

Felhívás

A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság kezdeményezésére a Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége

„Interdiszciplináris konszenzus-keresés az antireszorptív szerek okozta állcsontnekrózis elkerülésére”

címmel a Magyar Osteológiai és Osteoarthrológiai Társaság, Magyar Onkológusok Társasága, a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság, a Magyar Fogorvosok Egyesülete, a Magyar Fogorvosok Implantológiai Társasága és a Háziorvosok Online Szervezete részvételével interdiszciplináris fórumot szervezett.

A gyógyszer okozta állcsontelhalás (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - MRONJ) 20 éve ismert kórkép a szakmai köztudatban. A Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti Társaság 2008-ban és 2014-ben - a MOTESZ közreműködése mellett - két alkalommal rendezett interdiszciplináris fórumot és szerkesztett konszenzus-dokumentumot ebben a témakörben. Az elmúlt években számos új információ, tudományos bizonyíték látott napvilágot, ami indokoltá teszi az utolsó, 2014-ben kiadott Konszenzus felülvizsgálatát, valamint - a szakmai szereplők részvételével - új állásfoglalás készítését. Jelen felhívásban a betegségről nyert új információk birtokában szeretnénk az antireszorptív szereket elrendelő, illetve a gyógyszer okozta szövödményeket ellátó Kollégák számára támpontot nyújtani a MRONJ lehetséges prevencióját, korai felismerését és a minél hatékonyabb kezelését illetően.

Az új gyógyszerhatástani csoportok hasonló mellékhatásainak felismerése után az AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) 2014-ben módosította a kórkép nevezéktanát, biszfoszfónát-okozta állcsontnekrózisról (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws - BRONJ) gyógyszer okozta állcsontelhalásra (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - MRONJ) [11]. A kórképpel összefüggésbe hozott hatóanyagcsoportok: biszfoszfónátok, RANK-ligand inhibitor (denosumab), VEGF-inhibitor (bevacizumab), Tirozin-kináz inhibitor (sunitinib, sorafenib, kabozantinib), mTOR inhibitorok (everolimus, temsirolimus), CTLA-4 inhibitor (ipilimumab), TNF-alfa inhibitor (adalimumab), PD-1 inhibitorok (nivolumab, pembrolizumab), BRAF-inhibitorok (dabrafenib trametinib), sER-modulátorok (raloxifene basedoxifen), CDK 4/6 inhibitorok (palbociclib, abemaciclib), IL-23 monoklonális antitest (guselkumab) [9, 12, 18, 19].

A diagnózis felállításához három paraméter egyidejű fennállása szükséges [12]:

1. Antireszorptív kezelés önállóan-, vagy antiangiogén/immunmoduláns kezeléssel kombinációban
2. Legalább 8 hete fennálló, denudált csont és/vagy intra- extraorális fistula a régióban
3. Loko-regionális radioterápia és igazolható metasztázis hiánya az állcsontokon

A betegség 5 különböző stádiumra osztható: a tünetmentes rizikóbetegtől - a 0., 1., 2. stádiumon át - az életminőséget súlyosan befolyásoló, 3. stádiumig. A stádiumok klinikai és radiológiai jelei jól ismertek, az AAOMS 2014 ajánlása óta változatlanok [11, 12].

A betegség kialakulásának pontos patomechanizmusa máig nem teljesen tisztázott, azonban állatkísérletes modellek és humán vizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy az antireszorptív kezelés, illetve valamilyen lokális gyulladás vagy infekció együttes fennállása

szükséges és elégséges feltétele a kialakulásnak [9, 12, 13]. A kórkép valószínűleg multifaktoriális eredetű, ahol számos tényező együttes hatása vagy eredője határozza meg a kifejlődést. A legvalószínűbb kóroki tényezők: a csontélettani egyensúly megbomlása ("remodelling zavar"), gyulladásos fehérvérjék és citokinek lokális felszaporodása, angio(neo)genezis gátlás, szerzett, vagy veleszületett immun-diszfunkció, genetikai predispozíció [2, 3, 7, 12, 15, 16].

A kialakulást elősegítő kockázati tényezőket három fő csoportba lehet sorolni: gyógyszerfüggő-, lokális- és szisztémás rizikófaktorok. A gyógyszerfüggő rizikófaktorok a malignus alapbetegség, az önállóan-, vagy konkomitánsan alkalmazott antireszorptív és/vagy antiangiogén terápia, beviteli mód, kumulatív dózis [17, 18]. Lokális faktornak minősülnek az intraorális anatómiai tényezők: fennálló szájüregi gyulladásos folyamatok, vérkeringési eltérések a maxilla és a mandibula különböző régióiban, kivehető/rosszul illeszkedő fogpótlások, elvégzett dentoalveoláris sebészeti beavatkozások [12, 13, 17]. A szisztémás rizikófaktorok: a nem (nő > férfi), az immunszupprimált állapotok, a tartós kortikoszteroid használat, kemoterápia, az antiangiogén és immunterápiás szerek alkalmazása [12, 13, 16].

Jelenlegi tudásunk szerint a MRONJ kialakulásának kockázata az antireszorptív szerrel kezelt malignus alapbetegségben szenvedők között átlagosan 5 % alatti (0-18%), míg a benignus alapbetegséggel kezelték között <0,05% [12, 17, 18]. Ismert tény, hogy malignus alapbetegségben szenvedők esetén a zoledronsav-kezelés 2-10-szeresére emeli a MRONJ kialakulásának valószínűségét, hasonlóan a RANK-ligand gátló szerekhez (denosumab) [12]. A biszfoszfonátok esetén a fokozott biológiai hozzáférhetőség miatt magasabb a MRONJ kockázata intravénás alkalmazásnál, mint orális adagolással [12, 13, 17]. Fokozza a MRONJ kockázatát, ha az antireszorptív kezelés időtartama 4 évnél hosszabb, mint a rövidebb alkalmazás, valamint, ha - onkológiai indikációval - az intravénás zoledronsav adagolása 4 hetente történik szemben a 12 heti adagolással, a nagyobb kumulatív dózis miatt [5].

A csonttritkulás miatt biszfoszfonát terápiában részesülő betegek esetében a korábbi vizsgálatok négy vagy több év biszfoszfonát-expozíció után, a MRONJ előfordulási gyakoriságának mérsékelt emelkedéséről számoltak be, ugyanakkor az újabb prospektív, randomizált, placebokontrollos vizsgálat adatai szerint a 9 évig kezelt betegeknél sem emelkedett jelentősen a MRONJ előfordulási gyakorisága [1]. Az osteoporosis miatt antireszorptív kezelésben részesülő betegek MRONJ kockázata tehát hosszútávú kezelés (9-10 év) esetén is alacsony marad.

Tekintettel arra, hogy a kórkép etiopatogeneze nem teljesen tisztázott, valamint arra, hogy hatékony terápiás opció nem áll rendelkezésre, a megelőzésnek kiemelt jelentősége van. Az antireszorptív kezelésben részesülő páciensek prevenciós stratégiája az alábbi négy pillérre kell, hogy épüljön:

1. MRONJ kialakulásának elkerülése (primer prevenció)
2. Az onkológiai/oszteológiai kezelés priorizálása és támogatása
3. A SRE (skeletal-related event) kialakulásának csökkentése (secunder prevenció) és a csontegészség megőrzésének favorizálása
4. Az életminőség javítása / fenntartása

A Fórumot lezáró kerekasztal-megbeszélésen a résztvevő szakmai társaságok az alábbi konszenzusos állásfoglalást fogalmazták meg:

1. A megfelelő indikációval alkalmazott antireszorptív szerek terápiás előnyei magasan felülmúlják a mellékhatásaik következtében várhatóan kialakuló hátrányokat, ezért alkalmazásuk az alapbetegség kezelésére mindenképpen előnyben részesítendő. Az onkológiai kezelések hatására

regresszióba kerülő, csontáttétellel rendelkező emlőrákos, prosztatarákos és myeloma multiplexes betegeknél személyre szabottan mérlegelhető az intravénás zoledronsav adagolási intervallumának 4 hétről 12 hétre történő kinyújtása, melynek következtében a MRONJ előfordulása anélkül csökkenthető, hogy a csontrendszerrel kapcsolatos események gyakorisága növekedne. Oligo-csontmetasztázis esetén definitív sztereotaktikus besugárzással, vagy egyéb lokális, ablatív terápiák alkalmazásával eliminálhatók a metasztatikus gócok, így az antireszorptív kezelés mellőzhető, illetve halasztható. Ilyen esetekben, amennyiben szükséges, az intravénás biszfoszfonát alkalmazása 12 hetente is megfelelő. Komplettn vagy jelentős regresszió esetén, 24 hónap után, a kezelés felfüggesztése mérlegelhető, progressziókor újraindítható. Denosumab alkalmazása 4 hetente javasolt. Osteoporosis miatt alkalmazott antireszorptív terápiáknál a kezelés időtartalmát a törési kockázat mértéke határozza meg, leállításuk mindig gondos mérlegelést igényel.

Az angiogenezist gátló szerek alkalmazása önmagában is okozhatja MRONJ kialakulását. Antireszorptív szerekkel, különösen intravénás zoledronsavval kombinált alkalmazásuk kiemelt kockázatot jelent, emiatt fokozottan javasolt a betegek fogászati ellenőrzése és gondozása, illetve per os biszfoszfonát vagy denosumab adásának mérlegelése. Ugyanígy kell eljárni további, olyan szisztémás és helyi onkológiai kezelések esetén, melyek növelik a MRONJ kialakulásának esélyét. Amennyiben antireszorptív terápiában részesült betegnél a fej-nyak területen sugárkezelés szükséges, az állcsontok rizikószervként való kontúrozása javasolt, és a dózis minimalizálására kell törekedni a korszerű intenzitásmódult kezelés során. A korábban, fej-nyaki régióban sugárkezelt betegek esetén megfontolandó, és nagy óvatossággal adandó biszfoszfonát, illetve denosumab kezelés.

2. A tervezett antireszorptív terápia megkezdése előtt kifejezetten ajánlott a kezelőorvos és a fogorvos közötti szoros együttműködés. A szájüregi státuszrendezés és fogászati szanáció a lehető legrövidebb időn belül elvégzendő, amennyiben a páciens általános állapota, és betegségének progressziója ezt lehetővé teszi. Nagyobb nekrozis rizikóval járó gyógyszeres terápia megkezdése előtt a gócok eliminálása és a későbbi beavatkozások számának csökkentése érdekében hasonló protokollt ajánlunk a fogorvosi ellátásban, mint egy irradiációs kezelés előtt. A teljes gyógyszeres kezelés alatt szoros utánkövetés és rendszeres fogászati kontrollvizsgálat ajánlott. Amennyiben a szájüregi státusz rendezéséhez többféle, szakmailag helytálló megoldás is létezik, úgy a legkevésbé invazív megoldások választása a javasolt.

3. Az elengedhetetlenül szükséges elektív szájsebészeti beavatkozások elvégzéséhez a biszfoszfonát kezelés felfüggesztése ("drug holiday") nem indokolt, tekintettel a hatóanyag igen hosszú félféletidejére [6]. A gyorsabban lebomló RANK-ligand gátló (denosumab) alkalmazása esetén az elektív beavatkozásokat két beadási ciklus közé kell időzíteni, figyelemmel arra, hogy a következő ciklus beadásáig elegendő idő álljon rendelkezésre a sebgyógyulásig. Az antireszorptív kezelés felfüggesztéséről az azt elrendelő, a beteg kezelését irányító szakorvos dönthet.

4. Az antireszorptív kezelés megkezdését követően invazív szájsebészeti beavatkozás (fogeltávolítás, feltárással járó fog-, illetve foggyökér-eltávolítás, gyökércsúcs-reszekció, parodontális szondázás, szupra- és szubgingivális fogköeltávolítás, alveoluskorrekció, implantátum behelyezése, abscessus intraorális incízió) csak antibiotikus profilaxis adása mellett kivitelezhető. Az antibiotikus profilaxis során használt antibiotikumokkal és azok adagolási módjával kapcsolatban nem beszélhetünk egyértelműen követendő és egységes nemzetközi protokollokról [4]. Az amoxicillin-klavulánsav (1000mg x 2/nap) metronidazol (250mg x 3/nap) kiegészítéssel vagy anélkül, a harmadik generációs cefalosporin (pl.: ceftriaxon 1000mg x1/nap)

metronidazol kiegészítéssel (500mg x2/nap) illetve a clindamycin (300mg x4/nap) adagolások javasolhatóak felnőttek (>50 kg testtömeg) esetén.

A választott antibiotikum adásakor fontos, hogy - a beadás módjától függetlenül - a beavatkozás idejére a szer szérumkoncentrációja elérje a terápiás tartományt, és a sebgyógyulás végéig platókoncentráció alakuljon ki. A beavatkozás előtt/után megkezdett, a sebgyógyulást támogató antiszeptikus szájöblögetők használata is javasolt. Egyre több evidencia mutatkozik, hogy a rossz prognózisú fogak eltávolítása még a kiterjedt, és panaszokat okozó gyulladásos állapotok kialakulása előtt sokkal célravezetőbb (alacsonyabb rizikóval jár), mint a beteg számára már elviselhetetlen panaszok kialakulása utánra időzített fogeltávolítás.

5. Evidenciákkal alátámasztható, hogy a MRONJ miatt végzett szájsebészeti beavatkozáskor (a gyulladásos lágyrészterületek excíziója után) a keletkezett seb zárásához a teljes vastag mucoperiostealis lebeny választandó az epiperiostealis zárással szemben. Egyszerű fogeltávolítás esetében lebeny alkalmazása nem indokolt. A nekrotikus defektusok reszekciója („eltávolítani csak amennyit szükséges, de azt feltétlenül”) felülmúlja a sebészi debridement sikerességét. A sebzárásnál használt szöveti rétegek számának emelése (maxilla: Bichat-féle zsírsomóból nyelezett szövet, mandibula: m. mylohyoideus felületes rostjai) növelheti a sebzés sikerességét [10]. A vérlemezékben gazdag fibrin (PRF) alkalmazása (pl. membránként) segítheti a sebgyógyulást [14].

6. Az antireszorptív kezelésben részesülő páciens utánkövetésében a fogorvosnak kiemelt szerepe van. A rendszeres kontrollvizsgálatok során a jó szájhigiéne fenntartása, a beteg felvilágosítása és tájékoztatása, valamint a MRONJ tüneteinek mielőbbi felismerése rendkívül fontos. A kialakult kórkép esetén az életminőség megőrzésére kell törekedni. A másodlagos infekciók kialakulásának prevenciója, a fájdalom és a nekrosis progressziójának kontrollja, a beteg pszichés vezetése képezi a feladatok gerincét.

7. A korábban rizikó-, és prognózisbecslésre alkalmazott szérum β -crosslaps (Beta-CTX) teszt nem prediktora sem az oszteonekrosis rizikójának, sem pedig az elvégzendő invazív beavatkozás biztonságosságának, így alkalmazása nem javasolható [8]. A további - csontélettani folyamatokat leképező biomarkerek (endokrin funkció, PTH, VEGF, angiogenesis indikátorok) jelenleg kísérleti fázisban vannak [8].

8. A kialakult kórkép kezelésének irányítása. az ilyen betegek kezelésében jártas maxillofaciális sebész feladata, szorosan együttműködve a kezelőorvos és fogorvos kollégákkal.

9. Megfelelő gondozás és rendszeres fogászati kontroll mellett az antireszorptív kezelés előtt elvégzett implantációs beavatkozások sikerességi rátája nem számottevően rosszabb, az implantátumok túlélése is hasonló, mint az antireszorptív szerekekkel nem kezelt betegek esetében.

10. Az antireszorptív szerrel kezelt beteget implantológiai ellátásában az alábbi szakmai irányelvek vonatkozó részeit tekintjük irányadónak:

a) Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve fogászati implantátumok behelyezésének diagnosztikájáról, sebészi irányelveiről (2022. EüK. 6. - 1017.)

b) Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelve implantátum elhorgonyzású és megtámasztású fogpótlások alkalmazásáról a foghiányok gyógyításában (2022. EüK. 6. - 1087.)

11. A MRONJ korai észlelése és a progresszió megítélése klinikai és radiológiai vizsgálatok alapján történik, melyben egyre jelentősebb szerep jut a fejlett radiológiai módszerek (CBCT, CT, MRI, PET-CT, szcintigráfia) alkalmazásának is. Ezen modalitások kombinált alkalmazása segíthet az elváltozás kiterjedésének pontos megítélésében, a stádiumbecslésben és az alkalmazott terápia eredményeinek objektív értékelésében is.

12. A kialakult MRONJ kezelésében a konzervatív terápia célja kuratív, vagy az életminőség megtartása/javítása.
13. A sebészi/nem sebészi terápia közötti döntésnek egyénre szabottnak és állapot-adaptáltnak kell lennie. A nem sebészi módszer eredménytelensége esetén javasolt a kezelés korai, sebészi konvertálása. Rapid klinikai vagy radiológiai progresszió esetén, illetve előrehaladott kórképeknel a nekrotikus csont reszekciója elvégzendő.
14. Számos közlemény számol be magas sikerrátáról a MRONJ-lézió sebészi reszekcióját követően. A marginalis és szegmentalis mandibulectomia, illetve a partialis maxillectomia hatékony módszer lehet a MRONJ kontrolljára. A sebészi terápia bármelyik tünetekkel járó stádiumban alkalmazható, azonban - az operatív sikeresség biztosítása érdekében - az alapbetegségek kontrollja elengedhetetlen.
15. Az alternatív terápia (hyperbarikus oxigén - HBO, ózon - O₃, alacsony intenzitású lézer kezelés - LLLT, E-vitamin, pentoxifyllin) hatékonyságáról kevés evidencia áll rendelkezésre, így jelenleg csak kiegészítő kezelésként javasolhatóak.

Magyar Arc-, Állcsont- és Szájsebészeti
Társaság
Prof. Dr. Szalma József, elnök

Magyar Osteológiai és Osteoarthrológiai
Társaság
Dr. Mészáros Szilvia, elnök

Magyar Klinikai Onkológiai Társaság
Prof. Dr. Hideghéty Katalin, elnök

Magyar Onkológusok Társasága
Dr. Lövey József, elnök

Magyar Fogorvosok Egyesülete
Prof. Dr. Nagy Katalin, elnök

Magyar Fogorvosok Implantológiai
Társasága
Prof. Dr. Joób-Fancsaly Árpád, elnök

Háziorvosok Online Szervezete
Dr. Békássy Szabolcs, elnök

Irodalomjegyzék:

1. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P et al.: The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: A randomized second extension to the HORIZON-Pivotal fracture trial (PFT) *J Bone Miner Res.* 2015; 30:934-944. doi: 10.1002/jbmr.2442.
2. Bojtor B, Balla B, Vaszilko M, Szentpeteri S, Putz Z, Kosa JP et al.: Genetic Background of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(19):10488. doi: 10.3390/ijms251910488.
3. Bojtor B, Vaszilko M, Armos R, Tobias B, Podani J, Szentpeteri S et al.: Analysis of SIRT1 Gene SNPs and Clinical Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(7):3646. doi: 10.3390/ijms25073646.
4. Cabras, M., Gambino, A., Broccoletti, R., Sciascia, S., & Arduino, P. G: Lack of evidence in reducing risk of mronj after teeth extractions with systemic antibiotics. *Journal of Oral Science*, 2021; 63:217–226. doi: 10.2334/josnusd.21-0016.
5. Coleman R, Hadji P, Body J.-J, Santini D, Chow E, Terpos E et al.: Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2020; 31(12): 1650-1663. doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019
6. Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, Kato S, Iwata E, Hayashida S et al.: Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: A multicenter retrospective study. *Osteoporosis International* 2021; 32:2323–2333. doi: 10.1007/s00198-021-05995-3.
7. Kammerhofer G, Vegh D, Bányai D, Végh Á, Joob-Fancsaly A, Hermann P et al.: Association between Hyperglycemia and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *J Clin Med.* 2023; 12(8):2976. doi: 10.3390/jcm12082976.
8. Lorenzo-Pouso A.I, Perez-Sayans M, Gonzalez-Palanca S, Chamorro-Petronacci C, Bagán J, García-García A: Biomarkers to predict the onset of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2019; 24:26-36. doi: 10.4317/medoral.22763.
9. Németh Z, Bogdán S, Joób-Fancsaly Á, Vaszilkó M, Tóth A, Szentpéteri S: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) during the treatment of cancer patients *Magy Onkol.* 2025; 69(2):118-127.
10. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, Müller M, Kühle R, Dominik H et al.: Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake-A randomized pilot trial *Oral Diseases* 2021; 27(3):532-546. doi: 10.1111/odi.13556.
11. Ruggiero S.L, Dodson T.B, Fantasia J, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F: 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):1938-1956. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.

12. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008.
13. Szentpéteri S, Restár L, Németh Z, Vaszilkó M.: Prognostic factors of the medication-related osteonecrosis of the jaw *Orv Hetil.* 2020; 161(8):283-289. doi: 10.1556/650.2019.31621.
14. Szentpeteri S, Schmidt L, Restar L, Csaki G, Szabo G, Vaszilko M.: The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020; 78(5):738-748. doi: 10.1016/j.joms.2019.12.008.
15. Szentpeteri S, Kosa J, Juhasz HD, Deak G, Nemeth Z, Lakatos P, Vaszilko M.: Examination of certain single-nucleotide polymorphisms of interleukins 1A and 1B in medication-related osteonecrosis of the jaw - An ambirectional cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2024; 52(10):1133-1139. doi: 10.1016/j.jcms.2024.06.007.
16. Vaszilko M, Kovacs E, Restar L, Balla B, Cseplo K, Kosa J et al.: Potential significance of antiestrogen therapy in the development of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42(8):1932-6. doi: 10.1016/j.jcms.2014.08.002.
17. Vereb T, Boda K, Czakó L, Vaszilkó M, Fülöp G, Klenk G et al.: Cloud-Based Multicenter Data Collection and Epidemiologic Analysis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in a Central European Population *J Clin Med.* 2020; 9(2):426. doi: 10.3390/jcm9020426.
18. Veszelyné Kotán E, Bartha-Lieb T, Parisek Z, Meskó A, Vaszilkó M, Hankó B: Database analysis of the risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in Hungarian patients. *BMJ Open.* 2019; 9(5):e025600. doi:10.1136/bmjopen-2018-025600
19. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL et al.: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37(25):2270-2290. doi: 10.1200/JCO.19.01186