

Bisphosphonate und Denosumab Was muss der Zahnarzt wissen?

Dr. Dr. Julian Lommen

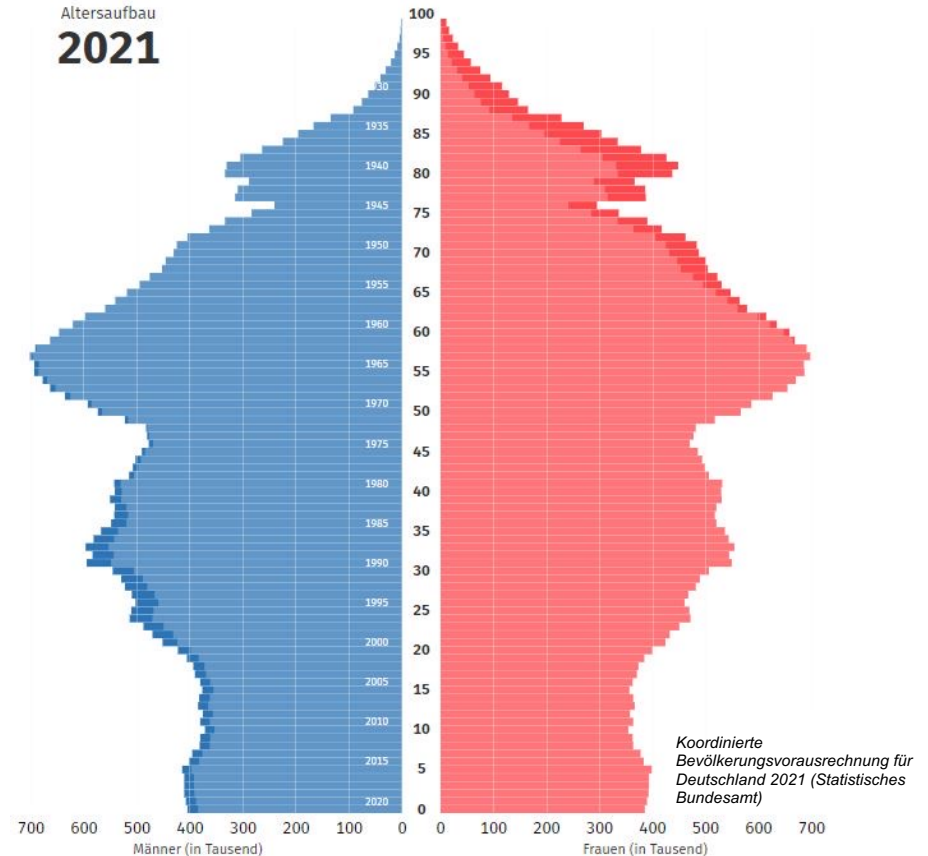
Universitätsklinikum Düsseldorf
Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Norbert R. Kübler

Klinische Relevanz – Prävalenz

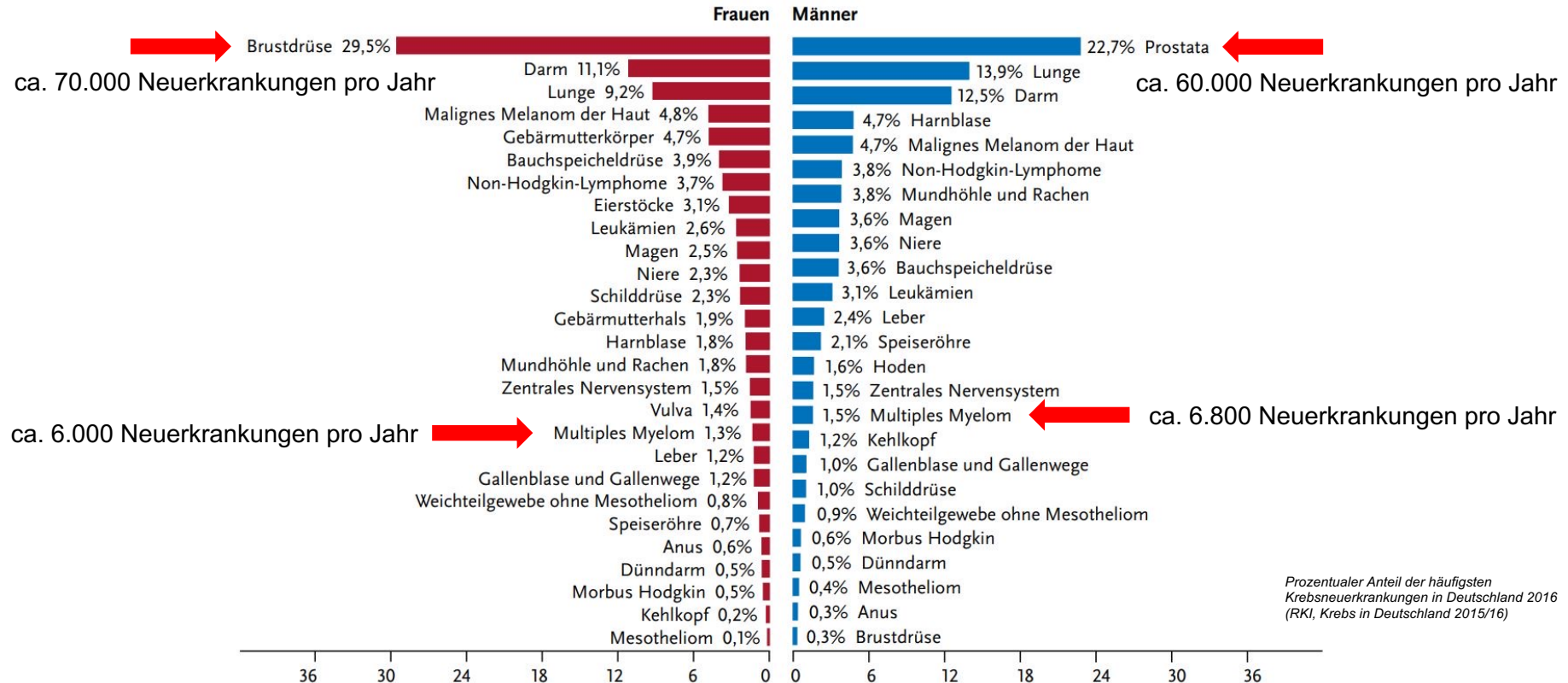
Prävalenz Antiresorptiva-Medikation

- Primäre Osteoporose
- Sekundäre Osteoporose
- Ossäre Metastasierung solider Tumoren (insb. Mamma- und Prostatakarzinom)
- Multiples Myelom
- Morbus Paget

Das potenziell gefährdete
Patientenkollektiv in Ihrer Praxis
ist somit als extrem groß
einzuschätzen!



Klinische Relevanz – Prävalenz



Klinische Relevanz – Morbidität

Die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose ist eine **potentiell schwerwiegende Erkrankung**, da sie mit relevanten funktionellen Beeinträchtigungen und insgesamt mit einer Minderung der mundbezogenen Lebensqualität einhergehen kann.

Die Rehabilitation nach ausgeheilter Medikamenten-assoziiierter Kiefernekrose ist anspruchsvoll!

Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(5 Suppl): p. 2-12.

Klinische Relevanz – Gesundheitsökonomie

Manifeste Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen führen häufig zur stationären Behandlung mit intravenöser Antibiose!

Die Kosten einer stationären Therapie sowie die Häufigkeit langfristiger ambulanter Nachsorgen sind eine ökonomische Belastung!

Die zu erwartenden finanziellen Aufwendungen für Prophylaxe und Prävention durch den Hauszahnarzt sind wesentlich niedriger!

S3-Leitlinie 007/091: Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) (AWMF; aktueller Stand: 12/2018)

Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*

Relevante Medikamente

Alendronat (Fosamax[®], Tevanate[®])

Risedronat (Actonel[®])

Zoledronat (Zometa[®], Aclasta[®],)

Ibandronat (Bondenza[®], Bondronat[®], Bonviva[®])

Pamidronat (Aredia[®])

Clodronat (Bonefos[®])

Keine Zulassung (D)

~~Etidronat (Didronel[®])~~

~~Tiludronat (Skelid[®])~~

Wirkungsweise – Bisphosphonate

Wirkprinzip: Hemmung der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption

Ziel: Positive Gewebebilanz im Knochen

Ergebnis: Es wird mehr Knochen auf- als abgebaut

Wirkungsweise – Bisphosphonate

Für die Gabe von Bisphosphonaten wird eine kumulative Wirkung auf das BRONJ Risiko angenommen. Die Halbwertszeiten von Bisphosphonaten werden mit 10-12 Jahren angegeben.

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose *antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)*

Relevante Medikamente

Bisphosphonate

+

Denosumab (Prolia[®], XGEVA[®])

Wirkungsweise – Denosumab

Denosumab lagert sich nicht im Knochen ab, sondern entfaltet seine Wirkung im Blutserum. Denosumab-Halbwertszeiten werden mit 24 bis 26 Tagen angegeben sowie die Wirksamkeit mit bis zu 5 Monaten. Aus diesem Grund wird das Risiko einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose nach 6 Monaten Therapiepause als nicht mehr vorhanden diskutiert.

Stockmann, P., et al., *Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study.* Clin Oral Investig, 2009.

Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose *medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*

Relevante Medikamente

Bisphosphonate

+

Denosumab (Prolia[®], XGEVA[®])

+

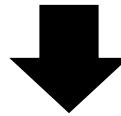
Bevacizumab (AVASTIN[®]), Sunitinib (Sutent[®])

Everolimus (Afinitor[®]), Sirolimus (Rapamune[®]), Temsirolimus (Torisel[®])

Definition

Folgende **Trias** definiert die MRONJ:

- Mehr als 8 Wochen freiliegender oder sondierbarer Kieferknochen!
- Antiresorptiva in der Anamnese (eines der zuvor genannten Medikamente)!
- Keine Kopf-Hals-Radiatio in der Anamnese!



ALLE Punkte müssen erfüllt sein!

Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(5 Suppl): p. 2-12
Ruggiero, S.L., et al., Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg, 2004. 62(5): p. 527-34
Marx, R.E., Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 2003. 61(9): p. 1115-1117.

Einteilung

Folgende klinische Stadien lassen sich klassifizieren:

Stadium	Klinik
0	Keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen aber unspezifische Symptomatik und/oder radiologische Hinweise.
1	Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion.
2	Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen in symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion.
3	Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen in symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion und einem oder mehreren der folgenden Symptome: → Exponierter, nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Regionen (z. B. Kieferhöhle, Jochbein und Unterkieferbasis) ausbreitet → Pathologische Frakturen → Extraorale Fisteln → Mund-Antrum-Verbindungen

Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009. 67(5 Suppl): p. 2-12

Risikoprofile

Risikoeinschätzung für das Auftreten einer MRONJ

Risiko	Patientenprofil
niedrig	Einnahme antiresorptiver Medikamente zur Osteoporosebehandlung
mittel	Einnahme antiresorptiver Medikamente zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Tumorerkrankungen
hoch	Einnahme antiresorptiver Medikamente bei therapeutischer onkologischer Indikation (z. B. Knochenmetastasen)

Niedriges Risikoprofile

Indikation: Primäre Osteoporose

Bisphosphonate:

- Alendronat (Fosamax®) 70 mg p.o. 1x wöchentlich
- Ibandronat (Bonviva®) 3 mg i.v. alle 3 Monate
- Ibandronat (Bonviva®) 2 mg i.v. alle 2 Monate
- Ibandronat (Bondronat®) 2,5 mg p.o. 1-0-0
- Risedronat (Actonel®) 35 mg p.o. 1x wöchentlich
- Zoledronat (Aclasta®) 5 mg i.v. alle 12 Monate

Prävalenz MRONJ bis zu 0,5 %

RANKL-Antikörper:

- Denosumab (Prolia®) 60 mg s.c. alle 6 Monate

Prävalenz MRONJ bis zu 0,21 %

Niedriges Risikoprofile

Indikation: Prävention einer Organtransplantatabstoßung, Tumorthherapie

VEGF-, mTOR-, Inhibitoren:

- Bevacizumab (AVASTIN®) 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg/kg/KG i.v. alle 2-3 Wochen
 - Sunitinib (Sutent®) 37,5 mg, 50 mg p.o. 1-0-0
 - Everolimus (Afinitor®) 10 mg p.o. 1-0-0
 - Sirolimus (Rapamune®) 2 mg p.o. 1-0-0 (Erhaltungsdosis nach Spiegelbestimmung)
 - Temsirolimus (Torisel®) 25 mg i.v. 1x wöchentlich
- } Monotherapie

Prävalenz MRONJ bis zu 0,5 %

Niedriges Risikoprofil

Sonderfall Kinder

Ein Review von Hernandez et al. 2016 aus dem *Journal of Oral Pathology and Medicine* beschreibt bisher keine bekannten Fälle einer MRONJ bei Kindern.

Hernandez, M., et al., *Use of new targeted cancer therapies in children: effects on dental development and risk of jaw osteonecrosis: a review.* J Oral Pathol Med, 2016.

Kinder unter Antiresorptiva-Therapie werden daher ins niedrige Risiko-Profil eingeordnet.

Mittleres Risikoprofil

Indikation: Sekundäre/therapieinduzierte Osteoporose, Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Tumorerkrankungen

Bisphosphonate:

- Alendronat (Fosamax®) 70 mg p.o. 1x wöchentlich
- Ibandronat (Bonviva®) 3 mg i.v. alle 3 Monate
- Ibandronat (Bonviva®) 2 mg i.v. alle 2 Monate
- Ibandronat (Bondronat®) 2,5 mg p.o. 1-0-0
- Risedronat (Actonel®) 35 mg p.o. 1x wöchentlich
- Zoledronat (Aclasta®) 5 mg i.v. alle 12 Monate

- Zoledronat (Zometa®) 4 mg i.v. alle 6 Monate

} gleichzeitige Medikation mit Immunmodulatoren und/oder mit wundheilungs- oder immunmodulierender Grunderkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus)

Prävalenz MRONJ bis zu 1 %

Hohes Risikoprofile

Indikation: Ossäre Metastasen, Multiples Myelom

Bisphosphonate:

- Zoledronat (Zometa®) 4 mg i.v. alle 4 Wochen

Prävalenz MRONJ bis zu 21 %

RANKL-Antikörper:

- Denosumab (Xgeva®) 120 mg s.c. alle 4 Wochen

Prävalenz MRONJ bis zu 5 %

VEGF-, mTOR-, Inhibitoren:

- Bevacizumab (AVASTIN®) 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg/kg/KG i.v. alle 2-3 Wochen
- Sunitinib (Sutent®) 37,5 mg, 50 mg p.o. 1-0-0
- Everolimus (Afinitor®) 10 mg p.o. 1-0-0
- Sirolimus (Rapamune®) 2 mg p.o. 1-0-0 (Erhaltungsdosis nach Spiegelbestimmung)
- Temsirolimus (Torisel®) 25 mg i.v. 1x wöchentlich

In Kombination
mit BP-Therapie

Prophylaxe vor Antiresorptiva-Therapie

- Aufklärung des Patienten über das individuelle Risikoprofil für eine MRONJ
- Verordnender Arzt soll Vorstellung beim Zahnarzt anregen
- Übersendung des z. B. ASORS-Laufzettels vom Verordnenden an den Zahnarzt
- Fokussuche, prothetische Anpassung Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen
- Generell sind die gleichen Maßnahmen durchzuführen, die auch ohne geplante Antiresorptiva-Therapie notwendig wären
- Beginn einer Osteoporosebehandlung (niedriges Risikoprofil) soll nicht durch zahnärztliche Maßnahmen verzögert werden

Prophylaxe vor Antiresorptiva-Therapie

Evidenzbasiertes Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Eine prophylaktische Entfernung Prognose-limitierter, aber erhaltungswürdiger Zähne sollte nicht erfolgen. Gleiches gilt für verlagerte Zähne ohne Hinweis auf Schlupfwinkelinfektionen sowie für die chirurgische Therapie apikaler Osteolysen ohne klinische Symptome einer Infektion.
Level of Evidence Ila	Quellen: [51, 63-67]
	Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Vahtsevanos, K., et al., Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol, 2009. 27(32): p. 5356-62.

DE Iulius, F., et al., Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. Anticancer Res, 2014. 34(5): p. 2477-80.

Prophylaxe vor Antiresorptiva-Therapie

Behandlungsmaßnahmen

- Entfernung nicht erhaltungswürdiger Zähne und Implantate
- Beginn systemische Parodontitistherapie (kann parallel zur BP-Therapie fortgesetzt werden)
- Entfernung teilretinierter Zähne mit Perikoronitis
- Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und enossalen Infektionsherden
- Beginn systemischer Periimplantitistherapie (kann parallel zur BP-Therapie fortgesetzt werden)
- Wurzelspitzenresektionen bei klinisch symptomatischer apikaler Parodontitis

Die genannten Maßnahmen können vor geplanter Antiresorptiva-Therapie ohne eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden!

Prophylaxe vor Antiresorptiva-Therapie

Im Gegensatz zu Osteoporosepatienten, die oral mit Bisphosphonaten behandelt werden, weisen Patienten, die mit Denosumab therapiert werden, ab der ersten Injektion ein erhöhtes MRONJ-Risiko auf!

Bei Patienten mit einer geplanten Denosumab-Therapie sollte ein Abschluss der prophylaktischen Maßnahmen daher vor der Erstgabe Denosumab angestrebt werden!

Matsumoto, A., et al., Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. Clin Oral Investig, 2016

Papapoulos, S., et al., The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int, 2015. 26(12): p. 2773-83

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Behandlungsempfehlung

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF sind folgende prophylaktische Maßnahmen bei „operativen Kiefereingriffen“ zu beachten:

- 1) Prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung
- 2) Sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten im Sinne einer modellierende Osteotomie ggfls. mit Alveolotomie
- 3) Atraumatische Operationen
- 4) Primär plastische Deckung und spannungsfreie Naht
- 5) Orale flüssige oder passierte Kostform
- 6) Über den Zeitpunkt der Nahtentfernung bis zur vollständigen mukosalen Abheilung regelmäßige Nachkontrollen

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Antibiotika-Prophylaxe

Amoxicillin 1000 mg per os 1-1-1

Clindamycin 600 mg per os 1-1-1

Amoxicillin/Clavulansäure (*AmoClav®*) 875/125 mg per os 1-0-1

Ampicillin/Sulbactam (*Sultamicillin®*) 375 mg per os 1-0-1

Ampicillin/Sulbactam (*Unacid®*) 1,5 g intravenös 1-1-1

Ampicillin/Sulbactam (*Unacid®*) 3 g intravenös 1-1-1

Zeitraum

Ab dem Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung.

Montefusco, V., et al., *Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates*. Leuk Lymphoma, 2008. 49(11): p. 2156-62.

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Antibiotika-Prophylaxe

Antibiotic Stewardship (ABS)/MKG des UKD

Ab dem Tag vor der Operation bis einschließlich des 3. postoperativen Tages

Bei großem OP-Gebiet

Ab dem Tag vor der Operation bis zum Tag der Nahtentfernung

Antibiotika-Therapie

Antibiotic Stewardship (ABS)/MKG des UKD

Ab dem Tag vor der Operation bis einschließlich des 5. postoperativen Tages

Bei großem OP-Gebiet

Ab dem Tag vor der Operation bis zum Tag der Nahtentfernung

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Dekortikation und plastische Deckung

Sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten im Sinne einer modellierenden Osteotomie!

Primär plastische Deckung mit einem Mukoperiostlappen (subperiostal präpariert)

- bei mittlerem und hohem Risikoprofil ist der Mukoperiostlappen (5,8 %) dem epiperiostalen Lappen (Mukosalappen) (13,2 %) hinsichtlich des Auftretens einer MRONJ überlegen!
- auch beim niedrigem Risikoprofil ist Mukoperiostlappen empfohlen!

Spannungsfreie Naht mit vollständigem speicheldichten Wundverschluss!

- z.B. mehrschichtiger Verschluss mittels Vicryl 3-0 und Supramid 3-0

Hasegawa, T., et al., A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? Osteoporos Int, 2017. 28(8): p. 2465-2473.

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Antibiotika-Prophylaxe

Die aktuelle S3-Leitlinie gibt keine „verbindlichen“ Aussagen darüber, bei welchen zahnärztlichen Eingriffen eine perioperative Antibiose erfolgen sollte.

Die in der Leitlinie als „operative Kiefereingriffe“ bezeichneten Maßnahmen schließen alle Behandlungen ein, bei denen es zu einer Exposition des Kieferknochens kommt.

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Obligate Antibiotika-Prophylaxe

- Zahnextraktionen
- Operative Zahnentfernungen (Osteotomien)
- Wurzelspitzenresektionen
- Zystenoperationen (Zystektomie!!! → keine Zystostomie durchführen!!!)
- Kieferhöhlenoperationen (Fremdkörperbergung, Wurzelrestbergung, Sinuslift)
- Knochenbiopsien
- Parodontalchirurgie
- Präprothetische Chirurgie (Abtragung Exostosen, Alveolarkammglättung, Schlotterkammentfernung)

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Obligate Antibiotika-Prophylaxe

- Operative Zahnfreilegung
- Hemisektionen und Wurzelamputationen
- Zahntransplantationen
- Mukogingivalchirurgie
- Insertion von Zahnimplantaten

Routinebehandlung unter Antiresorptiva-Medikation

Zahnärztliche Behandlungen

- Professionelle Zahnreinigung
- Füllungstherapie
- Prothetische Maßnahmen
- Wurzelkanalbehandlungen
- Parodontale Behandlungen (SRC, UPT)

Keine Leitlinie!!!

Bei Wurzelkanalbehandlungen sollte eine elektronische Längenbestimmung erfolgen, um ein Überinstrumentieren zu vermeiden (kein *Patency*). Hierzu mag es sinnvoll sein keine Feilen der ISO Größe 10 oder kleiner zu benutzen. PZR, Kofferdamm-Klammern, Keile, Matrizen, UPT und SRC stellen prinzipiell bei korrekter Anwendung keine Gefahr der Knochenfreilegung dar. Verzicht auf eine Antibiose scheint daher gerechtfertigt.

Im Zweifel Antibiose!

Routinebehandlung unter Antiresorptiva-Medikation

Zahnärztliche Behandlungen

Konsensbasiertes Statement	
	Für konservierende/prothetische Versorgungen (Füllungen, Inlays, Kronen, Brücken, Wurzelkanalbehandlungen, nicht-chirurgische Parodontaltherapie) bei Patienten nach AR-ONJ bzw. bei Patienten unter AR werden aktuell keine Indikationseinschränkungen gesehen.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 16/17 (1 Enthaltung)

Implantate unter Antiresorptiva-Medikation

6.2	Evidenzbasierte Empfehlung
Eine perioperative systemische Antibiotika-Prophylaxe soll stattfinden.	
Literatur: (1)	
Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)	

Implantate unter Antiresorptiva-Medikation

5.1

Konsensbasierte Empfehlung

Der Patient soll vor einer geplanten Implantatinserterion über das individuelle Risiko einer Osteonekrose und über die dringliche Empfehlung zur strukturierten Nachsorge (inklusive dem Hinweis über diesbezügliche Folgekosten) informiert werden.

Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Je höher das Risikoprofil eines Patienten unter Antiresorptiva-Therapie ist, desto geringer ist die Indikation für Implantate einzuordnen!!!

Implantate unter Antiresorptiva-Medikation

7.2

Konsensbasiertes Statement

Die Knochenumbaurate und Neubildungsrate ist unter Antiresorptiva verringert. Dies könnte ein Argument für eine verlängerte Einheilzeit bis zur Belastung sein.

Starker Konsens: 24/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Hier wird kein festgesetzter Einheilzeitraum genannt, jedoch sollten die gängigen Einheilzeiten (3 Monate Unterkiefer, 4 Monate Oberkiefer) verlängert werden.

Implantate unter Antiresorptiva-Medikation

7.1

Konsensbasiertes Statement

Eine Empfehlung zur sub- oder transgingivalen Einheilung kann nicht gegeben werden.

Starker Konsens: 24/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Für die subgingivale Einheilung spricht die sichere plastische mukoperiostale Deckung, dagegen spricht der erneute chirurgische Eingriff.

Implantate unter Antiresorptiva-Medikation

4.9

Konsensbasierte Empfehlung

Bei Patienten mit antiresorptiver Therapie sollten Kieferaugmentationen im Rahmen implantologischer Versorgung vermieden werden oder einer besonders strengen Indikationsprüfung unterzogen werden.

Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

Der Kieferknochen ist zwar am häufigsten von der Nekrose betroffen, jedoch befinden sich die Antiresorptiva im ganzen Skelett!

Implantate unter Antiresorptiva-Medikation

Pro Implantat	Kontra Implantat
Niedriges Osteonekroserisiko	Hohes Osteonekroserisiko
Keine Osteonekrose in der Eigenanamnese	Bestehende/vorausgegangene Osteonekrose
Gute onkologische Prognose	Schlechte onkologische Nekrose
Keine Infektionsherde	Bestehende Infektionsherde
Klinisch keine scharfen Kochenkanten, radiologisch keine persistierenden Alveolen	Klinisch und radiologisch schlechtes bone remodeling und schlechte Knochenneubildungsrate
Gute Compliance	Schlechte Compliance
Gute Mundhygiene	Schlechte Mundhygiene
Vermeidung von Prothesendruckstellen	Keine Vermeidung von Prothesendruckstellen
Hohe Indikationsstärke	Fragliche Notwendigkeit eines Implantates bzw. gleichwertiger konventionell prothetischer Ersatz möglich
Keine Augmentation erforderlich	Augmentation erforderlich

Notfallbehandlung unter Antiresorptiva-Medikation

Traumatologie der Zähne

Für den Nutzen einer systemischen antibiotischen Therapie gibt es keine wissenschaftliche Evidenz (Evans 2009; Hinckfuss 2009).

Grundsätzlich **solte** daher die Indikation zur systemischen antibiotischen Therapie zurückhaltend gestellt werden. Die Indikation **kann** bei umfangreicher Begleitverletzung der umliegenden Weichgewebe großzügiger gestellt werden und **solte** vom behandelnden Arzt nach der individuellen klinischen Situation erfolgen.

Keine Antibiose

Kronenfrakturen
Konkussion
Kontusion

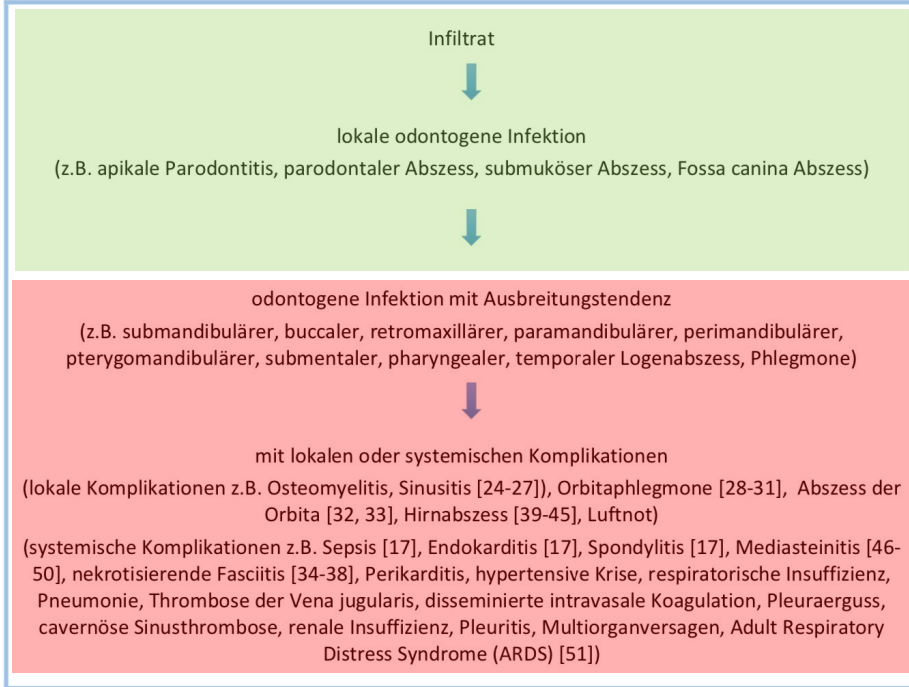
Bei fehlenden oder nicht replantierbaren Zähnen muss die Alveole durch einen Mukoperiostlappen sicher verschlossen werden. Jeglicher exponierte Knochen nach Trauma muss plastisch gedeckt werden! Auch hier erfolgt eine Antibiose!

Antibiose

Subluxation
Intrusion/Extrusion
Periphere Luxation
Avulsion
Umfangreiche Weichteilverletzungen

Notfallbehandlung unter Antiresorptiva-Medikation

Weichteilinfektionen



Inzision, Drainage, antibiotische Therapie!

Generell unterscheidet sich das Vorgehen nicht von Patienten ohne Antiresorptiva-Therapie, jedoch sollte eine Antibiose auch bei **parodontalen, submukösen, palatinalen** sowie **Abszessen des Weichgaumens und der Fossa canina** erfolgen, welche bei ausreichender Drainage nicht standardmäßig einer Antibiose bedürfen.

Im Zweifel sollte in allen Stadien eine stationäre Aufnahme erwogen werden.

S3-Leitlinie AWMF: Odontogene Infektionen (gültig bis September 2021)

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Unterbrechung der Antiresorptiva-Medikation (*drug holiday*)

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad C	Für die Therapie mit AR kann keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine Therapieunterbrechung vor chirurgischen Kiefereingriffen ausgesprochen werden.
Level of Evidence III	Quellen: [39, 59]
	Starker Konsens: 18/20 (2 Enthaltungen)

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Orale flüssige/passierte Kost

Flüssige/passierte Kost bis zur Nahtentfernung (ggfs. länger)

Im stationären Aufenthalt alternativ nasogastrale Sonde

Aktuelle Studie zur Wundheilung unter Antiresorptiva-Therapie

Orale flüssige Kost vs. nasogastrale Sonde am UKD

Prophylaxe während Antiresorptiva-Therapie

Nachsorge-Intervalle

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad C	Die Recall-Intervalle können bei niedrigem Risikoprofil 12 Monate (übliche Frequenz der hauszahnärztlichen Vorsorgemaßnahme), bei mittlerem Risikoprofil 6 Monate und bei hohem Risikoprofil 3 Monate betragen.
Level of Evidence IIb	Quellen: [64-67] [39, 59, 60, 70-78]
	Starker Konsens: 18/20 (2 Enthaltungen)

Diagnose einer manifesten MRONJ

Klinische Früherkennung

	Konsensbasierte Empfehlung
	Zur AR-ONJ Früherkennung soll eine orale Inspektion im Rahmen der klinischen Vorstellung des Patienten erfolgen.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)

Walter, C., et al., *Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients*. Head Face Med, 2010. 6(1): p. 11.

Diagnose einer manifesten MRONJ

Röntgenologische Früherkennung

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad C	Bildgebende Verfahren können bedarfsweise Anwendung finden, haben aber für die Früherkennung bzw. als Screening-Untersuchung eine nachgeordnete Bedeutung.
Level of Evidence IIb	Quellen: [57, 96-100]
	Starker Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)

Torres, S.R., et al., *Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. **113**(5): p. 695-703.
Hamada, H., et al., *A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography*. J Craniomaxillofac Surg, 2014. **42**(6): p. 924-9.
Bisdas, S., et al., *Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients*. Clin Radiol, 2008. **63**(1): p. 71-7.

Diagnose einer manifesten MRONJ

Röntgenologische Früherkennung

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad C	Zur Analyse des Risikoprofils kann die zweidimensionale Bildgebung durch eine dreidimensionale Bildgebung ergänzt werden.
Level of Evidence IIb	Quellen: [57, 96-100] Starker Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)

Diagnose einer manifesten MRONJ

Röntgenologische Früherkennung

Häufig sklerotische Veränderungen des betroffenen Areals mit Verdickung der Kortikalis und Periostanlagerungen

Aber auch Kortikaliserosionen, Radioluzenzen und Sequestrierungen sind möglich

OPTG alleine wird als unzureichend angesehen, da es MRONJ-Ausmaß unterschätzt

Dreidimensionale Bildgebung ist hier überlegen

Stockmann, P., et al., *Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study.* Clin Oral Investig, 2009.
Wilde, F., et al., *Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. **114**(6): p. 804-11.
Bedogni, A., et al., *Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2014. **52**(7): p. 603- 8.

Diagnose einer manifesten MRONJ

Röntgenologische Früherkennung

SPECT-CT erlaubt verlässliche Bestimmung des Ausmaßes der MRONJ

Prinzip

Injektion von 660 MBq Tc-99m-DPD in eine Armvene und Messung der Gammastrahlung über Gammakameras, die um den Patienten kreisen. Zur genaueren Topografie wird diese Untersuchung mit einem CT kombiniert; so entsteht ein Fusionsbild.

Assaf, A.T., et al., *Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab- related osteonecrosis of the jaw*. J Craniomaxillofac Surg, 2015. 43(8): p. 1461-9.

Therapie einer manifesten MRONJ

Konservative Therapie

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ein ausschließliches Zuwarten soll wegen des Risikos der asymptomatischen Progredienz der AR-ONJ vermieden werden.
Level of Evidence IIb	Quellen: [11, 92] Starker Konsens: 14/17 (3 Enthaltungen)

In kleinen
asymptomatischen
MRONJ-Fällen
kann eine
konservative
Therapie erwogen
werden

Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand wird eine vollständige schleimhäutige Abheilung in der Masse der Fälle nicht erreicht!

Hoff, A.O., et al., *Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(6): p. 826-36.

Nicolatou-Galitis, O., et al., *Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011. **112**(2): p. 195-202.

Therapie einer manifesten MRONJ

Konservative Therapie

z.B. mit Solcoseryl akut Paste

Intraorale Wunde trocknen

Paste mittels Watteträger auftragen

Morgens, mittags, abends nach den Mahlzeiten anwenden

Schützt Wunde vor allem vor Verunreinigungen

Nicht rezeptpflichtig

Merke:

**Kein Ersatz für chirurgische Therapie
ausgeprägter Läsionen**

Therapie einer manifesten MRONJ

Chirurgische Therapie

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Sämtliche invasiv chirurgischen Maßnahmen sollen unter systemischer antibiotischer Therapie erfolgen.
Level of Evidence IIb	Quellen: [80-82]
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

Therapie einer manifesten MRONJ

Chirurgische Therapie

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Fortgeschrittene und/oder multiple AR-ONJ Läsionen sollten einer operativen chirurgischen Therapie zugeführt werden. Dies umfasst die vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens, die Glättung scharfer Knochenkanten und die plastische Deckung der Wunden unter antibiotischer Therapie.
Level of Evidence IIb	Quellen: [4, 6, 89, 92, 119-138]
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

Vergleichende Untersuchungen und systematische Übersichtsarbeiten bestätigen die Überlegenheit chirurgischer Behandlungsverfahren im Vergleich zu konservativen Therapiekonzepten

Mucke, T., et al., *Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. **137**(5): p. 907-13.

Graziani, F., et al., *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): p. 2501-7.

Rupel, K., et al., *A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*. Oral Oncol, 2014. **50**(11): p. 1049-57.

Fliefel, R., et al., *Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2015. **44**(5): p. 568-85.

Therapie einer manifesten MRONJ

Erfolgsraten chirurgischer Therapien

Bedogni et al.: 90 % schleimhäutige Heilung bei n=30 Patienten; 6 Mo Nachkontrollzeit

Bedogni, A., et al., *Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis*. Oral Oncol, 2011. **47**(5): p. 420-4.

Schubert et al.: 89 % schleimhäutige Abheilung bei n=54 Patienten (min. 3 Mo Nachkontrolle)

Schubert, M., et al., *The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Oral Oncol, 2012. **48**(4): p. 349-54.

Jacobson et al.: 78 % schleimhäutige Abheilung bei n=64 Patienten (bis 7 Jahre follow up)

Jacobsen, C., et al., *Osteopathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years?* Swiss Med Wkly, 2012. **142**: p. w13605.

Otto et al. 2016: 87 % schleimhäutige Abheilung bei n=54 Patienten nach Erst-OP, 94 % schleimhäutige Abheilung nach Zweit-OP

Otto, S., et al., *Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study*. J Craniomaxillofac Surg, 2016. **44**(8): p. 1073-80.

Therapie einer manifesten MRONJ

Histologische Untersuchung

Konsensbasierte Empfehlung	
	Eine histologische Untersuchung des im Rahmen der ONJ-Therapie entnommenen Gewebes soll zum Ausschluss eines malignen Geschehens oder der Sicherung der Diagnose AR-ONJ erfolgen.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

Zusätzlich sollte eine mikrobiologische Probe gewonnen werden, um die Erstellung eines Antibiotogramms zu gewährleisten.

Rekonstruktion einer manifesten MRONJ

Rekonstruktive Chirurgie

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad C	Bei ausgedehnten Läsionen durch medikamenten-assoziierte Nekrosen (AR-ONJ Stadium III) des Unterkiefers, bei denen im Rahmen der Entfernung des nekrotischen Knochens ein Kontinuitätsdefekt des Unterkiefers entsteht, kann eine Überbrückung und
	Stabilisierung mittels Anwendung von lastragenden Osteosyntheseverfahren oder mikrovaskulär chirurgisch rekonstruktiver Verfahren erfolgen.
Level of Evidence III	Quellen: [69, 148]
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

Rekonstruktion einer manifesten MRONJ

Rekonstruktive Chirurgie

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad C	Bei ausgedehnten nekrotischen Läsionen des Oberkiefers können ebenfalls mehrere Alternativen wie Rekonstruktion mit lokal gestielten Lappen, Rekonstruktion mit mikrovaskulär chirurgischen Transplantaten oder Rekonstruktion mit Hilfe von Obturatorprothesen in Betracht gezogen werden.
Level of Evidence IV	Quellen: [148, 149] Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

Ausblick – C-terminales Telopeptid (CTx)

Abbaufragment des Typ-I Kollagens (mit 90 % Hauptbestandteil der Knochenmatrix)

α -Asparaginsäure der C-terminalen Telopeptide wird im Alter in β -Asparaginsäure (β -CTx) umgewandelt

Das durch Osteoklastenaktivität freigesetzte β -CTx-Antigen kann im Blut durch den β -CrossLaps-Test nachgewiesen werden

Somit kann β -CTx als Knochenresorptionsmarker angesehen werden

Die Blutentnahme erfolgt standardisiert morgens beim nüchternen Patienten

Christgau, S. et al. *Clinical evaluation of the serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentrations of bone derived degradation products of type 1 collagen C-telopeptides*. In: *ClinChem* 1998; 44: 2290–2300
Eastell, R. et al. *Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate*. In: *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 1051–1056

Ausblick – C-terminales Telopeptid (β -CTx)

Frau/Mann	Alter	Referenzbereich
Frau	Prämenopausal	25-573 pg/ml
	Postmenopausal	104-1008 pg/ml
Mann	30-50 Jahre	16-584 pg/ml
	51-70 Jahre	Bis 704 pg/ml
	>70 Jahre	Bis 854 pg/ml

Kraenzlin, Marius E.: *Biochemical Markers of Bone Turnover and Osteoporosis Management*. In: *BoneKEy*. 2007 July;4(7):191–203

Ausblick – C-terminales Telopeptid (β -CTx)

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Die Bestimmung des CTX (C-terminales Telopeptid des Kollagens, β-Cross-Laps, β-CTX) sollte zur weitergehenden Beurteilung der Knochenresorption und der pharmakologischen Wirksamkeit der antiresorptiven Therapie nicht erfolgen. Die klinische Relevanz ist wissenschaftlich nicht erwiesen.	
Literatur: (1)	
Starker Konsens: 24/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)	

Take-Home-Message

Alle Patienten unter Antiresorptiva-Therapie benötigen eine antibiotische Abschirmung vor **chirurgischer** Therapie mit Knochenexposition (im Zweifel: **ANTIBIOSE**)

Eine **Dekortikation** mit anschließendem **mehrschichtigen speicheldichten Wundverschluss** ist **OBLIGAT**

Es ist auf eine **klar-flüssige Kostform** mindestens bis zur **Nahtentfernung (frühestens nach 10 Tagen)** zu achten

Dem Risikoprofil angepasste **Recall-Intervalle** sind unbedingt einzuhalten

Auch **asymptomatische Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen** sind **therapiebedürftig**

Bei **manifesten Läsionen** ist eine **stationäre Therapie** unumgänglich



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**