

MKG-Chirurg  
<https://doi.org/10.1007/s12285-021-00347-w>  
Angenommen: 3. Dezember 2021

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

**Wissenschaftliche Leitung**  
Felix Blake, Bad Oldesloe  
Reinhard Bschorer, Schwerin



# CME

## Zertifizierte Fortbildung

# Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen – ein Update

Sven Otto<sup>1</sup> · Oliver Ristow<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

### Zusammenfassung

Noch immer stellt die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose sowohl Patienten als auch Behandler vor große Herausforderungen, da therapeutische Maßnahmen immer patientenspezifisch im Gesamtkontext der Grunderkrankungen abgewogen werden müssen. Jedoch wurden in den fast 20 Jahren nach der Erstbeschreibung eines Zusammenhangs zwischen der Einnahme von antiresorptiven Medikamenten und der Entstehung von Kiefernekrosen hinsichtlich der Wahrnehmung, Vorbeugung und Therapie dieser Erkrankung deutliche Fortschritte gemacht. Obwohl eine multifaktorielle Pathogenese sehr wahrscheinlich ist, mehren sich in der Literatur Hinweise darauf, dass Weichgewebe- und dentogene Infektionen im Mundbereich eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Erkrankung spielen. Dadurch erhalten vorbeugende Maßnahmen sowie die frühzeitige Diagnose und Behandlung einen immer höheren Stellenwert. Von besonderer Bedeutung ist daher ein guter interdisziplinärer Austausch aller beteiligten Fachdisziplinen.

### Schlüsselwörter

Medikamentennebenwirkungen · Leitlinie · Vorbeugung · Frühe Diagnose · Interdisziplinäre Kommunikation

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

### Lernziele

**Nach Lektüre dieses Beitrags ...**

- können Sie das klinische Bild einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (ARONJ) beschreiben und erkennen.
- kennen Sie den wahrscheinlich auslösenden Faktor in der multifaktoriellen Pathogenesekaskade.
- sind Sie in der Lage, Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine ARONJ zu identifizieren.
- kennen Sie die beiden Zeitfenster der Vorbeugung und die entsprechenden Maßnahmen, um das Risiko, an einer ARONJ zu erkranken, zu verringern.
- können Sie die aktuellen Therapieoptionen für den individuellen Patientenfall ableiten.

## Einleitung

Die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose („antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw“, ARONJ), ein zunächst als seltene Nebenwirkung beschriebenes Phänomen, zeigt sich heute als eine sich ausweitende Erkrankung, die die **Lebensqualität** der betroffenen Patienten maßgeblich beeinflusst. Bei einer verspäteten Diagnose oder Behandlung kann sie einen komplikationsträchtigen und behandlungsintensiven Verlauf nehmen. So besteht bei Betroffenen insbesondere die Gefahr eines großvolumigen Verlustes von Kieferabschnitten [1]. Daher erlangen vorbeugende Maßnahmen, die Früherkennung und die frühzeitige adäquate Therapie einen immer höheren Stellenwert. Von besonderer Bedeutung ist demzufolge ein guter **interdisziplinärer Austausch** zwischen den involvierten Fachdisziplinen, um patientenspezifische, dem individuellen Risikoprofil angepasste Vorbeugungs- und Therapiestrategien zu entwickeln.

Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, in Anlehnung an die S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen“, AWMF-Register-Nr. 007-091 [2], und die S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“, AWMF-Register-Nr. 083-026 [3], neben einer Darstellung der Pathogenese und vorbeugender Maßnahmen die therapeutischen und rehabilitativen Strategien zu beleuchten und Ausblicke auf mögliche relevante wissenschaftliche Themenkomplexe der Zukunft zu geben.

## Hintergrund

Die medikamentöse Behandlung von Erkrankungen des Skelettsystems wie der Osteoporose, der Hyperkalzämie, der knöchernen Metastasierung solider Tumoren und des multiplen Myeloms erfordert sehr häufig den Einsatz von Substanzen, die den **Knochenumsatz** hemmen, den sog. Antiresorptiva. Verschiedene Medikamente sind bei der Kontrolle des Knochenumbaus wirksam, am häufigsten werden jedoch **Bisphosphonate** und Denosumab eingesetzt [4].

Ungeachtet des grundsätzlich unterschiedlichen Wirkmechanismus haben diese beiden Wirkstoffgruppen ein gemeinsames Wirkprinzip: die Hemmung der durch **Osteoklasten** vermittelten Knochenresorption mit dem Ziel einer positiven Gewebebilanz im Knochen. Hierfür binden die Bisphosphonate direkt am Knochen, um dort die Osteoklasten zu hemmen. Ihre **Halbwertszeit** (je nach Medikament) kann Jahre betragen und ist unkalkulierbar lang. Im Gegensatz dazu greift der monoklonale Antikörper **Denosumab** gezielt an den Rezeptoren der Knochenzellen in das Gleichgewichtssystem zwischen Osteoblasten und Osteoklasten ein und mindert auf diese Weise die Bildung und Ausreifung der Osteoklasten. Die Halbwertszeit von Denosumab ist mit ca. 1 Monat deutlich kürzer [1].

Bei Patienten mit Osteoporose bewirkt die antiresorptive Therapie eine signifikante Verminderung des Knochenabbaus, von Schmerzen und pathologischen Frakturen, wodurch die Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessert wird [5].

Auch im Bereich der **Tumorthherapie** haben die antiresorptiven Medikamente einen hohen Stellenwert. Sie werden sowohl

## Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw—an update

Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw still poses major challenges for both patients and practitioners, as therapeutic measures must always be weighed up on a patient-specific basis in the overall context of the underlying diseases. However, in the almost 20 years since the first description of a relationship between the use of antiresorptive drugs and development of osteonecrosis of the jaw, significant progress has been made with regard to the perception, prevention, and treatment of this disease. Although a multifactorial pathogenesis is very likely, there is increasing evidence in the literature that soft tissue and odontogenic infections in the jaw region could play a key role in development of the disease. As a result, preventive measures, early diagnosis, and treatment are becoming increasingly important. Therefore, a good interdisciplinary exchange between all involved disciplines is of particular importance.

### Keywords

Drug side effects · Guideline · Preventive care · Early diagnosis · Interdisciplinary communication

zur Vorbeugung als auch in der Therapie bei Patienten mit multiplen Myelom und soliden Tumoren mit Knochenmetastasierung (am häufigsten Mamma- und Prostatakarzinomen) eingesetzt. In diesen Indikationsgebieten konnte für die antiresorptiven Medikamente eine Verminderung der Häufigkeit unerwünschter skeletaler Ereignisse (insbesondere pathologischer Frakturen), der malignen Hyperkalzämie, Hemmung des Metastasenwachstums, eine Schmerzreduktion und unter bestimmten Umständen sogar ein lebensverlängernder Effekt belegt werden [6].

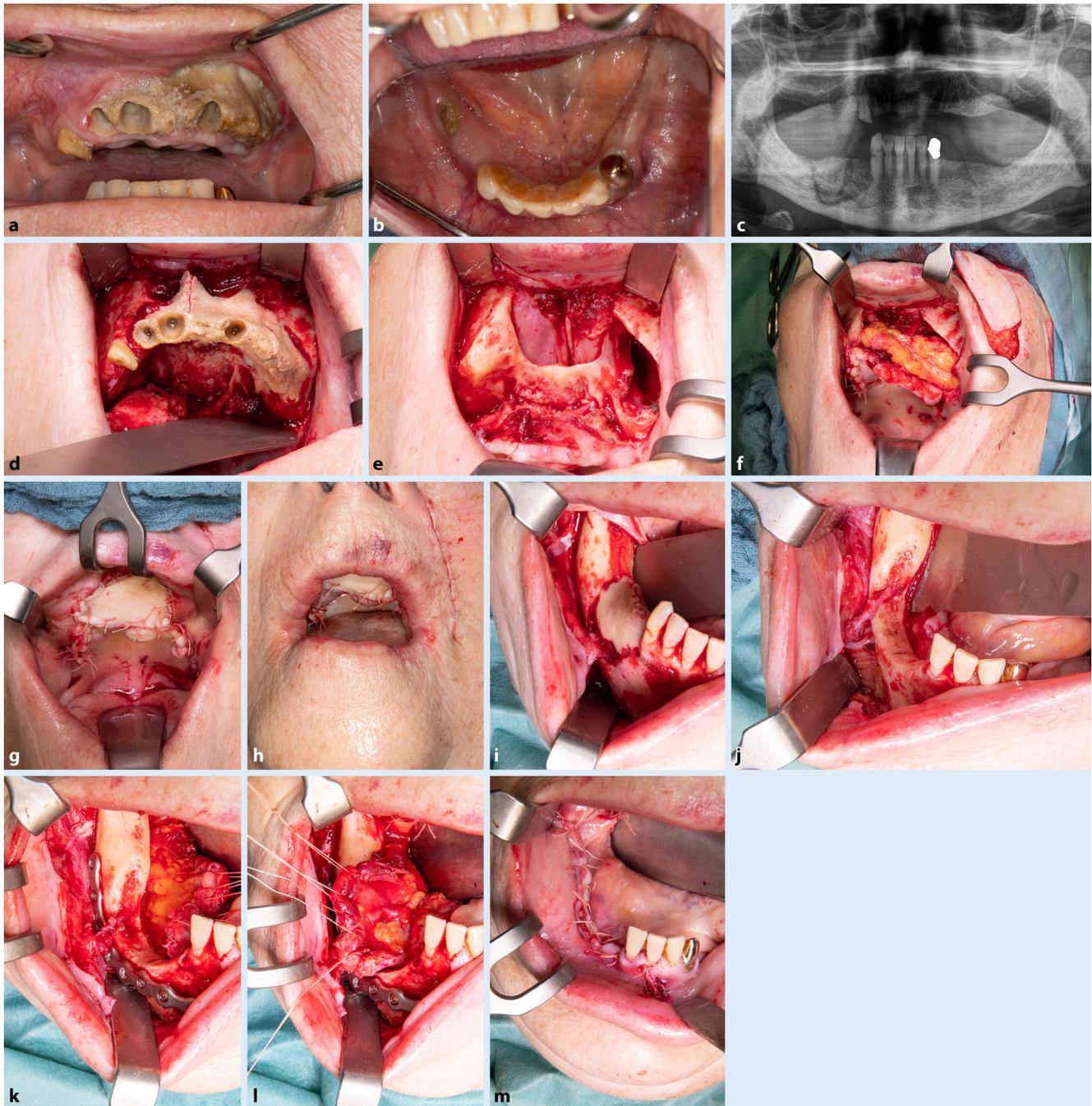
### ► Merke

**Das Indikationsspektrum der antiresorptiven Therapie erweitert sich. Durch eine verbesserte onkologische Therapie mit längeren Überlebenszeiten und einer generell längeren Lebenserwartung werden voraussichtlich zukünftig sowohl die Anzahl an Patienten, die antiresorptiv behandelt werden, als auch die antiresorptive Behandlungsdauer weiter steigen.**

Grundsätzlich werden diese antiresorptiv wirksamen Medikamente gut vertragen und ihre Anwendung gilt als nebenwirkungsarm. Jedoch haben sich zunächst die Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen seit den ersten gemeldeten Fällen im Jahr 2001 und den ersten Publikationen im Jahr 2003 zu einem ernsthaften klinischen Problem entwickelt. In der letzten Dekade wurde auch zunehmend über Fälle von Kiefernekrosen unter Denosumabtherapie berichtet. Dieser Umstand hat zu einer Veränderung der Definition und Nomenklatur sowie zur Bezeichnung „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose“ geführt [2].

Noch weiter gefasst ist der Begriff „Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose“ („medication-related osteonecrosis of the jaw“) im angloamerikanischen Sprachgebrauch, der weitere Medikamente, dabei insbesondere die Gruppe der Angiogenesehemmer (häufiger Vertreter: Bevacizumab), Tyrosinkinaseinhibitoren (häufiger Vertreter: Sunitinib) und andere monoklonale Antikörper (häufiger Vertreter: Trastuzumab) berücksichtigt [7]. Auch für diese supportive onkologische Medikamentengruppe wurden ungewöhnliche entzündliche Zustände sowie Nekrosen im Kieferbereich in kleinen

In **Abb. 1** wird das klinische Bild einer 69-jährigen Patientin mit ossär metastasiertem Mammakarzinom und einer ARONJ im Ober- und Unterkiefer dargestellt.



**Abb. 1** ▲ 69-jährige Patientin mit ossär metastasiertem Mammakarzinom und Antiresorptiva-assoziiierter Kiefernekrose im Ober- und Unterkiefer. Klinisches Bild **a** Oberkiefer und **b** Unterkiefer. **c** Panoramaschichtaufnahme. **d** Intraoperative Darstellung der Nekrose im Oberkiefer nach subperiostaler Präparation und **e** nach vollständiger Entfernung der Nekrose mit Darstellung des Nasenschlauches und Eröffnung der Kieferhöhle links. **f** Zum mehrschichtigen, speicheldichten Wundverschluss im Oberkiefer wird zusätzlich zum Mukoperiostlappen und Bichat-Fettkörper ein gestielter Nasolabiallappen präpariert. **g** Intraoraler und **h** extraoraler mehrschichtiger Wundverschluss. **i** Intraoperative Darstellung der Nekrose im Unterkiefer nach subperiostaler Präparation und **j** nach Nervenlateralisation und vollständiger Entfernung der Nekrose. **k**, **l** Gestielter M.-mylohyoideus-Lappen und **m** Mukoperiostlappen für den mehrschichtigen Wundverschluss

Bei Erstvorstellung bestand anamnestisch eine Denosumabtherapie seit 3 Jahren (subkutan 120 mg alle 4 Wochen). Vor ca. 12 Monaten erfolgte eine Zahnextraktion ohne Einhaltung von präventiven Kautelen im Ober- und Unterkiefer. Durch antibiotische und lokal antiinfektiöse Therapie (Chlorhexidinspülungen/-gel) konnte die initiale Superinfektion und die damit verbundenen Schmerzen der Patientin schnell beherrscht werden. Allgemein- und onkologischer Zustand der Patientin waren stabil; internistische Zielvorgabe war jedoch eine schnelle Wiederaufnahme sämtlicher onkologischer Therapien. Der Wunsch der Patientin war eine rasche dentale Rehabilitation, um keine Lebensqualität zu verlieren. Anhand des klinischen Bildes (**1a, b**) und nach bildgebender Diagnostik (**1c**) wurde die Indikation zur Operation gestellt. Typisch: Der klinisch freiliegende Knochen korreliert nicht mit dem wahren Ausmaß der Nekrose. Nach subperiostaler Präparation erfolgte die vollständige Entfernung der Nekrose im Oberkiefer mit Eröffnung der Kieferhöhle (**1d, e**). Zum mehrschichtigen, speicheldichten Wundverschluss im Oberkiefer sind bei ausgedehntem Weichgewebeerlust der Mukoperiostlappen und Bichat-Fettkörper nicht ausreichend, daher wurde zusätzlich ein gestielter Nasolabiallappen präpariert (**1f**). Nach mehrschichtigem intra- und extraoralen Wundverschluss (**1g, h**) erfolgte die subperiostale Präparation, Nervenlateralisation und vollständige Entfernung der Nekrose im Unterkiefer (**1i, j**). Typisch: Die sich bildgebend darstellenden hypersklerotischen Areale waren nicht mit dem eigentlichen Ausmaß der Nekrose gleichzusetzen. Nach protektiver Stabilisierung mit einer Osteosyntheseplatte wurde die Wunde abschließend mit einem gestielten M.-mylohyoideus- und Mukoperiostlappen mehrschichtig verschlossen (**1k-m**).

Fallserien beschrieben. Nekrosen, die allein auf „nichtantiresorptive Stoffgruppen“ zurückgeführt werden können, sind jedoch sehr viel seltener und die Daten noch wenig belastbar. Allerdings zeigen immer mehr Daten, dass die Kombination verschiedenster Antikörper mit antiresorptiven Medikamenten eine **erhöhte Risikokonstellation** mit sich bringen kann. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen“ [2] konzentriert sich daher bewusst isoliert auf die Patientengruppe unter antiresorptiver Therapie, da für diese die verfügbare Datenlage günstiger ist.

#### ► Merke

**Kiefernekrosen entstehen am häufigsten nach antiresorptiver Therapie. Durch „nichtantiresorptive Stoffgruppen“ ausgelöste Kiefernekrosen sind sehr viel seltener, jedoch kann es zu einer erhöhten Risikokonstellation in der Kombinationstherapie mit anderen Antikörpern kommen.**

### Definition und Klassifikation

Die Konsensuspapiere der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) haben maßgeblich zu einer weltweit verbreiteten Definition und Klassifikation der ARONJ beigetragen. Sie wurden anfangs von den meisten Fachgesellschaften als Standard übernommen, sind aber in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher Diskussionen gerückt.

Nach der aktuellen Version der AAOMS ist die Falldefinition für eine ARONJ wie folgt: a) exponierter oder sondierbarer nekrotischer Knochen (über mehr als 8 Wochen) bei b) aktueller oder früherer Einnahme von antiresorptiven Medikamenten und c) gleichzei-

tiger Abwesenheit einer Bestrahlung oder einer offensichtlichen Metastasierung im Kopf-Hals-Bereich [8].

Klinisches Leitsymptom ist somit nach wie vor **freiliegender Knochen**. Dieser wird auch dann als exponiert gewertet, wenn er über einen kleinen Schleimhautdefekt sondierbar ist. Weitere klassische Symptome können Zahnlockerungen, Infektionszeichen (Schwellungen, Rötungen bis zur putriden Exsudation oder Abszedierung) sowie ein **Foetor ex ore** sein. Wichtig ist aber für die klinische und wissenschaftliche Betrachtung, dass der Schmerz nicht als Leitsymptom zu werten ist, sondern meist mit einer einhergehenden **Superinfektion** korreliert [2].

Die abgeleitete AAOMS-Klassifikation (Tab. 1) beinhaltet eine unspezifische „Risikokategorie“ (alle Patienten, die gegenwärtig oder in der Vergangenheit antiresorptiven Medikamenten ausgesetzt sind bzw. waren) sowie eine Stadieneinteilung von 0 bis 3 [8]. Während die Stadien 1 bis 3 sondierbaren und/oder exponierten Knochen in der Mundhöhle aufweisen müssen, bezieht sich das Stadium 0 auf Patienten mit unspezifischen Symptomen (z. B. Schmerzen und neurosensorische Veränderungen) und/oder röntgenologisch auffälligem Befund, ohne dass Knochen sondierbar oder exponiert sein muss. Jedoch erfüllt damit das Stadium 0 nicht die durch die AAOMS vorgegebene und oben beschriebene Falldefinition einer ARONJ und ist in sich widersprüchlich [9].

Zunehmend berichten jedoch klinische Studien von frühen nekrotischen Läsionen (entsprechend einem AAOMS-Stadium 0), bei denen es noch keinen freiliegenden Knochen gibt, histologisch aber nekrotischer Knochen nachgewiesen werden konnte, nachdem die Patienten bei Symptomen und/oder radiologischem Verdacht operiert worden waren [10, 11]. Daraus schließen immer mehr Arbeitsgruppen, dass die **Bildgebung** unterstützend zur Klinik in Zukunft eine entscheidende Rolle in der Diagnose und Klassifikation der ARONJ übernehmen könnte [12]. Wie aktuelle Reviews zeigen, liegt das Problem jedoch darin, dass es bis heute nur wenig Daten gibt, die evidenzbasierte radiologische, pathognomonische Merkmale oder Befundkonstellationen definieren, die eine sichere Diagnose v. a. früher Läsionen einer ARONJ zulassen [13, 14]. Daraus entstehen zwei Herausforderungen für den Behandler, aber auch für die Wissenschaft in der Zukunft:

1. Abgrenzung früher nekrotischer Läsionen zu den dentalen Differenzialdiagnosen, wie z. B. periapikalen Infektionen und Parodontitiden
2. Abgrenzung zu radiologischen Merkmalen, die nicht aufgrund früher nekrotischer Veränderungen, sondern aufgrund der antiresorptiven Therapie an sich entstehen und damit ohne pathologischen Wert sein könnten

Längerfristig muss es das Hauptziel sein, falsch-positive Diagnosen zu minimieren, um den Patienten unnötige Therapien mit dentalem und knöchernem Verlust zu ersparen. Auf der anderen Seite sollten nekrotische Veränderungen so früh wie möglich erkannt werden, um den stillen Progress der Erkrankung zu verhindern und diese zeitnah adäquat zu therapieren.

Tab. 1 Klassifikation nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)	
Stadien	
„Risikokategorie“	Patienten unter/nach antiresorptiver Therapie ohne Symptome, ohne Anhalt für eine Nekrose
Stadium 0	Kein sondierbarer/freiliegender Knochen, aber Symptomatik und/oder radiologische Zeichen
Stadium 1	Sondierbarer/freiliegender Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion
Stadium 2	Sondierbarer/freiliegender Knochen bei symptomatischen Patienten mit Anzeichen einer Infektion
Stadium 3	Sondierbarer/freiliegender Knochen bei symptomatischen Patienten mit Anzeichen einer Infektion und einem oder mehreren der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exponierter nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Regionen (z. B. Kieferhöhle, Jochbein und Unterkieferbasis) ausbreitet</li> <li>– Pathologische Frakturen</li> <li>– Extraorale Fisteln</li> <li>– Mund-Antrum-Verbindungen</li> </ul>

### ► Merke

Symptome und/oder radiologische Zeichen bei nicht freiliegendem Knochen müssen differenzialdiagnostisch abgeklärt werden, um eine dentale Pathologie unter antiresorptiver Therapie von einer frühen Nekrose zu unterscheiden.

Ein weiterer Kritikpunkt an der Stadieneinteilung bezieht sich auf die von der AAOMS abgeleiteten Therapieempfehlungen [8]. Klassifikationen sollten die Schwere bzw. das Ausmaß einer Erkrankung abbilden, daraus abgeleitet evidenzbasierte Therapieempfehlungen geben und Informationen über die Prognose einer Erkrankung ermöglichen [15]. Bezüglich der Therapieempfehlungen der AAOMS stellt sich das Problem, dass frühe Stadien keine therapeutische Konsequenz haben und gemäß AAOMS-Empfehlung zunächst eine symptomatische Behandlung nach sich ziehen. Der Übergang zwischen dem frühen und mittleren Stadium ist hingegen klinisch fließend und kann mithilfe forcierter antibiotischer Therapie und topischer antibakterieller Behandlung beeinflusst werden [16]. Dadurch besteht das Risiko der **asymptomatischen Progredienz** der Ausdehnung des nekrotischen Knochens. Erst in den fortgeschrittenen Stadien sieht die AAOMS ein operatives Vorgehen vor, das dann, wie die Literatur der letzten Jahre zeigt, meist ausgedehnte Eingriffe erfordert und mit einer ungünstigeren Prognose einhergeht. Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt ist, dass weder die Lokalisation noch die Größe einer Kiefernekrose Berücksichtigung im Staging (und der daraus gefolgerten therapeutischen Konsequenz) finden und dass diese Einteilung größtenteils auf der klinischen Untersuchung basiert. So werden aktuell radiologische Untersuchungen nicht zur Stadieneinteilung herangezogen. Dies führt zwangsläufig dazu, dass mit der klinischen Untersuchung die wahre Ausdehnung der ARONJ nicht erfasst werden kann und in einem Großteil der Fälle unterschätzt wird [15]. Denn das, was von der Nekrose zu sehen ist – der **schleimhäutige Defekt** mit exponiertem Knochenanteil –, ist häufig nur die „Spitze des Eisbergs“. Da aber das Ausmaß der Nekrose nicht nur Einfluss auf die therapeutische Planung, sondern auch auf den therapeutischen Erfolg und damit die Prognose nimmt, kann die Bildgebung bei der Klassifikation der Erkrankung nicht unberücksichtigt bleiben. Auch wenn es bis heute keine Bildmodalität gibt, die die Grenzen zwischen Nekrose und gesundem Knochen eindeutig definiert, helfen die spezifischen und unspezifischen Zeichen, die Größenausdehnung abzuschätzen. Zusätzlich hilft die Bildge-

bung differenzialdiagnostisch beim wichtigen Ausschluss eines **malignen Geschehens** im Sinne einer Metastasierung oder einer Manifestation der Grunderkrankung.

### ► Merke

Der schleimhäutige Defekt ist meist nur die „Spitze des Eisbergs“. Eine Bildgebung ist zur besseren Therapieplanung unumgänglich.

## Pathogenese

Das Verständnis der Pathogenese Antiresorptiva-assoziiierter Kiefernekrosen stellt eine Grundvoraussetzung für die Etablierung adäquater Vorbeugungs- und Therapiestrategien dar. Anfangs wurden zahlreiche verschiedene Theorien postuliert [17], die im Wesentlichen eine zu starke Unterdrückung des **Knochenstoffwechsels** und der Knochenremodellierung, eine direkte Weichgewebetoxizität bzw. antiangiogenetische Effekte [18, 19] antiresorptiver Medikamente thematisierten. Zudem wurde über eine spezifische Infektion mit **Aktinomyzeten** spekuliert [20].

Eine ausgeprägte Unterdrückung des Knochenstoffwechsels sowie **antiangiogenetische Effekte** spielen vermutlich bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle. Die ausgeprägte Hemmung der Remodellierung ist dabei klinisch gut belegt und entspricht auch dem gewünschten therapeutischen Effekt. Die antiangiogenetischen Eigenschaften sind in vitro bei bestimmten Konzentrationen ebenfalls gut belegt [18, 19], allerdings ist nicht abschließend gesichert, ob und unter welchen Umständen diese Konzentrationen auch in vivo auftreten. Da die antiresorptiven und antiangiogenetischen Effekte allerdings nicht nur im Kieferknochen auftreten, sondern auch in allen anderen Knochen des menschlichen Körpers, können sie keine alleinige Erklärung für die bevorzugte Lokalisation Antiresorptiva-assoziiierter Nekrosen im Kieferknochen sein. Das Postulat einer spezifischen Infektion mit Aktinomyzeten [20] beruhte auf einer häufigen Präsenz dieser Mikroorganismen in histologischen und mikrobiellen Untersuchungen. Allerdings handelt es sich hierbei um eine regelmäßig z. B. auch bei Osteoradionekrosen und sonstigen intraoralen Knochenexpositionen vorkommende Bakterienspezies, sodass eine kausal pathogenetische Rolle nicht gesichert ist.

Insgesamt könnten all diese Theorien eine gewisse Rolle bei der Entstehung der ARONJ spielen. Sie erklären jedoch nicht vollständig die wesentlichen Phänomene der Erkrankung und erklären

ebenfalls nicht das hauptsächliche Auftreten der Erkrankung im Bereich der Kieferknochen [21, 22].

In den vergangenen Jahren haben sich die wissenschaftlichen Hinweise verdichtet, dass unspezifische **dentogene Entzündungen** eine wesentliche Rolle in der Pathogenese spielen [21, 22]. Die Theorie geht davon aus, dass **Weichgewebeentzündungen**, insbesondere marginale, aber auch apikale Parodontitiden, sowie eine bakterielle Besiedlung nach Extraktionen oder über Prothesendruckstellen eine wesentliche Rolle in der Entstehung der ARONJ spielen. Bei stickstoffhaltigen Bisphosphonaten könnte durch einen entzündungsbedingt sauren pH-Wert eine Herauslösung und Aktivierung stickstoffhaltiger Bisphosphonate erfolgen [21, 22], die wiederum zu einer zusätzlichen Hemmung der Remodellierung führt. Hinsichtlich der stickstoffhaltigen Bisphosphonate sollte auch bedacht werden, dass diese sich insbesondere in Arealen erhöhter Knochenstoffwechselaktivität spezifisch anreichern. In der Folge könnte es zu einer verstärkten Aktivität antiresorptiver Medikamente und einer verstärkten Aktivitätshemmung der Osteoklasten kommen, die insbesondere im Rahmen entzündlicher Zustände dringend für die Remodellierung und im Sinne einer Abräumfunktion benötigt werden. Bei entsprechend hoher lokaler Konzentration könnten zudem zusätzliche Zellen des Knochenzellverbands, aber auch immunkompetente Zelle und Gefäßzellen gehemmt werden. Hierauf deuten zumindest In-vitro-Daten hin [18, 21, 22].

Die wichtige Rolle unspezifischer dentogener Entzündungen wird durch einige Eigenschaften der ARONJ plausibel. Das klinische Bild ist neben dem exponierten nekrotischen Knochen von zahlreichen Entzündungszeichen wie Rötungen, Schwellungen bis hin zu Abszedierungen geprägt. Auch die Lokalisation mit Bevorzugung des Unterkiefers sowie der Prämolaren- und Molarenregion [23] mit großen Wurzeloberflächen und einer hohen Gefahr des Keimübertritts aus dem marginalen und apikalen Parodontium in den Knochen scheint eine Pathogenese durch unspezifische Weichgewebeeinfektionen zu bestätigen. Zudem sind zahlreiche **Risikofaktoren** für das Auftreten der ARONJ bekannt, insbesondere Diabetes mellitus, Immunsuppression, Chemotherapie, Rauchen und schlechte Mundhygiene [22]. Auch die **mikrobiologischen Untersuchungen**, die anhand von Abstrichen und Knochenbiopsien ein breites Spektrum verschiedener aerober und anaerober Bakterien sowie von Aktinomyzeten bestätigten, sprechen eher für eine unspezifische als für eine spezifische Infektion [24]. Nicht zuletzt wurden auch Knochennekrosen in anderen Lokalisationen wie z.B. dem äußeren Gehörgang gefunden, einem Areal, bei dem ein regelmäßig stark bakterienbesiedeltes Milieu nur durch eine dünne Weichgewebebarriere vom Knochen getrennt wird. Zudem konnten aktuelle Studien in Klein- und Großtiermodellen bestätigen, dass eine ARONJ nicht nur durch onkologische Dosierung und lokale Eingriffe wie **Zahnextraktionen** induziert werden konnte, sondern auch durch die Kombination mit experimentellen Parodontitismodellen oder durch Futtereinbisse induzierte Parodontitis, also ohne chirurgischen Eingriff [25].

Aus klinischer Sicht spricht die Effektivität der vorbeugenden und therapeutischen Maßnahmen klar für eine entzündliche Ätiologie der Erkrankung. Hinsichtlich der Prävention werden Sanierungen entzündlicher Läsionen vor und unter antiresorptiver Therapie empfohlen und erwiesen sich in der Literatur als sehr effektiv. Keine

andere Theorie kann dieses Phänomen suffizient erklären. Auch hinsichtlich der therapeutischen Alternativen dominieren Maßnahmen, die gegen eine lokale Infektion gerichtet sind. Dazu gehören antibiotische Therapien, lokale desinfizierende Spülungen, aber auch die chirurgische Entfernung von nekrotischen und entzündlichen Knochenanteilen mit lokaler plastischer Deckung [22].

Aus wissenschaftlicher Sicht kann somit festgestellt werden, dass die Theorie einer Weichgewebe- und/oder unspezifischer dentogener Entzündung zumindest eine sehr gute Arbeitshypothese darstellt, die die wesentlichen Charakteristika der Erkrankung erklären kann und auch eine plausible Erklärung der präventiven und therapeutischen Maßnahmen darstellt.

#### ► Merke

**Dentogene Infektionen und Weichgewebeentzündungen scheinen eine zentrale Rolle als Auslöser der multifaktoriellen Pathogenesekaskade einer ARONJ einzunehmen. Mit diesem Wissen lassen sich die notwendigen vorbeugenden und therapeutischen Maßnahmen plausibel ableiten.**

### Individuelles Risikoprofil

Antiresorptive Medikamente sind fester Bestandteil leitliniengerechter Therapien sowohl der Osteoporose als auch onkologischer Erkrankungen. Mit neuen Indikationsstellungen und Zulassungen hat die Verordnungshäufigkeit der antiresorptiven Medikamente stetig zugenommen [4].

Die in der Literatur diskutierten Risikofaktoren für die Entstehung einer ARONJ können in 3 Gruppen zusammengefasst werden:

- Art und Dosierung der Antiresorptiva
- Systemische Risikofaktoren
- Lokale Risikofaktoren

Grundsätzlich gilt: Je länger eine antiresorptive Therapie andauert und je höher die Dosierung der antiresorptiven Medikamente ist, desto höher ist auch die Gefahr der Entwicklung einer Kiefernekrose. Die onkologischen Standardtherapien sehen dabei deutlich höhere Dosierungen antiresorptiver Medikamente vor, sodass die Mehrzahl der von einer ARONJ Betroffenen Tumorpatienten (v.a. Mammakarzinom, Prostatakarzinom und Myelom) sind [2].

Als potenzielle systemische Risikofaktoren haben sich in Studien insbesondere begleitende immunsupprimierende Medikamente (u.a. immer mehr zell- und immunmodulierende Antikörper), Chemotherapien, Kortikosteroideinnahme, Diabetes mellitus und Rauchen herausgestellt. Ihnen ist gemeinsam, dass sie die Wahrscheinlichkeit von Infektionen steigern, was die pathogenetische Rolle von Infektionen bestätigt [22].

Als dritte Gruppe der Risikofaktoren für eine ARONJ sind die lokalen Risikofaktoren, also insbesondere dentogene Infektionen, zu nennen. Sie spielen eine entscheidende Rolle, da sie durch den Patienten und den Behandler sowohl vor als auch unter der Behandlung beeinflusst werden können. Typische Entzündungen der Mundhöhle, die das Risiko für eine ARONJ erhöhen können, sind chronische Entzündungen wie Parodontitis oder Periimplantitis, Druckstellen von schlecht sitzenden Prothesen oder Wundheilungsstörungen nach chirurgischen Eingriffen wie beispielsweise

<b>Tab. 2</b> Risikobewertung von Patienten unter antiresorptiver Therapie modifiziert nach der S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen“ [2]			
	<b>Niedriges Risiko</b>	<b>Mittleres Risiko</b>	<b>Hohes Risiko</b>
<i>Indikation</i>	Primäre Osteoporose	Primäre Osteoporose*	Skelettmetastasen
		Sekundäre Osteoporose	Zustand nach Kiefernekrose
		Adjuvante Tumorthherapie	
<i>Antiresorptive Medikation</i>	Bisphosphonate (oral/i.v.) oder Denosumab (s.c.)	Bisphosphonate (oral/i.v.) oder Denosumab (s.c.)	Bisphosphonate (oral/i.v.) oder Denosumab (s.c.)
	In niedriger Dosierung und/oder langem Intervall	In niedriger Dosierung und/oder langem Intervall	In hoher Dosierung und kurzem Intervall
<i>Therapiedauer</i>	<3 Jahre	* wenn >3 Jahre	Bisphosphonate mit Latenz Denosumab sofort
<i>Immunsuppressive Vorerkrankung</i>	Nein	Ja (z. B. Diabetes mellitus)	Wenn ja, erhöhte Risikokonstellation
<i>Immunmodulierende Medikation</i>	Nein	Ja (z. B. Steroide, zell- und immunmodulierende Antikörper)	Wenn ja, erhöhte Risikokonstellation

ohne Einhaltung **präventiver Kautelen** durchgeführte Zahnextraktionen [22].

Um die richtigen Entscheidungen in der zahnärztlichen Behandlung zu treffen, ist es wichtig, eine **Risikobewertung** des Patienten vor, unter und nach antiresorptiver Therapie durchzuführen. Hier hat sich die Einteilung des Risikoprofils in die Kategorien „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ etabliert (Tab. 2; [2]). Zur patientenindividuellen Risikobewertung dient ein Algorithmus, der auf einer guten Anamnese basiert. Grunderkrankung, Applikationsform, Häufigkeit und Dauer der antiresorptiven Therapie sowie Mundhygiene, mögliche kompromittierende Begleiterkrankungen und/oder Medikamente geben direkten Aufschluss über das Risiko, an der ARONJ zu erkranken. Um das individuelle Risikoprofil von Patienten unter antiresorptiver Therapie einfach zu evaluieren sowie den interdisziplinären Austausch und die Achtsamkeit der Patienten zu steigern, kann der Laufzettel der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AGSMO; <http://www.onkosupport.de/asors>) verwendet werden.

#### ► Merke

**Die Dosierung von Antiresorptiva und die Behandlungsdauer spielen eine wichtige Rolle für das Risiko, an einer ARONJ zu erkranken, wobei insbesondere die Dosierung im onkologischen Setting deutlich höher ist als in den osteologischen Behandlungen.**

## Vorbeugung

Zur besseren interdisziplinären Kommunikation sowie zur verbesserten epidemiologischen Datenerhebung definiert die S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen“ [2] für die Vorbeugung **2 Zeitfenster**:

- Prophylaxe: vor Beginn einer antiresorptiven Therapie
- Prävention: während und nach einer antiresorptiven Therapie

Darüber hinaus ist diese Unterscheidung v.a. in der Patientenversorgung von besonderer Relevanz. Erst mit der Einnahme der ersten antiresorptiven Medikation verändert sich das Risikoprofil des Patienten und somit die Notwendigkeit, sich bei invasiven Ein-

griffen zur Risikominimierung an bestimmte Vorsichtsmaßnahmen (Kautelen) zu halten.

Interessanterweise wird in der internationalen Literatur und in vielen Leitlinien noch immer nicht zwischen diesen beiden Zeitfenstern unterschieden. Das erschwert zum einen die Vergleichbarkeit von primären Daten, deren Erfolgsraten und daraus abgeleiteten Empfehlungen und stellt den Leser internationaler Leitlinien vor die Herausforderung, diese sorgfältig zu interpretieren, um die daraus folgenden Schlüsse und therapeutischen Konsequenzen im Gesamtkontext richtig zu werten.

#### ► Merke

**Die Vorbeugung wird in 2 Zeitfenster unterteilt: vor (Prophylaxe) sowie während und nach (Prävention) einer antiresorptiven Behandlung.**

## Prophylaxe

Im Zeitfenster vor Beginn der antiresorptiven Therapie sollen Infektionen und potenzielle Keimeintrittspforten risikoadaptiert saniert werden. Das Ziel der Prophylaxe ist hierbei, das zukünftige Risiko, an einer ARONJ zu erkranken, so gering wie möglich zu halten. Für die hierfür notwendige Erstellung des patientenspezifischen Risikoprofils ist der interdisziplinäre Austausch unumgänglich.

Vor Beginn sollte eine gründliche klinische und radiologische Untersuchung erfolgen. Hierbei empfiehlt sich auch eine bildgebende Basisuntersuchung (z. B. **Orthopantomographie**). Unspezifische bildmorphologische Veränderungen im Verlauf einer antiresorptiven Therapie können so besser detektiert und mit der vorhandenen Anamnese und Klinik im Gesamtkontext bewertet werden. Anschließend sollte der Patient über das Risikoprofil unterrichtet und gleichzeitig über die Notwendigkeit einer **überdurchschnittlichen Mundhygiene** und regelmäßiger Kontrolltermine informiert werden [2].

Insgesamt umfasst diese Basisuntersuchung die Sanierung des Zahnstatus und der Mundhöhle und somit Maßnahmen, die auch ohne antiresorptive Medikation sinnvoll wären, hier aber zu einer Risikominderung der ARONJ beitragen.

Eine prophylaktische Entfernung prognoselimitierter, aber erhaltungswürdiger Zähne ist v.a. bei niedrigem und mittlerem

Risikoprofil nicht sinnvoll. Es gilt der Grundsatz: so wenig wie möglich (Vermeidung von späteren Prothesendruckstellen) und so viel wie nötig (Entfernung von Infektionen durch therapierefraktäre Zähne). Risikoadaptiert können die notwendigen Maßnahmen überlappend mit Beginn der antiresorptiven Therapie erfolgen.

Ziel sollte es immer sein, dringliche osteologische/onkologische Maßnahmen nicht zu verzögern. Wenn Zähne entfernt werden müssen, sind keine spezifischen Schutzmaßnahmen (Kautelen) einzuhalten. Jedoch gilt zu bedenken, dass bei zeitlich dringlicher antiresorptiver Therapie möglichst eine **mukosale Integrität** vorliegen sollte, um den Knochen nicht einem erhöhten Risiko auszusetzen. In diesen seltenen Fällen können das Glätten von Knochenkanten und ein **primärer Wundverschluss** diskutiert werden, um den Heilungsprozess zu beschleunigen. Abschließend ist es wichtig, den Patienten in einen regelmäßigen Recall einzubinden, um zum einen fortlaufend das patientenspezifische Risikoprofil abzugleichen und interdisziplinär zu kommunizieren und zum anderen aufkommende Infektionen abzufangen sowie Limitierungen der häuslichen Mundhygiene durch regelmäßige **professionelle Zahnreinigungen** zu unterstützen.

#### ► Merke

Bei guter Datenlage und zunehmendem Wissen, dass auch während und nach einer antiresorptiven Therapie sicher Zähne extrahiert werden können (unter Einhaltung präventiver Kautelen) ist es nicht zwingend notwendig, fragliche prognoselimitierte Zähne schon vor Beginn der antiresorptiven Therapie zu entfernen.

### Prävention

Auch dem Zeitfenster während und nach einer antiresorptiven Therapie kommt eine wichtige Bedeutung zu. Mit zunehmender Einnahmedauer und -dosis, zunehmendem Alter und zunehmender Zeit seit der Erstdiagnose der Grunderkrankung ändert sich i. d. R. das patientenspezifische Risikoprofil [26]. Zudem steht der Behandler vor der differenzialdiagnostischen Herausforderung, zwischen dentalen Pathologien an behandlungsbedürftigen und nichterhaltungswürdigen Zähnen sowie frühen Anzeichen einer ARONJ zu unterscheiden. Die Übergänge sind hierbei teilweise fließend.

In Hinblick auf die Infektionsabhängigkeit in der Pathogenese der ARONJ ist hierbei wichtig, notwendige Therapien nicht hinauszuzögern. Dies betrifft v. a. die Entfernung nichterhaltungswürdiger Zähne. Noch immer werden in der Literatur Zahnextraktionen als Hauptrisikofaktor für eine ARONJ angesehen. Bei genauerer Betrachtung fällt jedoch auf, dass die zitierten Studien, die nach Zahnextraktionen hohe Raten an Kiefernekrosen aufweisen, i. d. R. auf präventive Maßnahmen gänzlich verzichtet oder diese nur z. T. angewandt haben [27, 28].

Wie auch in der aktuellen S3-Leitlinie [2] verankert, spricht inzwischen eine Vielzahl von Ergebnissen unterschiedlichster Arbeitsgruppen dagegen. Diese konnten zeigen, dass auch im höchsten Risikoprofil Zähne sicher entfernt werden können, wenn folgenden Kautelen eingehalten werden:

- Antibiotische Begleittherapie
- Atraumatische Chirurgie
- Alveoplastik (modellierende Osteotomie)

- Primärer Wundverschluss (plastische Deckung)

Die präventivchirurgischen Maßnahmen werden in **Abb. 2** detailliert beschrieben.

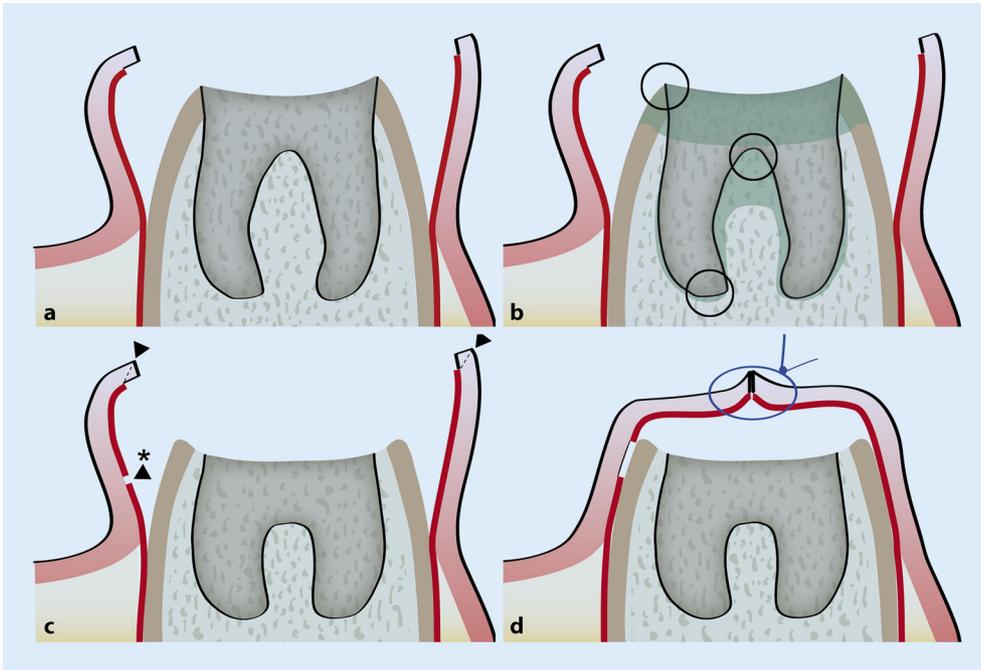
Die prolongierte **antibiotische Begleittherapie** ist hierbei die etablierteste, jedoch möglicherweise nicht die wichtigste Kautele. Unterschieden werden sollte zwischen akuten Infektionen mit klinischen Zeichen einer Keimbelastung und nichtinfizierten, nichterhaltungswürdigen Zähnen, für die lediglich eine perioperative Abschirmung notwendig ist. Die antibiotische Begleittherapie sollte in ihrer Dauer entsprechend patientenspezifisch angepasst werden [29]. Je mehr Infektionstherapie notwendig ist, umso länger ist die Vor- und Nachlaufzeit. Bis dato gibt es nur wenig belastbare Daten zur Dauer der antibiotischen Therapie vor und nach der Operation sowie zur optimalen Wahl des Antibiotikums. Um aber eine suffiziente Anreicherung des Antibiotikums im betroffenen Gewebe und Knochen zu erreichen, soll mindestens ein Tag vor dem Eingriff begonnen werden – „Single-shot-Applikationen“ sind zu vermeiden [2].

Der modellierenden Osteotomie und Glättung der Knochenkanten im Sinn einer **Alveoplastik** hingegen wird eine bedeutende Rolle zugesprochen. Durch die Glättung der Knochenkanten werden zum einen spätere Mukosaperforationen verhindert. Viel wichtiger ist aber, dass durch die Alveoplastik die am schlechtesten perfundierten Knochenregionen, „die letzte Wiese“, und damit die Regionen, die am schlechtesten dem spontanen „bone remodeling“ ausgesetzt sind, entfernt werden [29]. So zeigen immer mehr Daten erhöhte Raten früher nichtvitaler Veränderungen des Alveolarknochens mit und ohne Entzündungszeichen (im direkten Kontaktbereich zu den Zähnen) zum Zeitpunkt der Zahnextraktion. Interessanterweise finden sich diese Knochenveränderungen in allen Risikogruppen [30, 31]. Auch wenn die Entstehung dieser **avitalen Regionen** (durch die Entzündung ausgelöst und/oder als Folge der antiresorptiven Therapie selbst und/oder bereits frühe nekrotische Veränderungen) nicht abschließend geklärt ist, müssen diese Regionen als mögliche **Prädilektionsstellen** für die Entwicklung einer späteren ARONJ betrachtet werden.

Genauso wichtig scheint der anschließende primäre Wundverschluss zu sein. Durch den spannungsfreien und speicheldichten Verschluss wird eine schnelle und bakterienarme Abheilung der Extraktionsalveole ermöglicht. Hierfür hat sich der **Mukoperiostlappen** gegenüber dem reinen Mukosalappen durchgesetzt, da er zum einen mechanisch stabiler ist, zum anderen intraoperativ einen besseren Überblick über den Knochen ermöglicht, damit die wichtige Alveoplastik erleichtert und bei Notwendigkeit einfach erweitert werden kann [32].

Aktuell noch diskutiert wird die Frage, ob dieses Vorgehen für alle Risikogruppen gleich anzusehen ist. Hierbei besteht weiterer studieninterventioneller Klärungsbedarf [33]. Da aber langfristig nicht das Ziel sein darf, bei allen Patienten das gleiche maximale Präventionsverfahren anzuwenden, wäre es sinnvoll, Methoden zu entwickeln, die es erlauben, frühzeitig zu erkennen, ob der Knochen zum Zeitpunkt der Extraktion bereits mögliche Prädilektionsstellen für eine ARONJ aufweist.

Sollten im Verlauf oder nach einer antiresorptiven Therapie Symptome (ohne freiliegenden/sondierbaren Knochen) auftreten,



**Abb. 2** ◀ a Alveolarknochen des Unterkiefers rechts nach präventiver Zahnextraktion und subperiostaler (rote Linie) Darstellung des Knochens. b Es folgt die Alveoplastik: Knochenareale, die abgetragen/ geglättet werden (grün), Regionen, in denen häufig zum Zeitpunkt der präventiven Zahnextraktion bereits nekrotische Knochenanteile gefunden werden und somit als mögliche Prädilektionsstellen für eine Kiefernekrose gelten (Kreise). c Nach der Alveoplastik erfolgt die Periostschlitzung (Dreieck\*) und das Anfrischen der Wundränder (Dreieck). d Abschließend speicheldichter Wundverschluss mittels zweilagigem Mukoperiostlappen. (Aus Ristow u. Ruckschloss [29]; mit freundl. Genehmigung von Wiley, alle Rechte vorbehalten)

die differenzialdiagnostisch auch an eine Kiefernekrose denken lassen, empfiehlt es sich, eine dreidimensionale Schichtbildung wie die **digitale Volumentomographie** in Erwägung zu ziehen [11]. Hierdurch können die Zähne sowie die kortikalen und spongösen Strukturen des Knochens detailliert beurteilt werden, um eine rein dentale Pathologie von spezifischen Zeichen wie Osteolysen, Sequesterbildung und dem Ausmaß der sklerotischen Knochenanteile zu unterscheiden. Aus differenzialdiagnostischer Sicht ermöglicht diese Kenntnis direkten Einfluss auf die Diagnose und somit den Therapieplan und die Prognose [11].

Die Frage, ob eine Unterbrechung der antiresorptiven Therapie („**drug holiday**“) die Ereignisraten zur Entstehung einer manifesten Nekrose verringert, konnte bis heute nicht zufriedenstellend beantwortet werden [34]. Jedoch lässt die Pharmakokinetik und die kurze Halbwertszeit von Denosumab eine etwaige Diskussion offen [35]. Auch bei den Bisphosphonatpräparaten wird, trotz der langen Halbwertszeit, eine zeitweilige Medikamentenunterbrechung bzw. ein adäquates Timing des Eingriffs diskutiert [36]. Bei fehlender Evidenz lässt die aktuelle S3-Leitlinie [2] diese Frage offen und gibt keine eindeutige Empfehlung. Die Entscheidung zur Therapieunterbrechung sollte aber immer interdisziplinär in Rücksprache mit den onkologisch und osteologisch behandelnden Ärzten getroffen werden.

Über die oben genannten präventiven Empfehlungen hinaus werden v.a. **regelmäßige Verlaufskontrollen** angeraten, um Infektionen und mögliche Keimeintrittspforten zu vermeiden bzw., falls notwendig, diese zeitnah entfernen zu können.

#### ► Merke

**Während und nach einer antiresorptiven Therapie müssen alle Zahnextraktionen unter Einhaltung bestimmter präventiver Kautelen erfolgen.**

## Implantate unter antiresorptiver Therapie

Zum Zeitfenster der Prävention (während und nach einer antiresorptiven Therapie) gehört notwendigerweise auch die kaufunktionelle, prothetische Aufrechterhaltung oder Rehabilitation (nach erfolgter Sanierung des Patienten). Die richtige Wahl der prothetischen Versorgung ist hierbei eine Herausforderung. Das Spannungsfeld bewegt sich zwischen der Möglichkeit der Implantation zum Zwecke einer Pfeilervermehrung, um die Schleimhautbelastung und mögliche Druckstellen als Prädilektionsstellen zu minimieren, und dem Risiko, durch die Implantation und die dazu gehörige Vorbereitung des periimplantären Lagergewebes sowie durch eine periimplantäre Infektion im Verlauf, eine ARONJ zu provozieren.

Erneut muss das Ziel sein, das zukünftige Risiko für die Entstehung einer ARONJ so gering wie möglich zu halten und gleichzeitig den Patienten ohne Einschränkung der Lebensqualität zu versorgen. Alle Entscheidungen sollten an das patientenspezifische Risiko angepasst werden und im engen Austausch mit den beteiligten, Antiresorptiva verordnenden Fachdisziplinen auch hinsichtlich der individuellen Prognose erfolgen.

Die S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“ [3] dient als guter Leitfaden auf diesem Weg. Zunächst erfolgt die patientenspezifische Einschätzung des Risikos, an einer ARONJ zu erkranken. Sie wird im Wesentlichen anhand der im Abschnitt „Individuelles Risikoprofil“ beschriebenen Risikofaktoren vorgenommen. Eine besondere Bedeutung wird zusätzlich dem radiologischen Befund „persistierende Alveole“ beigemessen [37]. Dieser kann Aufschluss über die notwendige Knochenregeneration geben. Zu bedenken ist, dass aufgrund des durch die antiresorptive Behandlung unterdrückten Knochenstoffwechsels Knochenaufbauten und Implantate langsamer und/oder schlechter einheilen könnten. Der Laufzettel „Risiko-Evaluation bei antiresorptiver Thera-

<b>Tab. 3</b> Algorithmus zur Implantationsindikation unter antiresorptiver Therapie. (Aus S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“ [1])	
<b>Pro Implantation</b>	<b>Kontra Implantation</b>
Niedriges Osteonekroserisiko	Höheres Osteonekroserisiko
Keine Osteonekrose in der Anamnese	Bestehende/vorausgegangene Osteonekrose
Gute onkologische Prognose	Schlechte onkologische Prognose
Klinisch keine scharfen Knochenkanten, radiologisch keine persistierenden Alveolen	Klinisch und röntgenologisch schlechte Knochenneubildungsrate
Gute Compliance	Schlechte Compliance
Gute Mundhygiene	Schlechte Mundhygiene
Vermeidung von Prothesendruckstellen	Keine Vermeidung von Prothesendruckstellen
Hohe Indikationsstärke	Fragliche Notwendigkeit eines Implantats bzw. gleichwertiger konventioneller Ersatz möglich
Keine Augmentation erforderlich	Notwendigkeit einer Augmentation

pie vor Implantation“ (<https://www.dginet.de/web/dgi/laufzettel-bisphosphonate>) unterstützt bei der Patientenbewertung.

Anschließend erfolgt die Überprüfung der Implantatindikation. Auch hierfür stellt die S3-Leitlinie einen hilfreichen Algorithmus zur Seite, der in **Tab. 3** dargestellt ist. Nach positiver Indikationsfindung dominieren bei diesen Patienten die konservativen Behandlungsprotokolle (z. B. keine Sofortimplantation und -versorgungen). Hinsichtlich des chirurgischen Vorgehens fällt die Implantation während und nach antiresorptiver Therapie in das Zeitfenster der Prävention und muss somit nach den in Abschnitt „Prävention“ genannten Kautelen durchgeführt werden. Augmentative Verfahren sind für alle Risikogruppen kritisch zu betrachten und sollten angesichts der schwachen Datenlage einer strengen Indikationsabwägung unterliegen. Auch die Implantation in bereits ausgeheilte ARONJ-Regionen sollte einer kritischen Indikationsfindung unterliegen. Daneben sollte auch die Mundhygiene des Patienten und damit die künftig zu erwartende periimplantäre Hygiene immer bedacht werden.

## Therapie

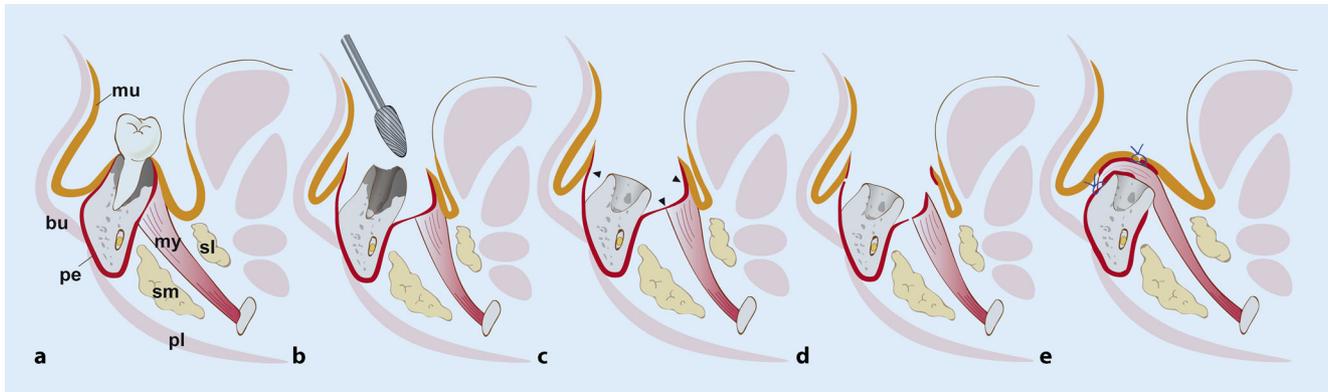
Durch eine frühe operative Therapie verringert sich signifikant der Verlust an Knochen und Zähnen, was die Langzeitergebnisse und -prognose verbessert. Außerdem wird durch die Wiederherstellung des physiologischen Schleimhautzustandes die schnelle Wiederaufnahme der osteologischen und/oder onkologischen Therapie sowie die rasche dentale prothetische Rehabilitation ermöglicht, was direkt die Lebensqualität der Patienten beeinflusst [9].

Anfangs empfahlen zahlreiche Autoren in internationalen Leitlinien nichtchirurgische (konservative) Therapiekonzepte. Diese beruhen überwiegend auf antiinfektiösen Strategien wie häufig langzeitigen Antibiotikagaben, desinfizierenden Mundspülungen und oft einer Unterbrechung der antiresorptiven Therapie [8]. Diese Maßnahmen können durchaus zu einer Reduktion der weichgeweblichen Entzündungszeichen und der subjektiven Beschwerden, insbesondere der Schmerzen, führen. Eine vollständige **schleimhäutige Abheilung** wird damit jedoch nur sehr selten erreicht. Hinzu kommt, dass die Behandlungsdauer und damit evtl. auch die Unterbrechung der oft dringend notwendigen antiresorptiven Therapie unvorhersehbar lang sind [16, 38].

Dementsprechend haben sich in den vergangenen Jahren chirurgische Therapieoptionen mehr und mehr durchgesetzt. Zahlreiche Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Chancen für eine schleimhäutige Abheilung bei chirurgischer Therapie deutlich höher sind als bei nichtchirurgischen Therapien [39, 40]. Zu den Eckpfeilern der chirurgischen Therapie gehören [2]:

- Perioperative systemische antibiotische Therapie
- Vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens mit anschließender Glättung scharfer Knochenkanten (modellierende Osteotomie)
- Probegewinnung zum Malignitätsausschluss
- Speicheldichter, möglichst mehrschichtiger plastischer Wundverschluss
- Patientenspezifisches und interdisziplinär abgestimmtes Timing für den chirurgischen Eingriff

Für die antibiotische Therapie wird i. d. R. zunächst die kalkulierte Anwendung von **Breitspektrumpenicillinen** mit  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam), bei Penicillinallergie eher Clindamycin oder sonstigen Alternativen empfohlen. Die Applikation sollte hierbei insbesondere bei ausgeprägten Entzündungszeichen bereits einige Tage vor der chirurgischen Therapie beginnen, um einerseits eine Wirkung im tiefen Kompartiment Knochen (insbesondere um die nekrotischen Areale) und durch Reduktion der Infektionszeichen eine Optimierung der Weichgewebebedingungen für den chirurgischen Eingriff zu erreichen. Wird im Rahmen der Vorbereitung (Abstrich) oder des chirurgischen Eingriffs mittels Knochenbiopsie aus dem nekrotischen und ggf. bakteriell besiedelten Areal eine mikrobiologische Untersuchung mit Antibiotogramm bzw. Resistogramm durchgeführt, sollte die Auswahl des Antibiotikums entsprechend angepasst werden. Hinsichtlich der Dauer (vor und nach einem chirurgischen Eingriff) der antibiotischen Therapie gibt es unterschiedliche Meinungen im Schrifttum [12, 39]. Insgesamt gilt, dass die antibiotische Abschirmung risikoadaptiert und patientenspezifisch erfolgt. Je mehr Infektionstherapie notwendig ist, umso länger ist die Vor- und Nachlaufzeit. Postoperativ wird die Therapie mindestens bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung durchgeführt [2].



**Abb. 3 ▲** a Schematische Darstellung des Unterkiefers rechts im Molarenbereich, Nekrose schwarz eingefärbt. *mu* Mukosa, *pe* Periost, *my* M. mylohyoideus, *bu* M. buccalis, *sl* Glandula sublingualis, *sm* Glandula submandibularis, *pl* Platysma. **b** Nach subperiostaler Darstellung des Knochens und Lösen des M. mylohyoideus von der Linea modellierende Osteotomie zur vollständigen Entfernung des nekrotischen Knochens. **c** Nach vollständiger Entfernung des nekrotischen Knochens, *Pfeile* zeigen die notwendigen Schnitte ins Periost, um einen guten Zugang zum gestielten M.-mylohyoideus-Lappen zu bekommen. **d** Lösen des Muskellappens vom Mundboden und Zungenkörper. **e** Gestielter M.-mylohyoideus-Lappen wird mit dem präparierten Periost der Gegenseite vernäht und anschließend mittels Mukoperiostlappen speicheldicht abgedeckt. (Aus Ristow u. Ruckschloss [12], mit freundl. Genehmigung von Elsevier, alle Rechte vorbehalten)

Im Rahmen des chirurgischen Eingriffs sollte das nekrotische Areal subperiostal exploriert werden, um das vollständige Ausmaß der Läsion zu eruieren. Anschließend sollten sämtliche nekrotischen Knochenanteile entfernt werden. Ein wesentliches Problem der chirurgischen Therapie liegt in der Abgrenzung der nekrotischen und vitalen Knochenanteile voneinander. Bei konventionellem chirurgischen Vorgehen kann lediglich der makroskopische Eindruck des Knochens, insbesondere Färbung, Textur und Knochenblutung bei der Unterscheidung unterstützen, wobei diese Kriterien sehr von der Erfahrung des Operateurs abhängig sind. In dieser Hinsicht konnte mit der **fluoreszenzorientierten Knochenabtragung** eine zusätzliche intraoperative Hilfe zur Unterscheidung von nekrotischem und vitalem Knochen erfolgreich implementiert werden [39, 40].

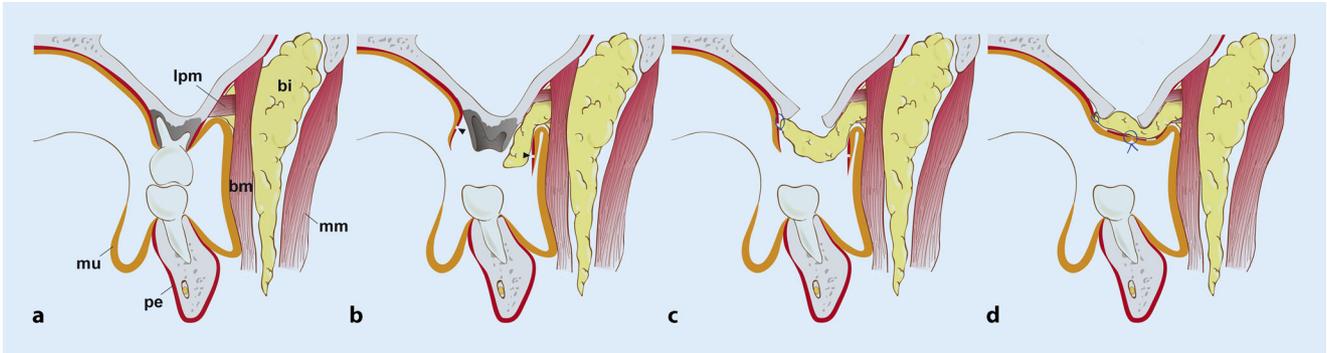
In der Literatur existieren immer noch auch Empfehlungen, bei ARONJ Resektionen (also Entfernung der nekrotischen Läsion einschließlich eines teilweise nicht unerheblichen Sicherheitsabstandes) durchzuführen, die bis hin zu Kontinuitätsresektionen reichen. Eine Vielzahl an Daten zeigt, dass dieses Vorgehen i. d. R. nicht notwendig ist und heutzutage eine Ausnahme bei extremer Ausdehnung der Nekrose oder mehrfach rezidiertem Verlauf bzw. spontanen Kontinuitätsverlusten darstellt und keinesfalls der Regelversorgung entsprechen sollte [12, 26, 41]. Nach kontinuitätsunterbrechender Operation kann ein Aufbau mit mikrochirurgischen Transplantaten zur biologischen Aufwertung des Transplantatbetts in Erwägung gezogen werden. Bei der Planung müssen jedoch folgende Aspekte kritisch in die Nutzen-Risiko-Bewertung mit einfließen:

- Die systemische Grunderkrankung kann sich in der knöchernen Spenderregion manifestieren.
- Die Einheilung von Knochentransplantaten kann durch den systemisch kompromittierten Knochenstoffwechsel reduziert sein,
- Die langwierige postoperative Rekonvaleszenz kann zu einer relevanten Unterbrechung der osteologischen bzw. onkologischen Therapie führen.

Nach der vollständigen Entfernung des nekrotischen Knochens kommt der **Knochenglättung** eine wesentliche Bedeutung zu, da die Osteoklastenaktivität und die Knochenremodellierung bei Patienten mit ARONJ erheblich unterdrückt sind. Damit persistieren scharfe Knochenkanten, die selbst bei erfolgreicher initialer Abheilung durch die Schleimhaut zur Exposition gelangen können und somit Grundlage für eine neue bzw. rezidierte ARONJ-Läsion sein können [12, 26, 41].

Am Ende des chirurgischen Eingriffs ist die sichere spannungsfreie und dichte **plastische Deckung** wichtig [12]. Hierfür empfiehlt sich eine sichere mukoperiostale Deckung mit multiplen Einzelknopf- und Rückstichnähten, wobei diese aufgrund der verzögerten weichgewebigen Wundheilung deutlich länger als normal belasten werden sollten (mindestens 14 Tage), um spätere Dehissenzen vorzubeugen. Zum Zwecke einer weichgeweblichen Defektauffüllung und mehrschichtigen plastischen Deckung haben sich im Unterkiefer der M.-mylohyoideus-Lappen (**Abb. 3**; [12, 42]) und im Oberkiefer der gestielte Bichat-Wangenfettlappen etabliert (**Abb. 4**; [12, 42]).

In der Literatur umstritten ist die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer Pausierung der antiresorptiven Therapie im Sinne eines „drug holiday“. Dieser Begriff ist zunächst nicht streng definiert und wird daher auch von unterschiedlichen Autorengruppen sehr unterschiedlich interpretiert. Anfangs dachte man, dass aufgrund der langen Halbwertszeit von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten im Knochen eine Pausierung der Gabe vor einem chirurgischen Eingriff wenig Sinn ergibt. In größeren Analysen mit heterogen definiertem „drug holiday“ konnte bisher auch kein signifikanter Einfluss auf die schleimhäutige Abheilung festgestellt werden [43]. Jedoch stellt sich die Frage aufgrund der weiteren Verbreitung von Denosumab mit deutlich kürzerer Halbwertszeit sowie neuester Daten aus dem Großtiermodell erneut [36]. Dem Timing des chirurgischen Eingriffs kommt also wahrscheinlich gerade aktuell und zukünftig eine höhere Bedeutung zu, als es die Menge der publizierten Daten erwarten ließe.



**Abb. 4** ▲ **a** Schematische Darstellung des Oberkiefers links im Molarenbereich, Nekrose schwarz eingefärbt. *mu* Mukosa, *pe* Periost, *lpm* M. pterygoideus lateralis, *bi* Bichat-Fettkörper, *bm* M. buccalis, *mm* M. masseter. **b** Nach Zahnentfernung und subperiostaler Darstellung des Knochens, Präparation und Mobilisation des Bichat-Fettkörpers, *Pfeile* zeigen die notwendigen Schnitte im Periost. **c** Mobilisierter Bichat-Fettkörper und freiliegende Nasennebenhöhle nach vollständiger Entfernung des nekrotischen Knochens, gestielter Bichat-Fettkörper wird mit dem präparierten Periost der Gegenseite vernäht. **d** Mukoperiostklappen zum speicheldichten Wundverschluss. (Aus Ristow u. Ruckschloss [12], mit freundl. Genehmigung von Elsevier, alle Rechte vorbehalten)

In den vergangenen Jahren konnte insgesamt eine Tendenz zum früheren chirurgischen Eingreifen bei ARONJ festgestellt werden. Ein chirurgischer Eingriff im Frühstadium der Erkrankung trägt zur Vermeidung ausgedehnter Defekte bei und erlaubt ein Vorgehen bei Entzündungsarmut oder Entzündungsfreiheit. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie [2] befürwortet entsprechend ein chirurgisches Vorgehen bei allen manifesten Stadien der ARONJ. Die deutlich konservativere Leitlinie der AAOMS, die zunächst nur ein chirurgisches Vorgehen bei Stadium 3 empfahl, wurde bereits 2014 um die Empfehlung der chirurgischen Therapie bei Stadium 2 ergänzt [8]. Auch hier wird also ein Umdenken erkennbar.

#### ► Merke

Die chirurgische Therapie ist der nichtchirurgischen Therapie hinsichtlich der vollständigen schleimhäutigen Abheilung überlegen. Eine frühzeitige chirurgische Therapie trägt zur Vermeidung ausgedehnter Knochenabtragungen bei, ermöglicht eine schnelle Wiederaufnahme der osteologischen/onkologischen Therapie und liefert günstigere Voraussetzungen für die kaufunktionelle Rehabilitation.

#### Fazit für die Praxis

- Klinisches Leitsymptom der ARONJ ist der freiliegende oder sondierbare Knochen. Es gibt aber auch Kiefernekrosen ohne freiliegenden Knochen, die nicht die Falldefinition erfüllen und eine schwierige Differenzialdiagnose darstellen.
- Eine patientenspezifische Risikobewertung ist vor der Behandlung obligat und minimiert das Risiko eines therapeutischen Misserfolgs.
- Im Zeitfenster der Prophylaxe soll eine risikoadaptierte Sanierung von Infektionen und potenziellen Keimeintrittspforten erfolgen.
- Sämtliche dentoalveolär-chirurgischen Eingriffe während und nach einer antiresorptiven Therapie (Zeitfenster der Prävention) müssen unter Einhaltung bestimmter Kautelen durchgeführt werden.
- Eine frühzeitige und konsequente operative Therapie trägt zur Vermeidung größerer knöcherner Defekte, zur schnellen Wiederaufnahme notwendiger onkologischer bzw. osteologischer Therapien sowie einer raschen kaufunktionellen Rehabilitation bei.

#### Korrespondenzadresse



#### Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Lindwurmstr. 2a, 80337 München, Deutschland  
Sven.Otto@med.uni-muenchen.de



#### Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Oliver Ristow

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland  
Oliver.Ristow@med.uni-heidelberg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** **S. Otto:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: AO CMF: mehrere Grants zur Etablierung und Auswertung eines Großtiermodells zur MRONJ, FöFoLe: Förderprogramm für Forschung und Lehre der LMU München (Finanzierung zellkultureller Untersuchungen), Friedrich-Bauer-Stiftung LMU München: Geräteinvestition (Fluoreszenzlampe), Curt-Bohnewand-Stiftung LMU München (Curt-Bohnewand-Preis). – Honorare für wissenschaftliche Vorträge: AMGEN, Straumann, Camlog. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Chefarzt und Klinikdirektor, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität München | Mitgliedschaften: DGMKG, AO CMF, European Task Force on Medication-related osteonecrosis of the jaw. **O. Ristow:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: DFG, AO Davos. – Honorar für Vorträge. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter im öffentlichen Dienst, MKG-Chirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg | Mitgliedschaft: DGMKG.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- Ristow O, Otto S et al (2015) Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 43(2):290–293
- Schiegnitz E, Al-Nawas B et al (2018) S3 Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) (AWMF-Register-Nr. 007-091)
- Walter C, Al-Nawas B et al (2016) S3 Leitlinie Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate) (AWMF-Register-Nr. 083-026)
- Otto S, Pautke C et al (2018) Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 69:177–187
- Papapoulos S, Lippuner K et al (2015) The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study. *Osteoporos Int* 26(12):2773–2783
- Dearnaley DP, Mason MD et al (2009) Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 10(9):872–876
- Yarom N, Shapiro CL et al (2019) Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 37(25):2270–2290
- Ruggiero SL, Dodson TB 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
- Schioldt M, Otto S et al (2019) Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—current challenges. *Oral Dis* 25(7):1815–1821
- Fedele S, Bedogni G et al (2015) Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 53(1):13–17
- Ristow O, Schnug G et al (2021) Diagnostic accuracy comparing OPT and CBCT in the detection of non-vital bone changes before tooth extractions in patients with antiresorptive intake. *Oral Dis*. <https://doi.org/10.1111/odi.14048>
- Ristow O, Ruckschloss T et al (2018) Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw—a single center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 46(5):815–824
- Dutra KL, Haas LF et al (2019) Prevalence of radiographic findings on jaws exposed to antiresorptive therapy: a meta-analysis. *Dentomaxillofac Radiol* 48(3):20180112
- Moreno-Rabie C, Gaeta-Araujo H et al (2020) Early imaging signs of the use of antiresorptive medication and MRONJ: a systematic review. *Clin Oral Investig* 24(9):2973–2989
- Ristow O, Hurtgen L et al (2021) A critical assessment of the medication-related osteonecrosis of the jaw classification in stage I patients: a retrospective analysis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 47(2):99–111
- Ristow O, Ruckschloss T et al (2019) Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 47(3):491–499
- Allen MR, Burr DB (2009) The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5):61–70
- Pabst AM, Kruger M et al (2016) Angiogenesis in the development of medication-related osteonecrosis of the jaws: an overview. *Dent J (Basel)* 5(1):2
- Ziebart T, Pabst A et al (2011) Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. *Clin Oral Investig* 15(1):105–111
- Hansen T, Kunkel M et al (2006) Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35(3):155–160
- Otto S, Pautke C et al (2010) Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 68(11):2837–2845
- Otto S, Aljohani S et al (2021) Infection as an important factor in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas)* 57(5):463
- Otto S, Schreyer C et al (2012) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 40(4):303–309
- Panya S, Fliefel R et al (2017) Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 45(3):357–363
- Ristow O, Nehrbass D et al (2020) Differences between auto-fluorescence and tetracycline-fluorescence in medication-related osteonecrosis of the jaw—a preclinical proof of concept study in the mini-pig. *Clin Oral Investig* 24(12):4625–4637
- Pautke C, Wick A et al (2021) The type of antiresorptive treatment influences the time to onset and the surgical outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 79(3):611–621
- Martins LHI, Ferreira DC et al (2021) Frequency of osteonecrosis in bisphosphonate users submitted to dental procedures: systematic review. *Oral Dis*. <https://doi.org/10.1111/odi.14003>
- Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M et al (2021) Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 26(3):e314–e326
- Ristow O, Ruckschloss T et al (2021) Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—a randomized pilot trial. *Oral Dis* 27(3):532–546
- Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E et al (2020) Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone-targeting agents. *Oral Dis* 26(5):955–966. <https://doi.org/10.1111/odi.13294>
- Otto S, Troltsch M et al (2015) Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg* 43(6):847–854
- Matsumoto A, Sasaki M et al (2017) Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig* 21(1):127–134
- Poxleitner P, Steybe D et al (2020) Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis: primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.02.006>
- Ottesen C, Schioldt M et al (2020) Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a systematic review. *Heliyon* 6(4):e3795
- Ottesen C, Schioldt M et al (2021) Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.06.003>
- Otto S, Pautke C et al (2020) A drug holiday reduces the frequency and severity of medication-related osteonecrosis of the jaw in a minipig model. *J Bone Miner Res* 35(11):2179–2192
- Groetz KA, Al-Nawas B (2006) Persisting alveolar sockets—a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 64(10):1571–1572

38. Hoefert S, Yuan A et al (2017) Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg* 45(4):570–578
39. Otto S, Ristow O et al (2016) Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: a prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 44(8):1073–1080
40. Ristow O, Otto S et al (2017) Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46(2):157–166
41. Otto S, Schnodt EM et al (2021) Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 131(5):519–526
42. Groetz KA (2017) *Kompromittierte Patient*. MKG Update, Wiesbaden
43. Hayashida S, Soutome S et al (2017) Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res* 32(10):2022–2029



## Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen – ein Update

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-mkg-chirurg](http://www.springermedizin.de/kurse-der-mkg-chirurg)

- ? Welche Erkrankung wird gemäß den aktuell gültigen Leitlinien eher nicht mit antiresorptiven Medikamenten therapiert?**
- Hyperkalzämie
  - Knöchern metastasierte Tumorerkrankung
  - Multiples Myelom
  - Osteoporose
  - Rheumatoide Arthritis
- ? Wie ist das klinische Leitbild einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose nach derzeitiger Falldefinition festgelegt?**
- Exponierter und/oder sondierbarer Knochen
  - Schmerzen im Mund
  - Foetor ex ore
  - Hypästhesien
  - Zahnlockerungen
- ? Was ist der auslösende Faktor für die Entstehung einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose?**
- Genetische Prädisposition
  - Dentogene Infektion am Kiefer
  - Zahnärztliche Füllungstherapie
  - Virusinfektion
  - Impfung
- ? Was erhöht das Risiko, an einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose zu erkranken, eher nicht?**
- Dauer der Einnahme antiresorptiver Medikamente
  - Dosis der antiresorptiven Medikamente
  - Schlechte häusliche Mundhygiene
  - Bestrahlung außerhalb des Kopf-Hals-Bereichs
  - Immunsupprimierende Medikamente
- ? Sie betreuen eine Patientin unter antiresorptiver Therapie. Bei der Erstvorstellung nehmen Sie eine Risikobewertung bezüglich einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose vor. Welche Voraussetzung muss für die Einstufung in ein niedriges Risikoprofil erfüllt sein?**
- Sekundäre Osteoporose als Grunddiagnose
  - Einnahme von antiresorptiven Medikamenten <3 Jahre
  - Einnahme von antiresorptiven Medikamenten >3 Jahre
  - Immunsuppressive Vorerkrankung vorhanden
  - Denosumab-Gabe in hoher Dosierung
- ? Was soll eine antiresorptive Therapie bei Patienten mit Osteoporose bewirken?**
- Verminderung der malignen Hypokalzämie
  - Hemmung von Metastasenwachstum
  - Verminderung pathologischer Frakturen
  - Erhöhung des Knochenabbaus
  - Erhöhung der Schmerztoleranz
- ? Vor einer geplanten antiresorptiven Therapie stellt sich ein Patient mit niedrigem Risikoprofil in Ihrer zahnärztlichen Praxis vor. Sie untersuchen den Patienten und stellen eine Parodontitis sowie zwei kariös zerstörte, aber erhaltungsfähige Zähne fest. Woüber informieren Sie den Patienten?**
- Die kariös zerstörten Zähne müssen zeitnah entfernt werden.
  - Eine durchschnittliche Mundhygiene ist ausreichend.
  - Eine Füllungstherapie sollte erst nach Ende der antiresorptiven Therapie erfolgen.
  - Die Parodontitis sollte erst nach Beginn der antiresorptiven Therapie behandelt werden.
  - Es sind regelmäßige zahnärztliche Kontrollen während der antiresorptiven Therapie notwendig.

### Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Nach den Leitsätzen zur zahnärztlichen Fortbildung werden ärztliche Fortbildungspunkte auch von den Zahnärztekammern anerkannt (entsprechend Position F der

Punktebewertung von Fortbildungen der BZÄK/DGZMK).

**Anerkennung in Österreich:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

#### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

**? Muss unter einer laufenden antiresorptiven Therapie ein Zahn extrahiert werden, sollten unbedingt präventive Kautelen eingehalten werden. Welche Maßnahme gehört am ehesten dazu?**

- Alveoplastik
- Offene Wundheilung
- Belassen von Knochenkanten
- Einnahme von Ibuprofen
- Einsatz einer Verbandsplatte

**? Welche Voraussetzung sollte vorliegen, um eine Indikation zur Implantation unter antiresorptiver Therapie stellen zu können?**

- Mäßige Mundhygiene
- Klinisch suboptimale Knochenneubildungsrate
- Niedriges Osteonekroserisiko
- Rauchen <10 Zigaretten/Tag
- Unklare onkologische Prognose

**? Neben Bisphosphonaten wird u.a. auch der monoklonale Antikörper Denosumab als antiresorptives Medikament eingesetzt. Wie hoch ist die Halbwertszeit von Denosumab?**

- Etwa 1 Monat
- Etwa 3 Monate
- Etwa 6 Monate
- Etwa 1 Jahr
- Etwa 10 Jahre