

Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ)

**B. Svejda, Ch. Muschitz, R. Gruber,
Ch. Brandtner, Ch. Svejda, R. Gasser,
G. Santler & H.P. Dimai**

Stomatologie

ISSN 0946-3151

Stomatologie

DOI 10.1007/s00715-015-0064-3



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Stomatologie
DOI 10.1007/s00715-015-0064-3

© Springer-Verlag Wien 2015



B. Svejda¹ · Ch. Muschitz² · R. Gruber³ · Ch. Brandtner⁴ · Ch. Svejda⁵ · R. Gasser⁶ · G. Santler⁷ · H.P. Dimai⁸

¹ Frauenarztpraxis, Klagenfurt, Österreich

² II. Medizinische Abteilung mit Osteologie, Rheumatologie & Gastroenterologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien, Österreich

³ Universitätszahnklinik Wien, Division für Orale Biologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

⁴ Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Univ.-Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Landeskliniken Salzburg, Salzburg, Österreich

⁵ Zahnarztpraxis, Kötschach-Mauthen, Österreich

⁶ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

⁷ Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

⁸ Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ)

In der täglichen Praxis kommt es immer häufiger zu unterschiedlichen Ansichten zwischen osteologisch tätigen Ärzten und Zahnärzten über die optimale Vorgangsweise und Behandlungsdauer bei Patienten, die eine knochenspezifische antiresorptive Therapie erhalten. Rechtzeitig aufbauend auf einer klinischen und radiologischen Untersuchung kann dieser Erkrankung zunächst vorgebeugt werden, zumindest können die Patienten meist gut betreut und behandelt werden.

Dieses gemeinsam von österreichischen Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgen (ÖGMKG), Zahnmedizinern (ÖGZMK) und osteologisch tätigen Ärzten (ÖGKM) erstellte Positionspapier soll den derzeit letzten Wissensstand über die medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers („medication-related osteonecrosis of the jaw“, MRONJ) vermitteln und dem (zahn-)ärztlichen Fachpersonal Daten über die Inzidenz, praktische Vorgehensweisen und Empfehlungen zur Prävention, Diagnose und Management dieser Erkrankung liefern. Grundlage dafür sind der im Jänner 2015 von der International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw im *Journal of Bone and Mineral Research* publizierte Review-Artikel [16] „Diagnosis and management

of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus“, der als multidisziplinärer internationaler Konsensus zu verstehen ist, sowie ein Positionspapier der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) aus dem Jahre 2014 [24].

Hintergrund

Marx [21] berichtete erstmals 2003 über avaskuläre Kiefernekrosen, die vorwiegend bei onkologischen Patienten durch intravenös verabreichte Bisphosphonate hervorgerufen wurden. Mittlerweile gibt es starke wissenschaftliche Evidenz, dass diese schwerwiegenden Therapiefolgen auch bei oralen Bisphosphonaten (BP) sowie Denosumab und Angiogenesehemmern (z. B. Bevacizumab) auftreten können – und das in sehr seltenen Fällen auch bei Osteoporosepatienten.

Antiresorptive Medikamente wie BP oder Denosumab (monoklonaler Antikörper gegen RANKL) hemmen die Osteoklastentätigkeit, erhöhen die Knochendichte und senken dadurch die Frakturinzidenz. Diese Medikamente werden zur First-Line-Osteoporosetherapie sowie bei unterschiedlichen benignen Knochenstoffwechselstörungen, wie etwa dem

M. Paget oder bei Hyperkalzämie unterschiedlicher Ätiologie, verwendet.

Im onkologischen Bereich stellt sich die Indikation v. a. bei Knochenmetastasen oder beim multiplen Myelom. Im Gegensatz zur Indikation bei Osteoporose ist in der onkologischen Indikation eine höhere Dosierung gemeinsam mit einem engmaschigeren Applikationsintervall Standard. Die onkologische Dosierung wird am häufigsten bei Mamma- oder Prostatakarzinom als Therapie bei Metastasierung verwendet. Eine osteologische Dosierung ist in dieser Population ausreichend für den Schutz vor einem durch neoadjuvante und hormonablativen Therapien erhöhten Fragilitätsfrakturrisiko.

Definition

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der oben erwähnten Internationalen ONJ Task Force lautet die Definition einer MRONJ wie folgt [16]:

- freiliegender Kieferknochen, der nicht innerhalb von 8 Wochen nach fachärztlicher Behandlung abheilt,
- antiresorptive Medikation in der Anamnese und
- keine Radiatio der Kopf-Hals-Region in der Anamnese.



Abb. 1 ◀ 80 Jähriger Patient, Plasmozytom, 5 Jahre Bisphosphonattherapie, Stadium 1 (Bild: Prof. Santler) Medikamenteninduzierte Kiefernekrose mit freiliegendem Knochen

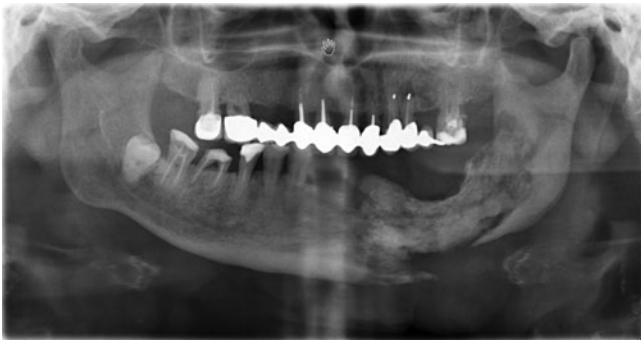


Abb. 2 ◀ Panoramaröntgen einer ausgedehnten Kiefernekrose mit Unterkieferfraktur bei einer 65-jährigen Patientin mit vorangegangener Bisphosphonattherapie nach Mammakarzinom. (Bild: Prof. Santler)

Risiko einer Überinterpretation der MRONJ in sich.

Diagnostik

Die Anamnese und die klinische Untersuchung sind die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen. Der inspektorische oder sondenpalpatorische Nachweis von freiliegendem Knochen in der Mundhöhle (▣ **Abb. 1**), der trotz Therapie über 8 Wochen bestehen bleibt, ist das diagnostische Kriterium der MRONJ. Bezirke mit freiliegendem Knochen können lange Zeit asymptomatisch bleiben, entwickeln jedoch häufiger auch eine entzündliche Symptomatik (Foetor ex ore, Zahnlockerung, Kieferkammfisteln, Schwellung und Exsudation, Schmerz, spontane Sensibilitätsstörung in der Unterlippe). Prädispositionsstellen sind Areale vorangegangener chirurgischer Eingriffe, insbesondere von Zahnextraktionen, Wurzelkanal- oder intensive Parodontitisbehandlungen oder Zahnimplantationen.

Differenzialdiagnostisch abzuklären sind: alveoläre Osteitis, Sinusitis, Gingivitis/Parodontitis, periapikale Prozesse und die sehr seltenen dysplastischen Veränderungen mit sekundärer Sequestration. Die Bildgebung zur erweiterten Beurteilung umfasst intraorale und Panoramaröntgenbilder (▣ **Abb. 2**), Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Knochenszintigraphie und Positronenemissionstomographie. Die Röntgenbilder sind wertvolle Hilfen zur Beurteilung bestehender Zahnerkrankungen und geben Auskunft über die Schwere und Ausdehnung der osteonekrotischen Veränderungen.

Bei Personen unter einer antiresorptiven Osteoporosetherapie ohne klinische Symptome für eine MRONJ sind Zahnrontgenbilder zusätzlich zum Röntgenstatus vor der Behandlung und den regelmäßigen zahnärztlichen Routineröntgen nicht notwendig. Bei Patienten mit einer Risikoerhöhung, z. B. (onkologische) Hochdosistherapie, oder klinischen Symptomen sind zur Früherkennung von Zahnerkrankungen auf jeden Fall Bißflügelrontgen, Kleinbildrontgen und Panoramaröntgen indiziert. Patienten mit einer klinischen MRONJ bedürfen zusätzlich einer weitergehenden radiologi-

Die AAOMS hat erst 2014 ihre Definition einer MRONJ in ähnlicher Formulierung aktualisiert und auch Fälle mit über eine intra- oder extraoralen Fistel sonderbaren Kieferknochen eingeschlossen [24].

Davon abzugrenzen sind orale Ulzerationen und benigne Sequestrationen (OUBS), die meist selbstlimitierend und ohne Zusammenhang mit prädisponierenden Erkrankungen oder antiresorptiven Therapien sind. Deshalb bevorzugen wir entsprechend der AAOMS den Begriff MRONJ, um dieses Krankheitsbild von den nichtmedikamentös bedingten Kiefernekrosen abzugrenzen.

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der MRONJ ist noch weitgehend unklar. Mögliche Faktoren für die Entstehung einer Kiefernekrose sind Verletzungen der Mundschleimhaut, Infektionen und Entzündung, Hemmung des normalen Knochenumsatzes, Hemmung der Angiogenese, immunmodulatorische Effekte und eine genetische Prädisposition. Ob eine Reduktion des

Knochenumsatzes durch stark wirksame antiresorptive Medikamente dabei wirklich eine Rolle spielt, wird allerdings kontroversiell diskutiert [23, 30].

Klinische Stadieneinteilung

Die MRONJ wird klinisch in folgende Stadien eingeteilt [25]:

- Stadium 1: freiliegender Knochen, asymptomatisch
- Stadium 2: freiliegender Knochen mit begleitenden Schmerzen, entzündlicher Schwellung der benachbarten oder regionalen Weichteile oder sekundärer Infektion
- Stadium 3: wie Stadium 2 plus mindestens ein zusätzlicher Faktor (pathologische Fraktur, extraorale oder oroantrale Fistel) oder radiologischer Nachweis einer Osteolyse, die sich zur unteren Grenze der Mandibula oder zum Boden der Kieferhöhle erstreckt
- Stadium 0: klinische Symptome ohne freiliegenden Knochen; wird diskutiert, geht in ca. 50 % der Fälle in ein höheres Stadium über, birgt aber das

Zusammenfassung · Abstract

Stomatologie DOI 10.1007/s00715-015-0064-3
© Springer-Verlag Wien 2015

B. Svejda · Ch. Muschitz · R. Gruber · Ch. Brandtner · Ch. Svejda · R. Gasser · G. Santler · H.P. Dimai

Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ)

Zusammenfassung

Es sind nun mehr als 12 Jahre seit den ersten Publikationen über die medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) vergangen. Der Mangel an wissenschaftlich fundierter Information hat in dieser Zeit häufig zu Fehlinformationen und Ängsten bei Patienten und auch bei Ärzten/Zahnärzten geführt. Eine MRONJ ist zweifelsfrei eine schwerwiegende Erkrankung der Mundhöhle mit starker Beeinträchtigung der Lebensqualität. Sie kann als Therapiefolge nach Behandlung von malignen und benignen Knochenerkrankungen mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Bevacizumab (Angiogenesehemmer) auftreten. Die MRONJ ist eine seltene Erkrankung und tritt in erster Linie bei onkologischen Patienten (1–15 %) auf, die in kürzeren Abständen und mit hohen Dosen behandelt werden. Hier überwiegt der nachgewiesene Nutzen einer Behandlung mit antiresorptiv wirkenden Medikamenten meist

bei Weitem die potenziellen Risiken der Entstehung einer MRONJ. Insbesondere onkologische Patienten sollten vor Behandlungsbeginn zahnärztlich versorgt sein. Bei einer Osteoporosetherapie tritt eine Osteonekrose des Kiefers als assoziierte Therapiefolge sehr selten auf (0,001–0,01 %) und ist bei einer Therapiedauer unter 4 Jahren kaum höher als die Inzidenz in der Normalbevölkerung (< 0,001 %). Trotzdem ist bei Patienten mit einer diesbezüglichen Therapie wegen des potenziellen Risikos einer MRONJ eine erhöhte Achtsamkeit geboten. Präventive Maßnahmen sind sinnvoll, notwendig und wirksam. Nach 4 Jahren nimmt die Inzidenz um den Faktor 10 zu. Zur Therapie der manifesten MRONJ kann bei umschriebenen Befunden eine konservative Therapie oder eine wenig invasive Operation zielführend sein. Bei fortgeschrittenen oder multiplen Kiefernekrosen ist aber oft auch eine operative The-

rapie unter strengen Vorsichtsmaßnahmen medizinisch notwendig und gewinnt zunehmend an Bedeutung. Das individuelle Risikoprofil für eine MRONJ ist somit bei jedem einzelnen Patienten unterschiedlich und muss dem Risiko der zu behandelnden Grunderkrankung gegenübergestellt werden. Die wirkungsvollste und einfachste Maßnahme gegen eine MRONJ ist die Prävention. Um präventive Maßnahmen optimal einzusetzen und auch um Therapieunsicherheiten zu vermeiden, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen dem osteologisch/onkologisch behandelnden Arzt und dem behandelnden Zahnarzt unbedingt notwendig.

Schlüsselwörter

Bisphosphonate · Denosumab · Osteoporose · Unerwünschte Wirkungen · Präventivmaßnahmen

Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

Abstract

It is now 12 years since the first article on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) was reported in 2003. The recognition of MRONJ is still inconsistent between physicians and dentists but it is without doubt a severe disease with impairment of oral health-related quality of life. This position paper was developed by three Austrian societies for dentists, oral surgeons and osteologists involved in this topic. This update contains amendments on the incidence, pathophysiology, diagnosis, staging and treatment and provides recommendations for management based on a multidisciplinary international consensus. The MRONJ can be a medication-related side effect of treatment of malignant and benign bone diseases with bisphosphonates (Bp), bevacizumab and denosumab (Dmab) as antiresorptive therapy. The incidence of MRONJ is highest in the oncology patient population (range 1–15 %), where high doses of these medications are used at frequent intervals. In the osteoporosis

patient population, the incidence of MRONJ is estimated to be 0.001–0.01 %, marginally higher than the incidence in the general population (< 0.001 %). Other risk factors for MRONJ include glucocorticoid use, maxillary or mandibular bone surgery, poor oral hygiene, chronic inflammation, diabetes mellitus, ill-fitting dentures as well as other drugs, including antiangiogenic agents. Prevention strategies for MRONJ include elimination or stabilization of oral disease prior to initiation of antiresorptive agents, as well as maintenance of good oral hygiene. In those patients at high risk for the development of MRONJ, including cancer patients receiving high-dose BP or Dmab therapy, consideration should be given to withholding antiresorptive therapy following extensive oral surgery until the surgical site heals with mature mucosal coverage. Management of MRONJ is based on the stage of the disease, extent of the lesions and the presence of contributing drug therapy and comorbidity. Conservative therapy in-

cludes topical antibiotic oral rinses and systemic antibiotic therapy. Early data have suggested enhanced osseous wound healing with teriparatide in those patients without contraindications for its use. The MRONJ related to denosumab may resolve more quickly with a drug holiday than MRONJ related to bisphosphonates. Localized surgical debridement is indicated in advanced nonresponsive disease and has proven successful. More invasive surgical techniques are becoming increasingly more important. Prevention is the key for the management of MRONJ. This requires a close teamwork for the treating physician and the dentist. It is necessary that this information is disseminated to other relevant health care professionals and organizations.

Keywords

Bisphosphonates · Denosumab · Osteoporosis · Adverse effects · Preventive measures

schen Abklärung. Die deutschen Leitlinien von 2012 sahen in der Bildgebung für die Früherkennung nur einen „sehr begrenzten bis schlechten Erkenntniszuwinn“ [1]. Biomarker des Knochenstoffwechsels haben derzeit noch keinen dia-

gnostischen Stellenwert, insbesondere β -CrossLaps (sCTX) sind kein Prädiktor für ein MRONJ-Risiko [18, 19].

Häufigkeit

Bei dieser Frage muss wiederum unterschieden werden, ob es sich um onkologische Patienten oder um Patienten mit einer Osteoporose handelt. Die Inzidenz

Positionspapier

Tab. 1 Risikofaktoren
Medikamente, die einen Zusammenhang mit einer Zunahme der Inzidenz von Kiefernekrosen zeigen [1]:
Bisphosphonate oral und intravenös
Denosumab (RANKL-Hemmer) s.c.
Andere: Bevacizumab, Pazopanib, Sunitinib, mTOR Inhibitoren, Sorafenib
Weitere Risikofaktoren [2]:
Invasive Zahnbehandlungen wie eine Zahnextraktion, parodontale Erkrankungen, schlecht sitzende Zahnprothesen, mangelnde Mundhygiene, Bestrahlung, Chemotherapie, Glukokortikoide, Diabetes, Rauchen, Anämie, Dialyse und Alter über 65 Jahre

osteoporotischer Frakturen in der österreichischen Bevölkerung liegt weltweit im Spitzenbereich. Über 15.600 Schenkelhalsfrakturen pro Jahr verweisen auf die Häufigkeit ausgeprägt therapiebedürftiger Patienten und die hohen volkswirtschaftlichen Belastungen [7].

Osteoporose

Es gibt nur sehr limitierte prospektive Daten, mit denen sich die wahre Inzidenz bei Osteoporosepatienten abschätzen lässt. Die geschätzte Inzidenz in dieser Patientenpopulation liegt zwischen 0,001% bis 0,01% und ist damit nur marginal höher als die Inzidenz in der Normalbevölkerung (<0,001%, [16]). Die Prävalenz einer MRONJ ist bei hochdosierter intravenöser Bisphosphonattherapie signifikant höher als bei niedrig dosierter oder oraler BP-Therapie. Felsenberg et al. [10, 11] berichteten für Patienten, die wegen einer Osteoporose mit BP behandelt wurden, von einer Prävalenz für MRONJ von <1/100.000. Zwei Drittel der Fälle betreffen Frauen und der Unterkiefer ist im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen als der Oberkiefer [9]. In einer Post-Marketing-Studie zu Denosumab fanden sich bei über 1.252,566 Mio. Patientenbehandlungsjahren bei Osteoporosepatienten nur 32 Fälle von MRONJ. Alle diese Patienten wiesen zumindest einen zusätzlichen Risikofaktor auf wie gleichzeitige Cortisontherapie, gleichzeitige Chemotherapie, vorangegangene BP-Therapie, invasive Zahnbehandlung oder höheres Alter ([12], **Tab. 1**). Aus heutiger Datenlage erscheint die Inzidenz einer MRONJ für

Tab. 2 Leitlinie der MRONJ-Behandlung. (Modifiziert nach [24])	
MRONJ-Einteilung	Behandlungsstrategien ^a
Stadium 0: Kein freiliegender nekrotischer Knochen, aber unspezifische klinische Zeichen, radiologische Veränderungen und Symptome	Systemische Therapie mit Schmerzmedikation und Antibiotikagabe
Stadium 1: Freiliegender nekrotischer Knochen oder sondierbare Fisteln bis zum Knochen, ohne Symptome und ohne Infektionszeichen	Antibakterielle Mundspülungen Vierteljährliche klinische Kontrollen Patientenaufklärung und Reevaluation der Notwendigkeit der Fortführung der antiresorptiven Therapie
Stadium 2: Freiliegender nekrotischer Knochen oder sondierbare Fisteln bis zum Knochen, mit Entzündungszeichen (Schmerzen, Rötung der Umgebung, mit oder ohne purulentem Sekret)	Antibakterielle Mundspülungen Symptomatische Therapie mit oraler Antibiotikagabe Schmerztherapie Debridement zur Reduktion der Weichteilirritation und Infektionskontrolle
Stadium 3: Stadium 2 mit zusätzlich einem oder mehreren der folgenden Symptome: a) Freiliegender nekrotischer Knochen außerhalb der Alveolarfortsatzregion (Unterrand oder Ramus des Unterkiefers, Kieferhöhle oder Jochbein im Oberkiefer) b) Pathologische Fraktur c) Extra-orale Fistel d) Oro-antrale oder oro-nasale Verbindung e) Osteolyse, die an den Unterkieferunterrand oder an den Kieferhöhlenboden heranreicht	Antibakterielle Mundspülungen Antibiotikagabe und Schmerztherapie Chirurgisches Debridement bzw. Resektion zur Vermeidung von Infektion und Schmerz auf längere Sicht
^a Unabhängig vom Stadium sollten mobile Knochensequester entfernt werden ohne nichtbetroffenen Knochen freizulegen. Die Exzision symptomatischer Zähne in freiliegendem nekrotischem Knochen sollte überlegt werden, da es unwahrscheinlich ist, dass die Exzision zu einer Verschlechterung des bereits bestehenden nekrotischen Prozesses führt.	

die Population der Osteoporosepatienten sehr niedrig. Dies ist v. a. im Kontext mit der nachgewiesenen Reduktion von osteoporotischen Fragilitätsfrakturen zu sehen, die für alle osteoporosespezifischen Medikamente in prospektiv randomisierten Studien nachgewiesen wurde. In diesem Kontext wird bei einer Osteoporosetherapie mit BP oder Denosumab empfohlen, Maßnahmen zu treffen, welche die Wahrscheinlichkeit des Entstehens einer MRONJ reduzieren [1, 11, 13, 16, 24, 25].

Onkologie

Der onkologische Patient mit Knochenmetastasen erhält eine wesentlich höher dosierte Medikation, und diese auch noch in kürzeren Intervallen. Im Vergleich zum Osteoporosepatienten ist in dieser Befundkonstellation die Inzidenz einer MRONJ daher viel höher (1–15%). Auf onkologische Patienten ist also besonders zu achten, wobei die Inzidenz einer

MRONJ stark von der Dauer und Dosis der antiresorptiven Therapie abhängig ist [10, 14, 17, 24].

Risikofaktoren und Komorbidität

Signifikante Risikofaktoren für das Entstehen einer MRONJ in einer onkologischen Patientenpopulation sind [2]: invasive Zahnbehandlungen, Bestrahlungstherapie, Chemotherapie, parodontale Erkrankungen, Osteoporose, lokale Eiterherde, Glukokortikoide, Diabetes, schlecht sitzende Zahnprothesen, mangelnde Mundhygiene, Rauchen, Anämie, Dialyse und Alter über 65 Jahre (**Tab. 1**).

In der Gruppe der Osteoporosepatienten sind dies in erster Linie sehr häufig Zahnextraktionen [9], lokale Eiterherde und Anämie.

In beiden Populationen erhöhen hochwirksame antiresorptive Medikamente wie BP und Denosumab (auch Angioge-

nesehemmer in Kombination mit BP) die Inzidenz und Prävalenz einer MRONJ [6].

Prävention

Eine Optimierung der Mundgesundheit vor Beginn einer antiresorptiven Therapie führt als eine einfach durchzuführende Maßnahme zu einer effektiven Risikoreduktion [13, 22]. Insbesondere onkologische Patienten sollten vor Behandlungsbeginn einem Zahnarzt vorgestellt werden [24]. Akute und chronische Entzündungen müssen schon vor Behandlungsbeginn diagnostiziert und therapiert werden.

Empfehlungen für eine Risikoreduktion einer MRONJ umfassen den Abschluss einer notwendigen operativen Zahnbehandlung vor Beginn einer antiresorptiven Therapie, die Antibiotikagabe vor und nach einer Behandlung, antimikrobielle Mundspülungen, den sachgerechten Wundverschluss nach Zahnextraktion, die Beseitigung von Knochenkanten und eine gute Mundhygiene [13, 16, 24, 25].

Die Task Force ONJ empfiehlt bei onkologischen Patienten eine Therapiepause für BP nach Durchführung einer invasiven Behandlung bis zur abgeschlossenen Wundheilung. Man ist sich aber bewusst, dass es für diese Empfehlung nur eine geringe wissenschaftliche Evidenz gibt. Alle onkologischen Patienten benötigen vor dem Beginn einer Therapie mit BP oder Denosumab unbedingt eine zahnärztliche Untersuchung und ggf. eine Versorgung. Für eine optimale Mundhygiene sollte gesorgt sein und invasive Zahnbehandlungen sollten, wenn möglich, während der Therapie mit Antiresorptiva vermieden werden. Hierfür sind eine adäquate Aufklärung der Patienten und eine intensive Kommunikation zwischen den Verordnern antiresorptiver Medikamente einerseits und Zahnärzten/MKG-Chirurgen andererseits erforderlich [1]. Zur Erleichterung dieser Aufgabe wurde von ASORS, einer Arbeitsgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft, ein patientenbezogener Laufzettel „Überweisung/Konsil vor antiresorptiver Therapie“ erarbeitet. Der ASORS-Laufzettel kann von deren Webseite heruntergela-

den werden, ist für onkologische Patienten gedacht und in die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ aufgenommen worden.

Bei Osteoporosepatienten ist bei einem chirurgischen Eingriff am Kieferknochen eine Unterbrechung einer laufenden, kurz dauernden (<4 Jahre) oralen BP-Therapie nicht notwendig [13]. Grund dafür ist, dass nach Einnahme von BP diese über viele Jahre im Knochengewebe verbleiben und die applizierte orale Dosis nur kurzfristig eine sehr niedrige Serum-BP-Konzentration erreicht (<1%-Resorptionsrate). Bei geplanten oralen Implantaten sollte der Patient über das erhöhte Risiko einer MRONJ bei Langzeittherapie aufgeklärt und in ein Recall integriert werden. Aufgrund der schwachen Datenlage kann derzeit keine abschließende Empfehlung in Bezug auf BP-Therapie und Insertion von Implantaten gegeben werden; deshalb sind bei jedem Patienten Einzelfallentscheidungen zu treffen.

Bei zusätzlicher Einnahme von Kortikosteroiden oder antiangiogenetischer Medikation oder bei oraler BP-Therapie >4 Jahre wird eine Therapiepause von 2 Monaten vor dem Eingriff und eine Wiedereinleitung erst nach knöcherner Abheilung empfohlen. In gleicher Weise sollte sicherheitshalber bei einer laufenden parenteralen antiresorptiven Osteoporosetherapie vorgegangen werden (geringe wissenschaftliche Evidenz). Da die Auswirkungen von Denosumab auf den Knochenstoffwechsel viel rascher reversibel sind als bei Bisphosphonaten, mag eine durch Denosumab bedingte MRONJ infolge einer Therapiepause viel schneller abheilen als eine durch Bisphosphonat bedingte MRONJ [20, 29].

Im Sinne der Prävention werden das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) die European Medicines Agency (EMA) in Kürze Maßnahmen ergreifen, wie Patienteninformationen und Änderungen der Packungsbeilagen, um das Risiko einer ONJ durch knochenspezifische Medikamente zu reduzieren [8].

Therapie

Derzeit gibt es keine global akzeptierten Behandlungsprotokolle für eine MRONJ. Die Behandlungsstrategien reichen von einer konservativen nichtchirurgischen Behandlung bis hin zu einer frühen chirurgischen Intervention. Das Ausmaß eines Eingriffs variiert und ist abhängig vom Stadium der Erkrankung (■ Tab. 2), von der Symptomatik und manchen anderen Faktoren wie Grund- und Begleiterkrankungen. Die klinische Beurteilung sollte den Weg zu einer individuellen Behandlung weisen [16, 24].

Konservatives Management

Die Mehrzahl der Patienten mit MRONJ wird konservativ versorgt. Konservative Maßnahmen sind die Erhaltung einer optimalen Mundhygiene, Beseitigung aktiver Zahnerkrankungen, antiseptische Mundspülungen (z. B. Chlorhexidinglucconat 0,12%) und wenn indiziert eine systemische Antibiotikatherapie. Nur bei Osteoporosepatienten mit etablierter MRONJ ist Teriparatid eine ermutigende Therapieoption und kann als Kurzzeitbehandlung, in der Dauer von 2 bis 6 Monaten eingesetzt werden, da es die Knochenheilung verbessert. Diese Therapieoption gilt aber derzeit nicht für onkologische Patienten [5, 15, 28]. Für eine Vielzahl anderer experimenteller Behandlungsversuche gibt es noch keine validen Daten. Das konservative Vorgehen kann als etabliert gelten [26], muss aber immer gegenüber einer operativen Therapie abgewogen werden, die ebenfalls sehr hohe Erfolgsraten zeigt.

Chirurgisches Management

Entgegen früheren zurückhaltenden Empfehlungen für ein operatives Vorgehen gewinnt dieses jetzt zunehmend an Bedeutung [27, 32]. Fortgeschrittene und/oder multiple MRONJ-Befunde sollten einer operativen Therapie nach bestimmten Richtlinien zugeführt und von einem MRONJ-erfahrenen Zahnarzt oder MKG-Chirurgen durchgeführt werden. Bei einer indizierten Operation sind die besten Resultate zu erwarten, wenn eine

Positionspapier

schonende, aber vollständige Nekrosenentfernung (Kieferknochenresektion) mit einer spannungsfreien und gut vaskularisierten plastischen Wunddeckung gelingt. Dazu muss zuvor großzügig im Gesunden mit einem dicken mukoperiostalen Lappen der nekrotische Knochen freigelegt werden. Eine entsprechend ausgestattete fachchirurgische Einrichtung mit postoperativer Betreuung (ggf. Ernährungs-sonde) ist hierfür notwendig und eine histologische Aufarbeitung des entfernten Materials obligatorisch [3, 4, 31]. Sollte die gesamte Höhe des Unterkiefers von der Nekrose betroffen sein, können mikrochirurgisch reanastomosierte Knochen- transplantate notwendig werden.

Fazit

- Die medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) ist eine schwerwiegende und schwierig zu behandelnde Erkrankung.
- Die MRONJ tritt bei einer Osteoporosetherapie nur marginal häufiger auf als in der Normalbevölkerung, stellt aber bei onkologischen Patienten eine ernst zu nehmende Nebenwirkung dar.
- Präventive Maßnahmen und therapeutisches Vorgehen sollten in enger Zusammenarbeit zwischen dem osteologisch/onkologisch tätigen Arzt und dem Zahnarzt/MKG-Chirurgen erfolgen.

Korrespondenzadresse

Dr. B. Svejda
Frauenarztpraxis,
Stauderplatz 5
9020 Klagenfurt
svejda@aon.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Svejda, Ch. Muschitz, R. Gruber, Ch. Brandtner, Ch. Svejda, R. Gasser, G. Santler und H.P. Dimai geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. AWMF-Register Nr. 007/091 Klasse: S3 Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. Autoren der Leitlinie: K.A. Grötz, Wiesbaden, J.-U. Piesold, Erfurt und B. Al-Nawas, Mainz; aktueller Stand: 04/2012
2. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA et al (2011) Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* 90:439–444
3. Campisi G, Fedele S, Fusco V et al (2014) Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 10(2):257–275
4. Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL (2013) Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. *J Oral Maxillofac Surg* 71:2077
5. Cheung A, Seeman E (2010) Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 363:2473–2474
6. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G et al (2009) Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 76:209–211
7. Dimai HP, Redlich K, Peretz M et al (2012) Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *J Health Econ* 2(1):12
8. EU Advisory Body Aims to Reduce Bone Drug Osteonecrosis Risk. *Medscape* Mar 13, 2015
9. Faculty of General Dental Practice (UK) (2012) National study on avascular necrosis of the jaws. Faculty of General Dental Practice, London
10. Felsenberg D (2006) Osteonecrosis of the jaw—a potential adverse effect of bisphosphonate treatment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:662–663
11. Felsenberg D, Lopez S, Gabbert T et al (2012) Osteonekrose des Kiefers bei Osteoporosepatienten. *Osteologie* 21:207–212
12. Geller M et al (2014) Findings from denosumab (Prolia®) post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis. *J Bone Miner Res* 29(Suppl 1):S113. (ASBMR 2014 FR0388 (Poster))
13. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B et al (2011) Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American dental association council on scientific affairs. *J Am Dent Assoc* 142:1243–1251
14. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF (2011) Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann NY Acad Sci* 1218:47–54
15. Iwamoto J, Yago K, Sato Y et al (2012) Teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in an elderly Japanese woman with severe osteoporosis. *Clin Drug Invest* 32:547–553
16. Khan AA, Morrison A, Hanley DA et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw (2015) Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30(1):3–23
17. Khan AA, Rios LP, Sandor GK et al (2011) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 38:1396–1402
18. Lee CY, Suzuki JB (2010) CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent* 19:29
19. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L et al (2009) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* 67:159–1561
20. Malan J, Ettinger K, Naumann E et al (2012) The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114(6):671–676
21. Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61(9):1115–1117
22. Moretti F, Pelliccioni GA, Montebugnoli L et al (2011) A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112:777–782
23. Ristow O, Gerngroß C, Schwaiger M et al (2014) Is bone turnover of jawbone and its possible over suppression by bisphosphonates of etiologic importance in pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 72(5):903–910
24. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al (2014) American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72(10):1938–1956
25. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E (2006) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102:433–441
26. Saad F, Brown JE, Van PC et al (2012) 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* 23:1341–1347
27. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F et al (2010) Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 18:449–460
28. Subramanian G, Cohen HV, Quek SY (2011) A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112:744–753
29. Toole J (2015) Editorial Osteonecrosis of the jaws. *Rheumatology Advance Access published April 14, 2015*. doi:10.1093/rheumatology/kev094
30. Uyanne J, Calhoun CC, Le AD (2014) Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am* 58(2):369–384
31. Wilde F, Heufelder M, Winter K et al (2011) The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111:153–163
32. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I et al (2010) Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 34:194–200