieschemata bei onkologischen Patienten die Gefahr für das Auftreten einer Osteonekrose zu erhöhen.

## Einleitung

Die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer als unerwünschte Arzneimittelwirkung der Bisphosphonate ist ein bekanntes und klinisch ausführlich dokumentiertes Phänomen<sup>30,32,38,43-45</sup>. Besonders Patienten, die aufgrund onkologischer Grunderkrankungen (osteolytische Metastasen, multiples Myelom) intravenös über einen Zeitraum von über 3 Jahren hochwirksame Bisphosphonate erhalten, scheinen ein erhöhtes Risiko aufzuweisen, nach zahnärztlich-chirurgischer Intervention chronische Wundheilungsstörungen und Kiefernekrosen zu entwickeln<sup>38,42,43</sup>.

Obwohl die Risikofaktoren bekannt sind, existieren über die zellphysiologischen Vorgänge, die zur Entstehung derartiger Nekrosen beitragen, bisher nur Theorien<sup>36</sup>. Wesentliche Wirkmechanismen der Bisphosphonate sind die Hemmung der Osteoklasten, die Beeinträchtigung der lokalen Immunantwort (Hemmung der Monozyten und Makrophagen), der toxische Effekt auf Weichgewebe und das antineoangiogenetische Potenzial<sup>12,40,41,51</sup>.



**Matthias Tröltzsch**  
Dr. med. dent., Arzt

Klinik und Poliklinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael Ehrenfeld)  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität  
München  
Lindwurmstraße 2a  
80337 München  
E-Mail: matthias\_troeltzsch@hotmail.com  
und  
Praxis Dr. Dr. V. Tröltzsch, Ansbach

**Christoph Pache**  
Dr. med., Zahnarzt

Klinik und Poliklinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

**Sven Otto**  
Priv.-Doz. Dr. med.  
Dr. med. dent.

Klinik und Poliklinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

**Markus Tröltzsch**  
Dr. med. Dr. med. dent.

Abteilung Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Henning Schliephake)  
Klinikum der Georg-August-Universität  
Göttingen  
und  
Praxis Dr. Dr. V. Tröltzsch, Ansbach

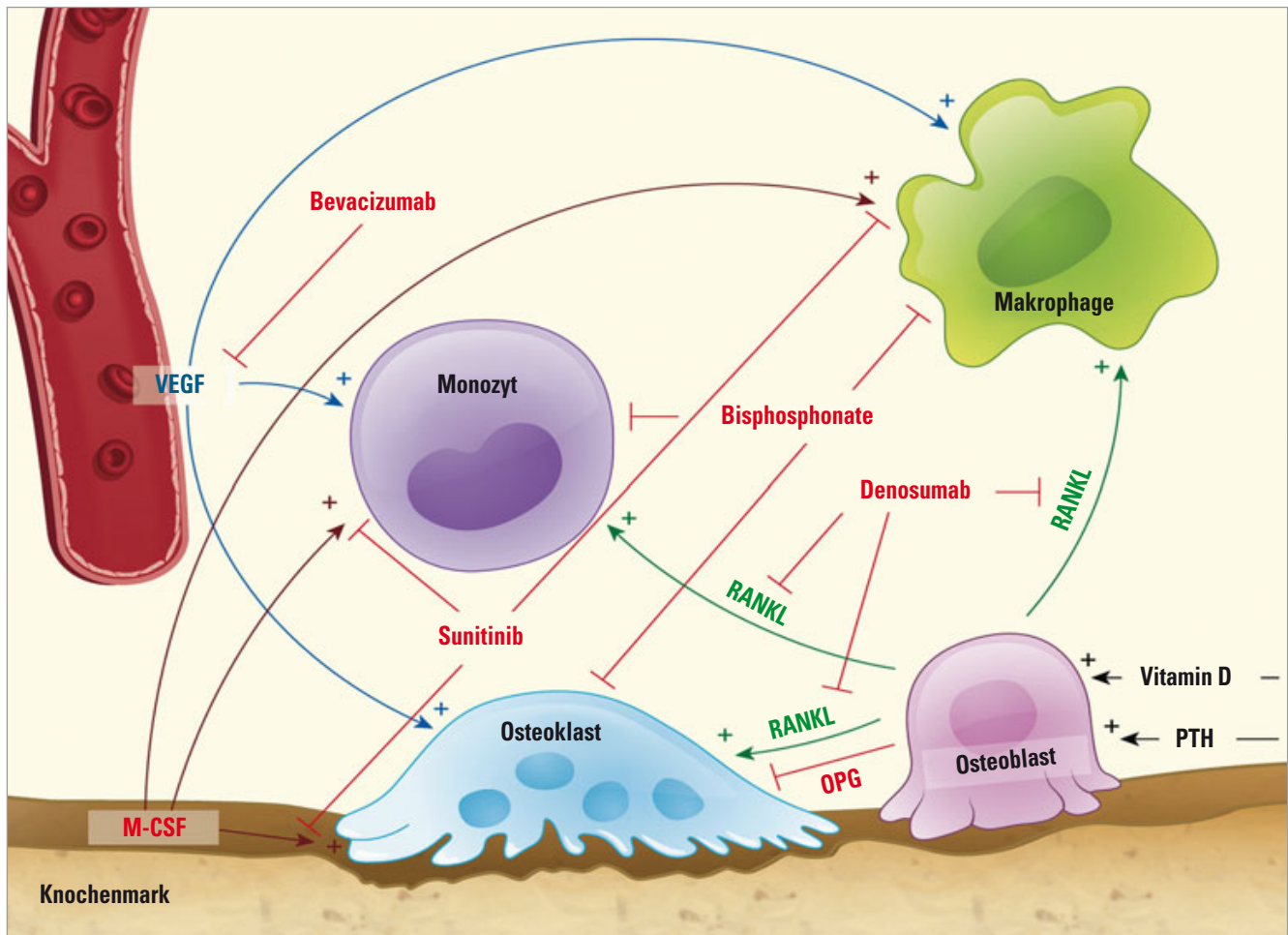
## ■ ALLGEMEINMEDIZIN

Die Bedeutung neuer Antiresorptiva, Neoangiogenesehemmer und Immunomodulatoren für die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer

Die lokale Entzündung im Kieferbereich mit Absenkung des pH-Wertes scheint nach neuen Erkenntnissen eine zentrale Stellung in der Pathogenesetheorie der bisphosphonatassoziierten Kiefernekrose („bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw“; BRONJ) einzunehmen, da die Effekte der Bisphosphonate im sauren Milieu offensichtlich noch verstärkt werden<sup>36,37,40</sup>.

Es ließ sich zeigen, dass nicht nur Bisphosphonate mit der Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer assoziiert sind<sup>4,5,7-9,13,15,16,18,20,21,23,25-27,51,52</sup>. Ein Zusammenhang zwischen dem antiresorptiv wirksamen Antikörper

Denosumab (Prolia<sup>®</sup>, Xgeva<sup>®</sup>) und dem Auftreten von Kiefernekrosen erscheint unstrittig<sup>16,21,48,50</sup>. Weitere Medikamente, die bei Monotherapie oder in Kombination mit Bisphosphonaten mutmaßlich Kiefernekrosen ausgelöst haben, sind der antiangiogenetische Antikörper Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), der Tyrosinkinasehemmer Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>) und das Immunsuppressivum Everolimus (Certican<sup>®</sup>)<sup>1,15,17,20,23,25,26,39,52</sup>. Details zu physiologischen Abläufen des Knochenstoffwechsels und zum genauen Wirkort der genannten Pharmaka sind in Abbildung 1 dargestellt<sup>51</sup>.



**Abb. 1** Schematische Darstellung der für den Knochenstoffwechsel wichtigen Zellen mit Angabe der pharmakologischen Wirkorte von Bisphosphonaten, Denosumab, Bevacizumab und Sunitinib (modifiziert nach Troeltzsch et al.<sup>51</sup>). PTH = Parathormon; M-CSF = Makrophagenkolonien stimulierender Faktor; RANKL = Rezeptor-Aktivator des nukleären Faktors  $\kappa$ -B-Ligand; OPG = Osteoprotegerin; VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor



## Denosumab

Osteoklasten und Osteoblasten sind die entscheidenden Zellen der physiologischen Knochenremodellierung<sup>11,41,51</sup>. Der Osteoblast stimuliert den Osteoklasten in seiner Knochen abbauenden Aktivität über die Sekretion des RANKL (Rezeptor-Aktivator des nukleären Faktors  $\kappa$ -B-Ligand), der an seinen Rezeptor RANK (Rezeptor-Aktivator des nukleären Faktors  $\kappa$ -B) am Osteoklasten bindet<sup>6,11</sup>. Eine physiologische Hemmung des Osteoklasten wird durch die Sekretion von Osteoprotegerin seitens des Osteoblasten erreicht<sup>6,11</sup>. Die Osteoklasten stehen unter dem Einfluss von Hormonen wie Vitamin D und Parathormon (PTH)<sup>41,51</sup>.

Der Antikörper Denosumab (Prolia<sup>®</sup>, Xgeva<sup>®</sup>) ist ein neues, antiresorptiv wirksames Medikament mit ähnlichen Einsatzbereichen wie Bisphosphonate, wird also vor allem in der Therapie von osteolytischen Metastasen und Osteoporosen angewendet<sup>50</sup>. Biochemisch bindet Denosumab an RANKL und hemmt somit die Osteoklastenstimulation und -differenzierung<sup>14,16,41</sup>. Es gibt bereits jetzt eine ausreichende Evidenz, die einen Zusammenhang zwischen Denosumab-Therapie und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Osteonekrosen der Kiefer vermuten lässt<sup>3,16,21,22,27,50,51</sup> (Abb. 2). Die genaue Pathogenese dieser Erkrankung ist unklar. Im präventiven Vorgehen und in der Therapie von denosumab-assoziierten Osteonekrosen wird bis auf Weiteres ein Prozedere wie bei der BRONJ empfohlen<sup>35,43</sup>.

## Bevacizumab, Sunitinib und Everolimus

Bei Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) handelt sich um einen anti-neoangiogenetisch wirksamen Antikörper, der seit 2004 in der Therapie von fortgeschrittenen Kolonkarzinomen, Ovarial- und Lungenkarzinomen sowie bei vielen weiteren onkologischen Erkrankungen zum Einsatz kommt<sup>24,34,51</sup> (vgl. Abb. 1). Bevacizumab entwickelt sein antiangiogenetisches Potenzial durch die spezifische Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF)<sup>51</sup>. Abgesehen von wenigen Ausnahmen existieren zurzeit bezüglich des Zusammenhangs zwischen Bevacizumab-

**Abb. 2** Typisches klinisches Bild einer Osteonekrose periradikulär palatinal am Zahn 26, welches keine Rückschlüsse auf das auslösende Pharmakon zulässt



Therapie und dem gehäuftem Auftreten von Kiefernekrosen nur Fallberichte<sup>4,8,13,39,46,47,51</sup>. Allerdings ist eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Kiefernekrosen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen bei Kombinationstherapien beschrieben, welche sowohl Bisphosphonate als auch Bevacizumab umfassen<sup>2,29,33</sup>. Es bleibt daher fraglich, ob Bevacizumab alleine tatsächlich für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Kiefernekrosen verantwortlich gemacht werden kann.

Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>), ein sogenanntes „small molecule“, stammt aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren mit antiangiogenetischer und immunmodulatorischer Wirksamkeit (z. B. über die Hemmung des Makrophagenkolonien stimulierenden Faktors [M-CSF])<sup>19,31</sup>. Es wird seit 2007 ebenfalls mit Erfolg in onkologischen Behandlungsschemata wie etwa in der Therapie von fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen und neuroendokrinen Tumoren verwendet<sup>19</sup>. Ähnlich wie Bevacizumab scheint Sunitinib als Komedikation in komplexen Therapieschemata (u. a. mit Bisphosphonaten) die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer zu erhöhen<sup>4,7,9,10,17,23,26,49</sup>. Klinisch zeigt die Sunitinib-Therapie häufig die unerwünschte Arzneimittelwirkung der Mukositis<sup>7,23</sup>. Die ausgeprägte Schleimhauttoxizität mit Destruktion der intraoralen Epithelbarriere könnte zur Os-

## ■ ALLGEMEINMEDIZIN

Die Bedeutung neuer Antiresorptiva, Neoangiogenesehemmer und Immunomodulatoren für die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer

teonekroseentstehung beitragen. Molekularbiologische Details können der Abbildung 1 entnommen werden<sup>51</sup>.

Im Jahr 2013 erschienen Fallberichte über Kieferosteonekrosen bei Patienten, die mit dem immunsuppressiven Medikament Everolimus (Certican®) behandelt wurden<sup>18,25</sup>. Everolimus wird zur Immunsuppression in der Transplantationsmedizin angewendet, es gibt aber auch onkologische Einsatzbereiche<sup>28</sup>. Neben der immunsuppressiven Wirksamkeit zeigt Everolimus antiangiogenetische und schleimhauttoxische Effekte<sup>28</sup>. Aufgrund der noch sehr unergiebigsten Datenlage kann über die Bedeutung von Everolimus für die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer nur spekuliert werden.

### Resümee

Bei nach wie vor unklarer Pathogenese muss im Fall von Patienten, die mit Denosumab (Prolia®, Xgeva®) behan-

delt werden, eine Prädisposition für die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer angenommen werden. Diese mögliche Prädisposition ist bei der Durchführung zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe zu berücksichtigen, und es empfiehlt sich, vor Beginn einer Denosumab-Therapie ähnliche präventive Maßnahmen anzuwenden, wie sie für Patienten unter Bisphosphonattherapie klinischer Standard sind. Der Zahnarzt sollte bei Patienten, die Bevacizumab (Avastin®) oder Sunitinib (Sutent®) erhalten, im Rahmen von zahnärztlich-chirurgischen Interventionen (z. B. perioperative antibiotische Absicherung, atraumatisches Operieren, plastische Deckung) erhöhte Sorgfalt walten lassen. Für den Zusammenhang zwischen Everolimusapplikation und der Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer existiert zu wenig Datenmaterial, um verlässliche Aussagen zu treffen. In diesem Bereich ist eine intensivere klinische Forschung notwendig.

## CHECKLISTE

Bewahren Sie diese Aufstellung leicht zugänglich auf oder fügen Sie sie Ihren Qualitätsmanagement-Unterlagen bei.

**Bei allen Patienten mit einer Krankengeschichte von Osteoporose und osteolytischen Prozessen sowie bei onkologischen Patienten ist eine gezielte Medikamentenanamnese nicht nur in Bezug auf die orale oder intravenöse Therapie mit Bisphosphonaten zu erheben.**

**Weitere Pharmaka, die mit einem erhöhten Risiko von Wundheilungsstörungen und Osteonekrosen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen einhergehen:**

- **Risiko erhöht:** Denosumab (Prolia®, Xgeva®) – Antikörper, Darreichungsform als subkutane Injektion, Hemmung der Osteoklastenfunktion durch gezielte Inhibierung von RANKL
- **Risiko mäßig erhöht:** Bevacizumab (Avastin®) – antineoangiogenetisch wirksamer Antikörper mit Einsatzbereich bei unterschiedlichen Malignomen. In Kombination mit Bisphosphonaten ist das Risiko von Wundheilungsstörungen und Osteonekrosen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen leicht erhöht
- **Risiko mäßig erhöht:** Sunitinib (Sutent®) – antineoangiogenetisch und immunomodulatorisch wirksamer Tyrosinkinaseinhibitor mit Einsatzbereich bei unterschiedlichen Malignomen. In Kombination mit Bisphosphonaten ist das Risiko von Wundheilungsstörungen und Osteonekrosen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen leicht erhöht
- **Zusammenhang unklar:** Everolimus (Certican®) – immunsuppressives Pharmakon mit Einsatzbereich in der Transplantationsmedizin



Literatur

1. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E, Facchini A, Filiaci F, Ungari C. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and sunitinib: two case reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:952-957.
2. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221-226.
3. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48:677-692.
4. Bevacizumab, sunitinib: osteonecrosis of the jaw. *Prescrire Int* 2011;20:155.
5. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011;77:b147.
6. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-342.
7. Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. *Onkologie* 2010;33:321-323.
8. Brunamonti Binello P, Bandelloni R, Labanca M, Buffoli B, Rezzani R, Rodella LF. Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:789-791.
9. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 2009;44:173-175.
10. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76:209-211.
11. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011;22:2951-2961.
12. Cornish J, Bava U, Callon KE, Bai J, Naot D, Reid IR. Bone-bound bisphosphonate inhibits growth of adjacent non-bone cells. *Bone* 2011;49:710-716.
13. Disel U, Besen AA, Ozyilkcan O, Er E, Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol* 2012;48:e2-3.
14. Dore RK. The RANKL pathway and denosumab. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37:433-452.
15. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037-4038.
16. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
17. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2012;113:e1-3.
18. Giancola F, Campisi G, Russo LL, Muzio LL, di Fede O. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate: a unique case report? *Ann Stomatol (Roma)* 2013;4 (Suppl 2):20-21.
19. Goodman VL, Rock EP, Dagher R et al. Approval summary: sunitinib for the treatment of imatinib refractory or intolerant gastrointestinal stromal tumors and advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1367-1373.
20. Guarneri V, Miles D, Robert N et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181-188.
21. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. 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. *J Clin Oncol* 2011;29:1125-1132.
22. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 2014;22:679-687.
23. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:463-469.
24. Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR, Jorge J. Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;70:632-635.
25. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:e302-304.
26. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg* 2011;15:63-66.
27. Kyrgidis A, Toulis KA. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2011;22:369-370.
28. Lebwohl D, Anak O, Sahnoud T et al. Development of everolimus, a novel oral mTOR inhibitor, across a spectrum of diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1291:14-32.
29. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V et al. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone* 2014;58:103-107.
30. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
31. Mena AC, Pulido EG, Guillen-Ponce C. Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anticancer Drugs* 2010;21 (Suppl 1):S3-11.
32. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-1668.
33. Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clin Breast Cancer* 2011;11:252-257.
34. Ortega J, Vigil CE, Chodkiewicz C. Current progress in targeted therapy for colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:7-15.
35. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANKL-inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41:694-698.
36. Otto S, Hafner S, Mast G et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1158-1161.
37. Otto S, Pautke C, Opelz et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2837-2845.
38. Otto S, Schreyer C, Hafner S et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:303-309.
39. Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg* 2013;17:303-306.
40. Pautke C, Kreutzer K, Weitz J et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a minipig large animal model. *Bone* 2012;51:592-599.

## ■ ALLGEMEINMEDIZIN

Die Bedeutung neuer Antiresorptiva, Neoangiogenesehemmer und Immunomodulatoren für die Entstehung von Osteonekrosen der Kiefer



41. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:232-240.
  42. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:90-96.
  43. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 5):2-12.
  44. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-441.
  45. Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008;52:111-128.
  46. Santos-Silva AR, Belizario Rosa GA, de Castro Junior G, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandao TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e32-36.
  47. Sato M, Ono F, Yamamura A, Onochi S. [A case of osteonecrosis of the jaw during treatment by bevacizumab for sigmoid colon cancer]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2013;110:655-659.
  48. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1823-1829.
  49. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1532-1540.
  50. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
  51. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c85.
  52. Yildiz I, Sen F, Basaran M et al. Response rates and adverse effects of continuous once-daily sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: a single-center study in Turkey. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:1380-1387.
-