

zahn

Österreichische
Zahnärztekammer

DAS DIPLOMFORTBILDUNGSMAGAZIN FÜR ZAHNÄRZTE

PUNKTE

ZFP-ÖZÄK

LITERATUR

OSTEONEKROSE 2/18

Beitrag publiziert im Dezember 2018, gültig bis Dezember 2021



Die medikamentenassoziierte Osteonekrose der Kiefer

Autoren:

Priv.-Doz. DDr. Günter Russmüller

Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Universität Wien

Assoc.-Prof. Dr. Christoph Steininger

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

3 PUNKTE

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

EDITORIAL

Eine gesicherte „State-of-the-Art“-Fortbildung ist für den modernen Zahnarzt und sein gesamtes Team unerlässlich, um den Patienten die bestmögliche Therapie zu ermöglichen.

Mit den zahnPUNKTE haben Sie eine innovative, kostengünstige und einfache Möglichkeit, Ihrer Fortbildungsverpflichtung nachzukommen. Viel wichtiger als das „Punktesammeln“ ist aber, dass Sie im Medium zahnPUNKTE sich darauf verlassen können eine qualitätsgesicherte und umfassende Fortbildung zu erhalten.

In dieser Ausgabe der zahnPUNKTE wird die medikamentenassoziierte Osteonekrose der Kiefer detailliert bearbeitet mit dem Ziel, eine sichere Diagnostik und eine ausgezeichnete Therapie gewährleisten zu können. Die doch häufige und klinisch relevante Nebenwirkung der Therapie mit antiresorptiv wirkenden Pharmazeutika stellt bekanntlich das zahnärztliche Team vor Herausforderungen, die Gründe liegen in der dramatischen Verlaufsform und in der Aggressivität.

Die Beobachtung einer medikamenteninduzierten Knochennekrose im Kiefer bei der Gabe von Medikamenten, die ansonsten sehr wirksam den Knochenaufbau begünstigen, ist auffällig. Mittlerweile gibt es einige Substanzen die ausgezeichnet bei Osteoporose wirken und osteolytischen Knochenmetastasen im Achsen- und Extremitätenskelett durch Hemmung der osteoklastären Aktivität bewerkstelligen. In diesen Knochenstrukturen wirken diese Substanzen insgesamt osteoprotektiv und verursachen nicht die Bildung von Osteonekrosen.

Die in der Therapie zum Einsatz kommenden Arzneimittel ähneln chemisch dem physiologischen Stoffwechselprodukt Pyrophosphat und zeigen daher eine hohe Affinität zum Hydroxylapatit des Knochenminerals. Je nach chemischer Struktur und Applikationsart ergeben sich stark unterschiedliche Wirkungsstärken. Besonders in Bereichen starker Knochenresorption durch Osteoklasten können sich die Bisphosphonate in den Knochen einlagern. Diese Beeinflussung des Knochenstoffwechsels führt bei Osteoporose zu einer positiven Knochenbilanz und zur Stabilisierung der Knochendichte.



MR Dr. Thomas
Horejs



OMR DI Dr. Karl
Anton Rezac

MR Dr. Thomas Horejs,
Präsident der ÖZÄK

OMR DI Dr. Karl
Anton Rezac,
Fortbildungsreferent der
Österreichischen Zahn-
ärztekammer

ZFP-ÖZÄK

Der einfache Weg, ZFP-Punkte zu sammeln

Gemäß § 17 Zahnärztegesetz besteht eine gesetzliche Verpflichtung der Angehörigen des zahnärztlichen Berufes, sich regelmäßig fortzubilden. Das „Zahnärztliche Fortbildungsprogramm der Österreichischen Zahnärztekammer“ (ZFP-ÖZÄK) bietet Zahnärzten die Möglichkeit, ihre regelmäßige Fortbildung zu dokumentieren. Die Teilnahme am ZFP ist freiwillig und stellt eine der Möglichkeiten dar, der gesetzlichen Fortbildungsverpflichtung nachzukommen.

Zum Nachweis der erfolgreichen Absolvierung des ZFP wird von der Österreichischen Zahnärztekammer ein zahnärztliches Fortbildungsdiplom ausgestellt. Zum Erlangen dieses Diploms sind für einen Fortbildungszyklus insgesamt jeweils 120 Fortbildungspunkte erforderlich. Davon können 10 Punkte durch Literaturstudium (Printmedien, E-Learning) erworben werden.

Das ZFP-Literaturstudium ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des ZFP. Jedem Fachartikel sind Fragen nachgeordnet. Pro Artikel mit einem Umfang von mindestens drei DIN-A4-Seiten sind durch korrekte Beantwortung von sechs artikelspezifischen Fragen maximal drei Fortbildungspunkte zu erlangen.

„zahnPUNKTE“ – Diplomfortbildung mit System

In Kooperation mit der Zahnärztekammer wird dem Zahnarzt mit dem Diplomfortbildungsmagazin „zahnPUNKTE“ auf zeitsparendem Weg „State-of-the-Art“-Fortbildung geboten.

Einfach: Zuerst wird ein Fachartikel in „zahnPUNKTE“ gelesen, dann werden die richtigen Antworten angekreuzt und die Fragebögen per Post oder Fax an den MedMedia Verlag geschickt. Der Teilnehmer erhält eine Teilnahmebestätigung per Post. Nach Erhalt werden dem Teilnehmer die ZFP-Punkte auf sein Fortbildungskonto gutgeschrieben (siehe Details im folgenden Absatz).

Wie kommt der Zahnarzt zu seinem Fortbildungskonto?

Für jedes gemeldete Kammermitglied wird bei der Österreichischen Zahnärztekammer ein Fortbildungskonto geführt. Die Österreichische Zahnärztekammer erhält vom MedMedia Verlag eine Teilnehmerliste, damit die Fortbildungspunkte gutgeschrieben werden können.

Erreicht ein Teilnehmer die notwendige Punktezahl für das Fortbildungsdiplom, so wird dieses ohne weiteres Ansuchen aus- und zugestellt.

Lehrziel:

Grundlagen der Diagnose, Therapie und Prophylaxe der Osteonekrose der Kiefer

Die medikamentenassoziierte Osteonekrose der Kiefer

Grundlagen der Osteonekrose der Kiefer

Die medikamentenassoziierte Osteonekrose der Kiefer („medication-related osteonecrosis of the jaw“, MRONJ) stellt eine häufige (bis zu 10 %) und klinisch relevante Nebenwirkung der Therapie mit antiresorptiv wirkenden Pharmazeutika in der Behandlung von Osteoporose und Malignomen dar. In dieser Gruppe von Medikamenten stellen Bisphosphonate und der monoklonale Antikörper Denosumab die relevantesten Vertreter dar, jedoch können zahlreiche weitere Risikofaktoren die Entstehung der Osteonekrose der Kiefer begünstigen. Die Dosierung antiresorptiver Medikamente ist für das Risiko für die Entstehung der MRONJ von großer Bedeutung. Die Therapie der Osteoporose in niedriger Dosierung führt bei 0,1–2 % der Patienten zu einer Osteonekrose, während die hochdosierte Therapie von Metastasen bei onkologischen Patienten bei 1–20 % der Patienten zur MRONJ führt und damit als sehr häufig einzustufen ist. Auslösendes Ereignis für die klinisch manifeste Osteonekrose der Kiefer sind häufig zahnärztliche Eingriffe. Einmal aufgetreten, ist die Therapie der Osteonekrose der Kiefer meist langwierig und läuft zu Lasten der Lebensqualität der Patienten.

Die Beobachtung einer medikamenteninduzierten Knochennekrose im Kiefer bei der Gabe von Medikamenten, die ansonsten sehr wirksam den Knochenaufbau begünstigen, ist auffällig. Die genannten Substanzen wirken ausgezeichnet bei Osteoporose und osteolytischen Knochenmetastasen im Achsen- und Extremitätenskelett durch Hemmung der oste-



Priv.-Doz. DDr. Günter
Russmüller¹



Assoc.-Prof. Dr.
Christoph Steininger²

AUTOREN

¹ Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Universität Wien

² Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

oklastären Aktivität. In diesen Knochenstrukturen wirken diese Substanzen insgesamt osteoprotektiv und verursachen nicht die Bildung von Osteonekrosen. Medikamentenassoziierte Osteonekrosen treten somit ausschließlich im Knochen von Ober- und Unterkiefer auf, wobei der Unterkiefer etwa doppelt so häufig betroffen ist.

Die Gründe für die Prädisposition „Kieferknochen“ sind noch nicht gänzlich geklärt, die anatomischen und physiologischen Besonderheiten des Kieferknochens legen jedoch Rückschlüsse auf den Pathomechanismus nahe. Unabhängig vom auslösenden Ereignis nimmt die Osteonekrose im alveolären Knochen ihren Ausgang und breitet sich bei Progress im Kieferknochen *per continuitatem* aus. Durch den höheren ▶

Impressum

Herausgeber: MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien. **Verlagsleitung:** Mag. Gabriele Jerlich. **Projektleitung/Produktion:** Friederike Maierhofer. **Redaktion:** Verena Radlinger. **Lektorat:** www.onlinelektorat.at. **Layout:** Victoria Poscher. **Coverfoto:** beige stellt. **Print:** Donau Forum Druck Ges.m.b.H., 1230 Wien. **Druckauflage:** 4.200. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Entgeltliche Einschaltungen gemäß § 26 Mediengesetz fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler. Der besseren Lesbarkeit halber werden Personen- und Berufsbezeichnungen nur in einer Form verwendet. Sie sind selbstverständlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Die Fotocredits sind jeweils am Anfang eines Artikels in der Reihenfolge ihrer Abbildung angeführt. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die gesetzliche Offenlegung gemäß § 25 Mediengesetz finden Sie unter www.medmedia.at/home/impressum.

Anteil von kortikalem Knochen mit weniger Blutgefäßen hat ein geringeres Potenzial zur Regeneration und kann somit den Unterkiefer benachteiligen. Neben einer mehrfach höheren Durchblutung im Gesichtsschädel zeigt der alveoläre Knochen zudem eine etwa zehnfach höhere Umbaurate des Knochens (Remodeling). Dies könnte zu einer lokal erhöhten und hier negativen Wirkung im Sinne einer überproportionalen Osteoklastenhemmung der antiresorptiven Medikation führen. Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung der MRONJ scheint eine Infektion tiefer Knochenstrukturen zu sein. Im Gegensatz zum übrigen Skelett und dessen dicker Muskel- und Weichteilmanschette existiert im Kieferbereich nur eine dünne Mukosa und der parodontale Zahnhalteapparat als Barriere gegen die Einwanderung von Mikroben in tiefe Knochenstrukturen. Im Falle einer Zahnextraktion werden diese Barrieren aufgehoben, und es entsteht sogar eine offene Knochenwunde zur Mundhöhle. Die Rachenflora weist bereits unter physiologischen Bedingungen die höchste Diversität des Körpers in sehr hoher lokaler Keimzahl auf. Die Rachenflora schließt auch zahlreiche fakultativ-pathogene Keime ein, wie Streptokokken, die bei Gesunden mit intakten Barrieren Kommensalen sind, bei Störung der Mukosabariere jedoch lebensbedrohliche Erkrankungen hervorrufen können. Zahnextraktionen beim antiresorptiv behandelten Patienten vereinigen beide Risikokonstellationen, sodass nicht überraschend eine solche Extraktionswunde in vielen Fällen der Ausgangspunkt für die Entstehung einer MRONJ ist. Ob es zuerst zur Besiedelung des kompromittierten Knochens durch Bakterien kommt und diese Infektion in weiterer Folge zum Absterben und zur Nekrosebildung führt oder umgekehrt, ist Thema aktueller wissenschaftlicher Diskussionen. Die Beantwortung dieser Frage wird für die Optimierung von Prävention, Diagnose und Therapie der medikamentenassoziierte Osteonekrose von entscheidender Wichtigkeit sein.

Diagnosestellung bei Verdacht auf Osteonekrose der Kiefer

In den allermeisten Fällen zeigt sich die Osteonekrose der Kiefer als enoral freiliegender Knochen, der über längere Zeit beschwerdefrei und auch unbemerkt bestehen kann. Somit ist die ausführliche und regelmäßige intraorale Inspektion das wichtigste Instrument in der Früherkennung. Bei Progress einer Osteonekrose finden sich zusätzlich entzündungsassoziierter Schmerz, Schwellung, Fistelungen bis hin zu Weichteilabszessen und pathologischen Frakturen oder auch die Bildung von Sequester.

Die Diagnose einer medikamentenassoziierten Osteonekrose der Kiefer wird klinisch gestellt. Es müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- mehr als 8 Wochen freiliegender Knochen enoral
- Verabreichung von antiresorptiver Medikation in der Anamnese
- keine Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich in der Vorgeschichte

Neben diesen klinischen Parametern gibt das Orthopantomogramm (Panoramaschichtaufnahme) oft wertvolle Hinweise auf die Ausdehnung der Osteonekrose im Knochen. Eine Computertomografie (CT) oder digitale Volumentomografie (DVT) ist bei vorgeschrittenen Stadien zur besseren Abschätzung des Ausmaßes der MRONJ indiziert (**Tab. 1**).

Im Falle einer vorhergegangenen Strahlentherapie kommt als Differenzialdiagnose die sogenannte Radioosteonekrose (RONJ) in Frage. Diese zeigt ein fast identes Erscheinungsbild, tritt jedoch nur im Zusammenhang mit einer Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich auf. Weiters dürfen in der Diagnosestellung alternative Erklärungen für lokal, die orale Mukosa destruierende Prozesse wie ulzerierende Entzündungen oder lokal wachsende Malignome nicht außer Acht gelassen werden. Im Zweifel gibt eine Biopsie der dehiszenten Schleimhaut und des nekrotischen Knochens zusätzlich diagnostische Sicherheit. Der diagnostische Wert von Laboruntersuchungen zur Früherkennung oder zur Risikostratifizierung ist derzeit als eher gering einzuschätzen: Verringerte Serumwerte des CTX (C-Telopeptid des Kollagens Typ I) geben zwar Hinweise auf global reduzierten Knochenabbau, eine Korrelation zum Auftreten von Kiefernekrosen konnte bisher jedoch nicht hergestellt werden.

Risikokonstellation in der Entstehung der MRONJ

Die genauen Pathomechanismen zur Entstehung einer Osteonekrose sind bis dato noch nicht gänzlich geklärt. Das Risiko zur Erkrankung hängt jedoch von der Indikation (Osteoporose oder Malignom) und somit der Verabreichungsfrequenz, Dosis und Applikationsart der antiresorptiven Therapie ab. Bei Patienten mit maligner Grunderkrankung beträgt die mittlere Therapiedauer bis zur Osteonekrose 20 Monate, bei Osteoporose etwa 4 Jahre. Neben allgemeinmedizinischen Risikofaktoren stellen lokale Entzündungen und parodontale Erkrankungen ein relevantes Risiko dar und sind in etwa 80 % der Fälle nachweisbar. Das Vorliegen von Prothesendruckstellen verdoppelt das Risiko einer Osteonekrose, das auslösende Ereignis sind jedoch in den allermeisten Fällen Zahnextraktionen.

Bisphosphonate ähneln chemisch dem physiologischen Stoffwechselprodukt Pyrophosphat und zeigen daher eine hohe Affinität zum Hydroxylapatit des Knochenminerals. Je nach chemischer Struktur und Applikationsart ergeben sich stark unterschiedliche Wirkungsstärken. Besonders in Bereichen starker Knochenresorption durch Osteoklasten können sich die Bisphosphonate in den Knochen einlagern. Einmal von aktiven Osteoklasten aufgenommen, führen die Bisphosphonate zur Störung der Osteoklastenfunktion und zu deren Apoptose. Die Bisphosphonate werden dabei wieder lokal freigesetzt und können weiter Osteoklasten und die Knochenresorption global hemmen. Diese Beeinflussung des Knochenstoffwechsels führt bei Osteoporose zu einer positiven Knochenbilanz und zur Stabilisierung der Knochendichte. In der Therapie von Plasmozytom und osteolytischen Metastasen

maligner Tumoren wie Mamma- oder Prostatakarzinom stoppen Bisphosphonate den Progress der intraossären Prozesse. Weiters wird die Zeit zum erstmaligen Auftreten von Knochenmetastasen verlängert.

Insgesamt sind Bisphosphonate gut verträglich, sie reduzieren das Frakturrisiko bei Osteoporose signifikant und führen bei osteolytischen Prozessen zur Schmerzlinderung und deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Bei oraler Gabe sind gastrointestinale Nebenwirkungen häufig, bei intravenöser Applikation muss besonders die Nierenfunktion beachtet werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit im Knochen und der meist langen Therapie mit Bisphosphonaten kommt es zu einer Akkumulation und damit zu einem steigenden Osteonekrosenerisiko je nach Therapiedauer, Dosis und Begleitmedikation: Bei oraler oder auch einmal jährlich intravenöser Gabe von Bisphosphonaten zeigt sich bei einer Prävalenz von etwa 0,1 % ein insgesamt niedriges Risiko für die Entwicklung einer medikamentenassoziierten Osteonekrose der Kiefer. In diese Gruppe fällt meist die Therapie der Osteoporose. Dauert die orale Therapie jedoch länger als 3 Jahre oder wird simultan eine immunsuppressive Therapie verabreicht, so steigt jedoch wiederum das Osteonekrosenerisiko. Mit einer Prävalenz von etwa 2 % sind Patienten bei halbjährlicher intravenöser Gabe von Bisphosphonaten einem mittleren Risiko ausgesetzt. In onkologischer Indikation werden die Bisphosphonate monatlich intravenös verabreicht. Hier liegt bei einer Prävalenz von bis zu 20 % ein hohes Risiko für Kiefernekrosen vor.

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der die Bindung des Proteins RANKL am Rezeptor RANK kompetitiv hemmt und somit die physiologische Hemmung der Osteoklastenreifung durch Osteoprotegerin imitiert. Der Effekt von Denosumab ist die Inhibition der Differenzierung und Proliferation von Vorläuferzellen zu reifen und funktionsfähigen Osteoklasten. Die therapeutisch gewollte Folge ist ein reduzierter Knochenabbau und eine positive Knochenbilanz. Im Vergleich zu Bisphosphonaten zeigt Denosumab ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, besonders in Bezug auf die Nierenfunktion. Als häufige Nebenwirkung von Denosumab sind Schmerzen in Extremitäten, Muskeln und Gelenken zu nennen.

Eine Reduktion der Osteonekrosehäufigkeit konnte jedoch nicht erreicht werden: Sowohl bei halbjährlicher Gabe von Denosumab als Osteoporosetherapie als auch in onkologischer Indikation mit monatlicher Gabe zeigen sich zwischen Denosumab und Bisphosphonaten vergleichbare Prävalenzraten für das Auftreten von medikamentenassoziierten Osteonekrosen. Bei Patienten mit Metastasen solider Tumoren beträgt die Inzidenz 2,0 % im Vergleich zu 1,4 % bei der Verabreichung des Bisphosphonates Zoledronat.

Trotz vergleichbarer klinischer Wirkung sind die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Bisphosphonaten und Denosumab mannigfaltig: Bisphosphonate binden am Knochen und werden von den Osteoklasten aufgenommen und wirken auf die reifen Zellen von intrazellulär durch Störung des

Zytoskeletts. Bei Apoptose der Zellen wird das Bisphosphonat lokal freigesetzt, kann recycelt wiederum Wirkung aufnehmen und zeigt dadurch eine sehr lange Halbwertszeit (Monate–Jahre). Denosumab wirkt von extrazellulär, hat keine spezifische Affinität zum Knochenmineral und zeigt als Protein einen Abbau, der eine kürzere Halbwertszeit (wenige Wochen) als die von Bisphosphonaten bedingt.

Neben Bisphosphonaten und Denosumab richtet sich eine weitere Wirkstoffklasse gegen Gefäßneubildung. Der erste Vertreter diese Klasse ist **Bevacizumab**, ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der am Wachstumsfaktor „Vascular endothelial growth factor A“ (VEGF A) binden und dessen Aktivität inhibieren kann. Der Antikörper wirkt somit antiangiogenetisch und richtet sich gegen die pathologisch erhöhte Gefäßneubildung in Tumorgewebe, die eine Grundvoraussetzung für Tumorstadium darstellt. VEGF A ist bei vielen Tumorerkrankungen überexprimiert, und bei Malignomen von Lunge, Dickdarm, Ovarien, Brust oder Nieren kann die Gabe vom Bevacizumab deren Wachstum hemmen. Das Risiko einer medikamentenassoziierten Osteonekrose der Kiefer unter Monotherapie mit Bevacizumab ist gering, jedoch kann das Auftreten einer Osteonekrose bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Chemo-, Strahlen- oder Cortisontherapie begünstigt werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit zusätzlicher Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab geboten.

Der oral verabreichte Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib ist ähnlich dem Bevacizumab ein potenter Angiogenesehemmer und somit als zweiter Vertreter dieser Wirkstoffklasse zu nennen, der über die Wachstumsfaktoren VEGF und PDGF seine Wirkung entfaltet. Haupteinsatzgebiete sind gastrointestinale und renale Tumoren, und einzelne Fallberichte zeigen auch hier eine potenzielle Begünstigung für die Entstehung von Osteonekrosen durch diesen Wirkstoff.

Prophylaktische Maßnahmen gegen die MRONJ

Die Prophylaxe von medikamentenassoziierten Osteonekrosen der Kiefer ist im Vergleich zu deren Therapie einfach und wirkungsvoll. Die Umsetzung prophylaktischer Maßnahmen scheitert jedoch häufig an einem ungenügenden Informationsfluss zwischen Patient, Zahnarzt, Allgemeinmediziner und Onkologen:

Häufig sind Patienten nicht ausreichend aufgeklärt, die antiresorptive Therapie explizit anzugeben; oft wird die tägliche Medikation bekanntgegeben, die seltener verabreichte antiresorptive Therapie bei Erhebung der Medikamentenanamnese aber nicht erwähnt. Obwohl sich unter der Ärzteschaft der Kenntnisstand zur Nebenwirkung Osteonekrose deutlich gebessert hat, werden noch nicht alle Patienten vor Beginn einer antiresorptiven Therapie beim Zahnarzt vorgestellt und prophylaktische Maßnahmen eingeleitet. Vor und auch während der Therapie sollte im Sinne der optimalen Prophylaxe der interdisziplinäre Dialog zwischen den betreuenden Ärzten gepflegt werden.

Abb. 1: MRONJ Stadium I im Unterkiefer



Abb. 2: MRONJ Stadium II im Oberkiefer



Folgende allgemeine Punkte sollten in der zahnärztlichen Prophylaxe der medikamentenassoziierten Osteonekrose der Kiefer beachtet werden:

- Aufklärung über das Risiko einer medikamentenassoziierte Osteonekrose der Kiefer
- Aufklärung über die Relevanz einer guten Mundgesundheit vor und während der Therapie
- vollständiger zahnärztlicher Status inklusive Röntgen vor Therapiebeginn
- parodontologische Untersuchung und Behandlung vor Therapiebeginn
- Fertigstellung aller chirurgischen, konservierenden und prothetischen Zahnbehandlungen möglichst vor Therapiebeginn
- Unterfüttern oder Erneuerung schlecht sitzender Prothetik zur Vermeidung von Druckstellen
- Fokussanierung und Extraktion aller nicht erhaltbaren Zähne und Implantate vor Beginn der Therapie
- Kontrolle und professionelle Zahnreinigung halbjährlich während der Therapie
- allgemeinmedizinische Risikofaktoren vermeiden (Rauchen, Diabetes, Alkoholkonsum)

Ziel ist, die Notwendigkeit einer oralchirurgischen Intervention unter laufender antiresorptiven Therapie gänzlich zu

vermeiden. Aufgrund der langen Halbwertszeit der Präparate und der potenziell negativen Folgen für die Behandlung der Grunderkrankung, kann ein Ende oder eine lange Pause der antiresorptiven Therapie oft nicht in Betracht gezogen werden.

Ist unter laufender antiresorptiver Therapie ein dentoalveolärer Eingriff jedoch nicht vermeidbar, so gibt es dafür klare Richtlinien zur Risikoreduktion einer Osteonekrose:

- Eingriffe nur unter Antibiotikaprofylaxe mit Amoxicillin/Clavulansäure 1 g 1/0/1 oder Clindamycin 600 mg 1/1/1 mindestens 1 Tag vor bis 3 Tage nach Eingriff
- minimalinvasive Durchführung und geringe Knochendeckung
- Glättung von scharfen Knochenkanten im OP-Gebiet
- plastischer und spannungsfreier Wundverschluss
- postoperative Gabe antiresorptiver Medikation möglichst erst nach Abheilung enoraler Wunden

Ohne perioperative Antibiotikaprofylaxe kommt es bei hochdosierter, intravenöser Gabe von Bisphosphonaten in etwa 50 % der Fälle zur Osteonekrose, bei entsprechender Prophylaxe kann dies vermieden werden. Eine überlange Gabe von Antibiotika nach dentoalveolären Eingriffen führt jedoch zu keiner weiteren Senkung des Osteonekrosrisikos.

Behandlung der MRONJ

Die internationalen Leitlinien für die Therapie der MRONJ unterscheiden sich deutlich in der empfohlenen Strategie ihrer Behandlung. Die leitlinienkonforme Therapie basiert im angloamerikanischen Raum primär auf der Gabe von Antibiotika über 1–2 Wochen und antibakteriellen Mundspülungen. Die Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für MKG-Chirurgie (AAOMS) empfehlen ein vorwiegend konservatives, nichtchirurgisches Vorgehen. Die Heilungsraten bei diesem Vorgehen (blande Abheilung der enoralen Mukosa) liegen bei 23 %.

Alternative Empfehlungen zur Therapie der medikamentenassoziierten Osteonekrose der Kiefer stellen eine frühzeitige und ausgedehnte chirurgische Intervention in den Vordergrund: Nach kurzer und hochdosiert intravenöser Vorbehandlung mit Antibiotika wird in Allgemeinnarkose der nekrotische Knochen chirurgisch entfernt, und die Wundränder werden primär und spannungsfrei verschlossen. Unter diesem Therapieregime werden Heilungsraten von bis zu 90 % angegeben, doch sind diese oft durch sehr ausgedehnte Knochenresektionen mit massiver postoperativer Einschränkung der Lebensqualität vergesellschaftet. Weiters gilt es zu bedenken, dass ein relevanter Anteil an onkologischen Patienten mit diagnostizierter medikamentenassoziierte Osteonekrose der Kiefer ein sehr hohes Narkoserisiko hat, das heißt, dass ihnen Narkosen nur unter lebensbedrohlichen Umständen zuzumuten sind.

Wir haben an unserer Institution einen neuen Standard in der Therapie der MRONJ etabliert, der auf einer Kombination aus konservativ-chirurgischem Vorgehen und langfristiger antimikrobieller Therapie basiert. Dieses Therapie-

schema besteht aus drei Armen, deren gemeinsame Basis eine zweimonatige, konservative Vorbehandlung mit Antibiotika und antiseptischen Mundspüllösungen erhalten. Kommt es zu einer Größen- und Stadienregredienz der Erkrankung innerhalb dieser zwei Monate, wird die konservative Therapie mit Antibiotika und antiseptischen Mundspüllösungen fortgeführt. Dabei wird das Antibiotikum, das initial meistens aus einem Aminopenicillin in Kombination mit einem Beta-Laktamasehemmer besteht, auf das im Individualfall meistens besser verträgliche Phenoxymethylpenicillin umgestellt. Antiseptische Mundspüllösungen werden weiterhin verabreicht. Die Basis für die langfristige antimikrobielle Therapie ist die Erkenntnis, dass in fast allen MRONJ-Fällen eine begleitende tiefe Knocheninfektion mit *Actinomyces spp.* stattfindet. Eine Actinomykose ist eine bakterielle Infektion, die gut auf Penicilline anspricht, aber sehr lange Therapiezeiten über bis zu 6 Monaten erfordert. Bleibt das Osteonekroseareal idem oder ist progredient, wird die antibiotische Therapie mit einem chirurgischen Eingriff ergänzt. Je nach Ausdehnung der Osteonekrose und Allgemeinzustand des Patienten findet ein invasiv-chirurgischer oder ein minimalinvasiv-chirurgischer Eingriff mit dem Ziel der Entfernung des nekrotischen Knochens sowie – im Falle invasiv-chirurgischer Eingriffe – dem spannungsfreien Wundverschluss statt. Wenn aufgrund des Größenzustandes des Osteonekroseareals sinnvoll, wird zunächst die minimalinvasive Variante bevorzugt. Zeigt sich folglich keine Abheilung oder Regredienz der Osteonekrose, kommt die invasive Chirurgie zum Tragen.

Die invasiv-chirurgischen Eingriffe finden in Intubationsnarkose statt. Unter Narkose werden ausgedehntere Dekortikationen und Deckungen durchgeführt sowie – wenn auch selten – resektive chirurgische Eingriffe wie Segmentresektionen. Die minimalinvasiv-chirurgischen Eingriffe finden in Lokalanästhesie statt. So können oberflächliche Debridements und Sequesterentfernungen durchgeführt werden.

Während die Heilungsraten der einzelnen Therapiearme mit der Literatur vergleichbare Ergebnisse erzielen, zeigt das

Tab. 1: Stadieneinteilung der MRONJ

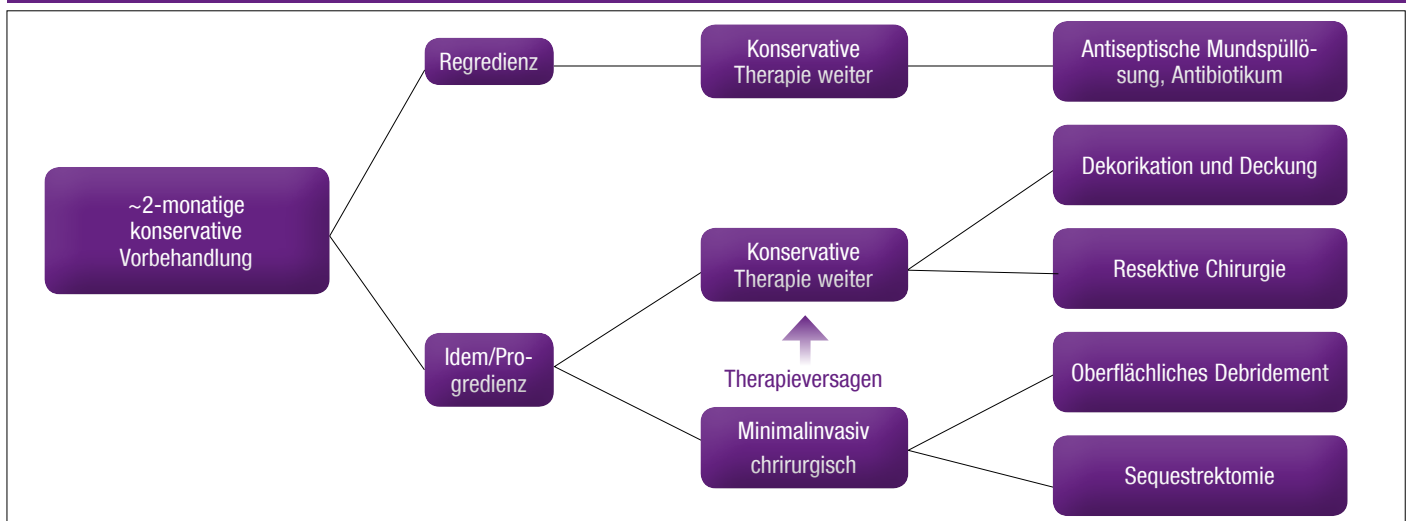
Stadium	Klinik
0	radiologische Auffälligkeiten: Sklerose der Lamina dura mit vergrößertem Periodontalspalt, keine entsprechende klinische Symptomatik
1	exponierter Knochen ± Infektion, ohne Schmerzen
2	exponierter Knochen bereits sekundär infiziert: Weichteilschwellung mit Schmerzen und Taubheitsgefühl, sonderbarer Knochen durch Fistelgänge
3	chronische Entzündung mit extraoraler Fistel, mit Frakturen, einer Mund-Antrum-Verbindung, chronischen Schmerzen, Störungen der Kaufunktionen

Tab. 2: Wirkstoffe und Handelsnamen relevanter Arzneimittelspezialitäten

Bisphosphonate	
orale Applikation	intravenöse Anwendung
Aledronat (Fosamax®)	Zoledronat (Zometa®)
Risedronat (Actonel®)	Zoledronat (Aclasta®)
Ibandronat (Bonviva®)	Ibandronat (Bondronat®)
Tiludronat (Skelid®)	Pamidronat (Aredia®)
Clodronat (Ostac®)	Ibandronat (Bonviva®)
Etidronat (Didronel®)	
Antikörper	
Denosumab (Prolia®, Xgeva®)	
Bevacizumab (Avastin®)	
Tyrosinkinase-Inhibitor	
Sunitinib (Sutent®)	

hier vorgestellte konservativ-chirurgische Behandlungskonzept eine kumulative 3-Jahres-Heilungsrate von etwa 90 %.

Abb. 3: konservativ-chirurgisches Behandlungskonzept der MRONJ



Drug Holiday

Für einen positiven Effekt des Unterbrechens der antiresorptiven Therapie bei Zahnextraktionen oder vor anderen Eingriffen gibt es derzeit keine wissenschaftliche Grundlage. Von den Fachgesellschaften wird bei Hochrisikopatienten eine Therapiepause von 2 Monaten vor dem geplanten Eingriff sowie das Fortführen erst nach abgeschlossener Wundheilung empfohlen. Bei Patienten unter intravenöser BP-Therapie sollten die präventiven Maßnahmen bereits vor Behandlungsbeginn erfolgt sein. Die im Vergleich zu BP relativ kurze Halbwertszeit von Denosumab

kann zur Risikominimierung genutzt werden. Nach 6 Monaten ist Denosumab vom Körper ausgeschieden. Dies gilt auch für die nicht im Knochen akkumulierenden Medikamente Bevacizumab und Sunitinib. Die sehr lange Halbwertszeit von Bisphosphonaten stellt den positiven Effekt dieser Empfehlungen grundsätzlich in Frage. Zusätzlich muss der generelle positive Effekt der antiresorptiven Therapie berücksichtigt werden, dem die Komplikation einer MRONJ gegenübersteht. Wir empfehlen daher eine sorgfältige Güterabwägung, die mit der Effektivität der begleitenden antimikrobiellen Therapie Richtung Fortführung der Therapie verschoben wurde. ■

Literatur:

- Epstein MS, Ephros HD, Epstein JB, Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116:e437–442
- Fliefel R, Troltsch M, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, Otto S, 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; 44:568–585
- Franco-Pretto E, Pacheco M, Moreno A, Messa O, Gnecco J, Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118:408–417
- Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, Stack BC Jr., Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. *Int J Dent* 2014;452737
- Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M, Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 2015; 94:534–539
- Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P, 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; 49:2156–2162
- Otto S, Marx RE, Troltsch M, Ristow O, Ziebart T, Al-Nawas B, Groetz KA, Ehrenfeld M, Mercadante V, Porter S, Bedogni A, Campisi G, Fusco V, Dayisoylu E, Fliefel R, Herlofson BB, Pautke C, Kwon TG, Fedele S, Comments on “diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus”. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1113–1115
- Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiodt M, Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018; 69:177–187
- Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E, Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20:137–145
- Russmueller G, Seemann R, Weiss K, Stadler V, Speiss M, Perisanidis C, Fuereider T, Willinger B, Sulzbacher I, Steininger C, The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp. infection. *Sci Rep* 2016; 6:31604
- Schwartz HC, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update and CTX. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73:377

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER:

Österreichische Zahnärztekammer

LECTURE BOARD:

Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann,
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien
Prof. Rudolf Seemann, Wien

die FRAGEN

Die medikamentenassoziierte Osteonekrose der Kiefer

3 ZFP-PUNKTE

Gültigkeit des Fragebogens: Dezember 2021

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Multiple-Choice-Fragen. Für den Erwerb von **3 ZFP-Punkten** müssen **4 von 6 Fragen** korrekt beantwortet sein. Eine Frage gilt als **richtig** beantwortet, wenn **alle** möglichen richtigen Antwortoptionen angekreuzt sind. Die erlangten Punkte werden direkt Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

So kommen Sie zu Ihren Punkten:

- **Online:** www.diepunkteon.at/osteonekrose oder www.meindfp.at – dort haben Sie auch die Möglichkeit, die Teilnahmebestätigung herunterzuladen.
- **Post:** Mag. (FH) Nicole Kaeßmayer, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien
- **Fax:** +43/1/522 52 70

Bitte geben Sie Ihre E-Mail-Adresse an, um im Falle eines nicht bestandenen Kurses benachrichtigt zu werden.

				1			
--	--	--	--	---	--	--	--

Geburtsdatum

--	--	--	--	--	--

Arzt-ID

Name

Telefon oder E-Mail

Ordinationsstempel

1. Welche der angeführten Kriterien müssen zur Diagnosestellung einer bisphosphonatassoziierten Osteonekrose der Kiefer (BON) erfüllt werden? (3 richtige Antworten)

- A) positive Anamnese für antiresorptive Therapie
- B) exponierter nekrotischer Knochen für länger als 8 Wochen
- C) positive Anamnese für Osteoporose
- C) positive Anamnese für Rauchen
- E) negative Anamnese für Strahlentherapie

2. Die Zahl der Patienten unter Therapie mit Bisphosphonaten steigt stetig. Die Kenntnis der angewendeten Präparate ist daher für die zahnärztliche Praxis wichtig. Welche der genannten Arzneimittel-spezialitäten (Handelsnamen) sind Bisphosphonatpräparate? (3 richtige Antworten)

- A) Zometa®
- B) Fosamax®
- C) Protelos®
- C) BONVIVA®
- E) Forsteo®

3. Der monoklonale Antikörper Denosumab stellt eine Alternative zu Bisphosphonaten dar. Was sind die Effekte von Denosumab auf Zellebene (1 richtige Antwort)

- A) Hemmung der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase
- B) Steigerung der Apoptose reifer Osteoklasten
- C) Hemmung der Osteoklastogenese

4. In welchen Indikationen werden antiresorptiv wirkende Arzneimittel eingesetzt? (3 richtige Antworten)

- A) Osteoporose
- B) Knochenmetastasen
- C) Glaukom
- C) multiples Myelom
- E) Niereninsuffizienz

5. Welche prophylaktischen Maßnahmen sind im Rahmen von dentoalveolären Eingriffen unter laufender antiresorptiver Therapie durchzuführen? (2 richtige Antworten)

- A) Eingriffe nur unter Antibiotikaphylaxe
- B) invasive Durchführung und großzügige Knochendenudierung
- C) Glättung von scharfen Knochenkanten im OP-Gebiet vermeiden
- C) plastischer und spannungsfreier Wundverschluss
- E) rasche postoperative Gabe der antiresorptiven Medikation

6. Welche therapeutischen Optionen ergeben sich für den Fall einer manifesten Osteonekrose der Kiefer? (3 richtige Antworten)

- A) konservativ-antiinfektiologische Therapie
- B. minimalinvasiv-chirurgische Therapie
- C) konventionelle Strahlentherapie
- C) invasiv-chirurgische Therapie
- E) intensivierte antiresorptive Therapie