

PD Dr. med. Dr. med. dent. Paul Schumann, Leitender Arzt
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Universitätsspital Zürich)

“zu Risiken und Nebenwirkungen”



Gebrauchsinformation: Information für den Anwender
Zometa® 4 mg/100 ml Infusionslösung

- wenn Sie eine **Zahnbehandlung** oder einen zahnchirurgischen Eingriff vor sich haben, sagen Sie Ihrem Zahnarzt, dass Sie mit Zometa behandelt werden und informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung.

Während Sie mit Zometa behandelt werden, sollten Sie auf eine gute Mundhygiene (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) achten und regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt und Zahnarzt, wenn bei Ihnen irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund und Ihren Zähnen auftreten, wie z. B. Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht-verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund oder Kieferbereich, da dies Anzeichen einer sogenannten Kieferosteonekrose sein können.

Bei Patienten, die begleitend eine Chemotherapie einnehmen, die gleichzeitig Steroide einnehmen, die Operation unterziehen, die keine regelmäßige Zahnpflege durchführen lassen, die Zahnfleischerkrankungen haben oder einem Biphosphonat (zur Behandlung oder Vorbeugung von Osteonekrose) behandelt wurden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Osteonekrose im Kieferbereich.

Stand: 06/2017



Gebrauchsinformation: Information für den Anwender
Zometa® 4 mg/100 ml Infusionslösung

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind für gewöhnlich leicht und verschwinden in der Regel nach kurzer Zeit.

Berichten Sie Ihrem Arzt unverzüglich über jede der nachfolgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwere Nierenfunktionsstörung (wird üblicherweise durch Ihren Arzt mit bestimmten Bluttests festgestellt).
- Niedrige Kalziumwerte in Blut.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schmerzen im Mund, an den Zähnen und/oder am Kiefer, Schwellungen oder nicht-heilende Wunden Stellen im Mund oder am Kiefer, ablaufendes Sekret im Mund oder Kieferbereich, Taubheitsgefühl oder das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder Zahnverlust. Dies könnten Anzeichen einer Knochenschädigung im Kiefer (Osteonekrose) sein. **Verständigen Sie unverzüglich Ihren Arzt und Zahnarzt, wenn**

Stand: 06/2017

12



Klinische Befunde / Symptome

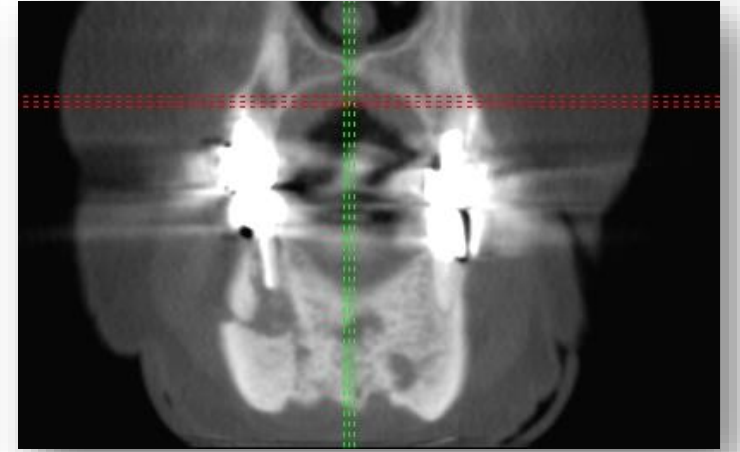
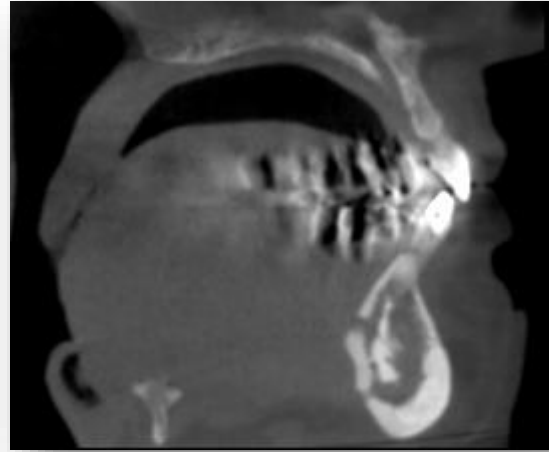
- Schmerzen
- Dyskomfort
- Schwellung
- Dehiszenz
- Freiliegender Knochen \pm Infektion
- Selten: Akuter Abszess, Vincent-Syndrom



Ruggerio SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 Nov;27(4):479-87

Radiologische Befunde

- Veränderungen in der Trabekulierung
- Knochensklerose
- Sequesterbildung
- Erosionen der Kompakta
- Periostreaktion
- Verdichtung der Lamina dura
- Einengung des Alveolarkanals



Ruggerio SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 Nov;27(4):479-87

Leit(d)linien

PATHOLOGY

ASCO special article
abstract

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline

Noam Yarom, DMD^{1,2}; Charles L. Shapiro, MD³; Douglas E. Peterson, DMD, PhD⁴; Catherine H. Van Poznak, MD⁵; Kari Bohlke, ScD⁶; Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD^{7,8,9}; Cesar A. Migliorati, DDS, MS, PhD¹⁰; Aliya Khan, MD¹¹; Archie Morrison, DDS, MSc^{12,13}; Holly Anderson¹⁴; Barbara A. Murphy, MD¹⁵; Devena Alston-Johnson, MD, MMM¹⁶; Rui Amaral Mendes, DMD, PhD¹⁷; Beth Michelle Beadle, MD, PhD¹⁸; Siri Beier Jensen, DDS, PhD¹⁹; and Deborah P. Saunders, DMD²⁰

PURPOSE To provide guidance regarding best practices in the prevention and management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients with cancer.

METHODS Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and ASCO convened a multidisciplinary Expert Panel to evaluate the evidence and formulate recommendations. Guideline development involved a systematic review of the literature and a formal consensus process. PubMed and EMBASE were searched for studies of the prevention and management of MRONJ related to bone-modifying agents (BMAs) for oncologic indications published between January 2009 and December 2017. Results from an earlier systematic review (2003 to 2008) were also included.

RESULTS The systematic review identified 132 publications, only 10 of which were randomized controlled trials. Recommendations underwent two rounds of consensus voting.

RECOMMENDATIONS Currently, MRONJ is defined by (1) current or previous treatment with a BMA or angiogenic

Leit(d)linien



Stadieneinteilung

Konsensbasiertes Statement

Die Diagnose einer AR-ONJ ist an die Inspektion der Mundhöhle bzw. der Perioralregion (os liber) und die gezielte Anamneseerhebung gebunden.

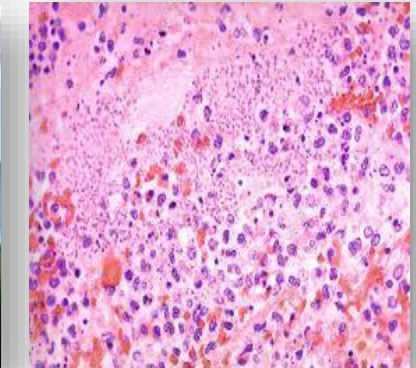
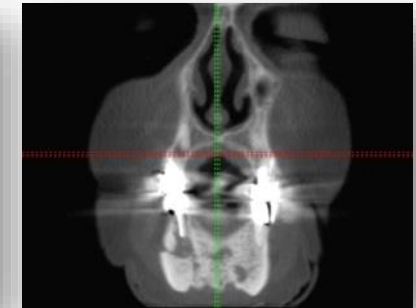
Expertenkonsens

Starker Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)

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

Diagnostik

1. Anamnese
2. Klinische Untersuchung
3. Radiologische Untersuchung
dreidimensional (z.B. DVT)
4. Bakteriologie
5. Histologie!!!



Ruggerio SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 Nov;27(4):479-87

Therapie

1. Patientenbetreuung
2. Schmerzkontrolle
3. Infektionsprävention
4. Ausbreitungsprävention

Ziel: Erhalt der Lebensqualität!!!

Konsensbasierte Empfehlung	
	Vor Festlegung und Durchführung der definitiven Therapie einer AR-ONJ soll eine adäquate und vollständige bildgebende Darstellung der Ausdehnung der Läsion durchgeführt werden. Der notwendige Umfang soll individuell durch den Behandler festgelegt werden.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)

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

Ruggerio SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws. 2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 1938-

Therapie - Empfehlung AAOMS Position paper (2014)

- Stadium 0: Konservativ → Schmerzmedikation (Falls Bedarf)
→ Monitoring!!! (CAVE: 50% Progression in höhere Stadien)
- Stadium 1: Konservativ → + Mundhygiene, antiseptische Spüllösungen
- Stadium 2: Konservativ → + Antibiotikum (Aminopenicilline!!!)
Co-Amoxicillin 1g 1-1-1 oder Clindamycin 600mg 1-1-1 oral
- Stadium 3: Konservativ und operativ (Minor vs. Major surgery)

→ **Sequestrektomie in allen Stadien!!!**

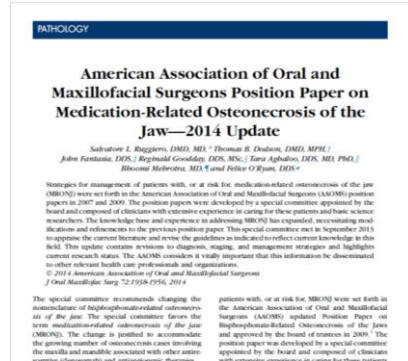
Ruggerio SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws.2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 1938-56.

Therapie - AWMF: S3-Leitlinie 007/091

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad	Ein konservativer Therapieversuch kann bei kleineren
Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Fortgeschrittene und/oder multiple AR-ONJ Läsionen sollten einer operativen chirurgischen Therapie zugeführt werden. Dies umfasst die vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens, die Glättung scharfer Knochenkanten und die plastische Deckung der Wunden unter antibiotischer Therapie.
Level of Evidence IIb	Quellen: [4, 6, 89, 92, 119-135] Konsensusstärke: siehe Empfehlungen

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

Therapie



VS.



«In Abgrenzung zu angloamerikanischen Empfehlungen wird **eine frühzeitige und konsequente chirurgische Therapie** von den Autoren als medizinische Notwendigkeit für sinnvoll erachtet und empfohlen. **Die Behandlungserfolgsrate** der chirurgischen Therapie im Vergleich zur konservativen Therapie **ist signifikant höher** und trägt nicht zuletzt zur Vermeidung größerer knöcherner Defekte bei. Die konservative Therapie hat trotzdem einen festen Stellenwert in der Behandlung der AR-ONJ insbesondere als symptomlindernde Behandlung bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand.»

Platelet-Rich-Fibrin (PRF)

- autologe leukozyten- und thrombozytenreiche Fibrinmatrix
- reich an Wachstumsfaktoren
- einsetzbar als Membran, Clot (A-PRF+) oder Flüssigkeit (i-PRF+)

→ verbesserte Wundheilung und Verminderung der postoperativen Schmerzen



Risikofaktoren

Dosierung 
=
MRONJ-Risiko 

Evidenzbasiertes Statement

Level of Evidence

IIb

Die AR-ONJ Ereignisraten können 3 typischen Patientenkollektiven zugeordnet werden:

- niedriges Risikoprofil bei Patienten mit Osteoporose und BP-Medikation (oral oder i.v. in der jeweiligen Dosis) oder Denosumab-Medikation (60 mg alle 6 Monate s.c.)
- mittleres Risikoprofil bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Therapie mit AR im Anwendungsgebiet Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Tumorerkrankungen und i.v.-BP-Medikation
- hohes Risikoprofil bei therapeutischen onkologischen Indikationen (z.B. Knochenmetastasen) und monatlicher i.v.-BP-Medikation oder monatlicher s.c. Denosumab-Medikation (120 mg)

Quellen: [18-42]

Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)

Dannemann C et al. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. Bone 2007; 828-834.

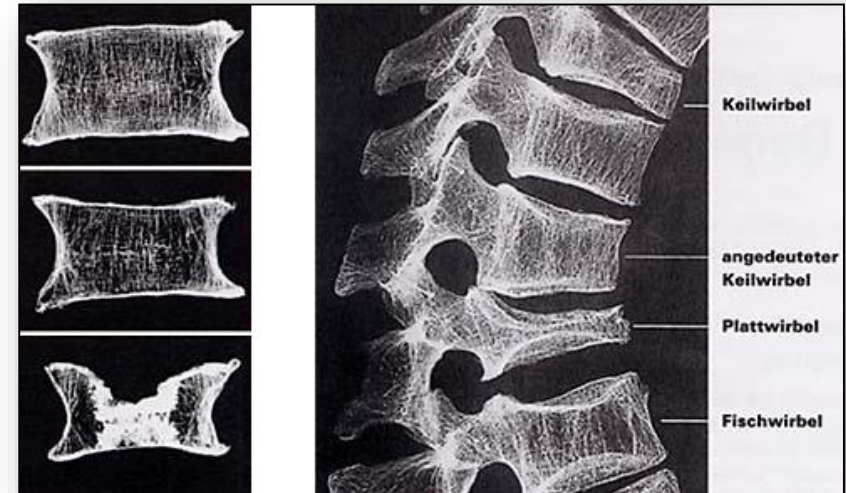
Ruggerio SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 2-12.

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

Risikoevaluation

- oral: Alendronat, Ibandronat, Risedronat,...
- i.v.: Zoledronat 5mg alle 12Mo, Ibandronat 3mg alle 3Mo
- s.c.: Denosumab 60mg alle 6Mo

→ **Indikation - primäre Osteoporose: Risikorange 0-0.5%**



- Co-Medikation mit z.B. Immunmodulatoren (z.B. MTX), Glucocorticoiden
- Grunderkrankungen mit negativer Wundheilung (Diabetes, Anämie, Niereninsuffizienz, Hyperparathyreodismus)
- oral: bei zusätzlichen Risikofaktoren
- i.v.: Zoledronat 4mg alle 6Mo oder 5mg alle 12Mo bei zusätzlichen Risikofaktoren
- Denosumab???

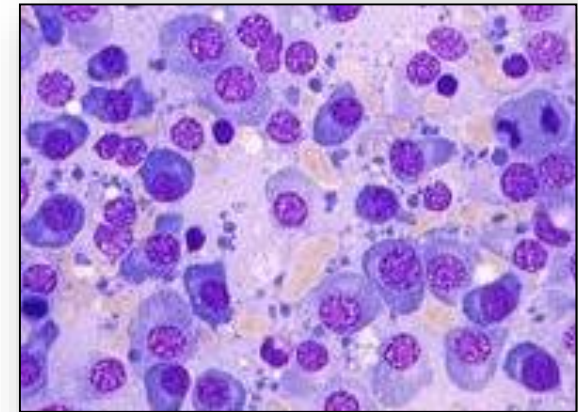
→ **Indikation - sekundäre / therapieinduzierte Osteoporose, Vermeidung Skeletal related events: Risikorange bis 1%**

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

Risikoevaluation

- i.v.: Zoledronat 4mg alle 4Wo
- s.c.: Denosumab 120mg alle 4Wo
- Antiresorptiva in Kombination mit mTOR-, VEGF- oder TK-Inhibitoren (Sirolimus, Bevacizumab, Sunitinib)

→ **Indikation - Ossäre Metastasen, Multiples Myelom: Risikorange 1-21%**



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

Zusätzliche Risikofaktoren - lokal

- Dentoalveoläre Eingriffe

16-33x



- Anatomische Faktoren

2x



- Schleimhautgetragener Zahnersatz

2x

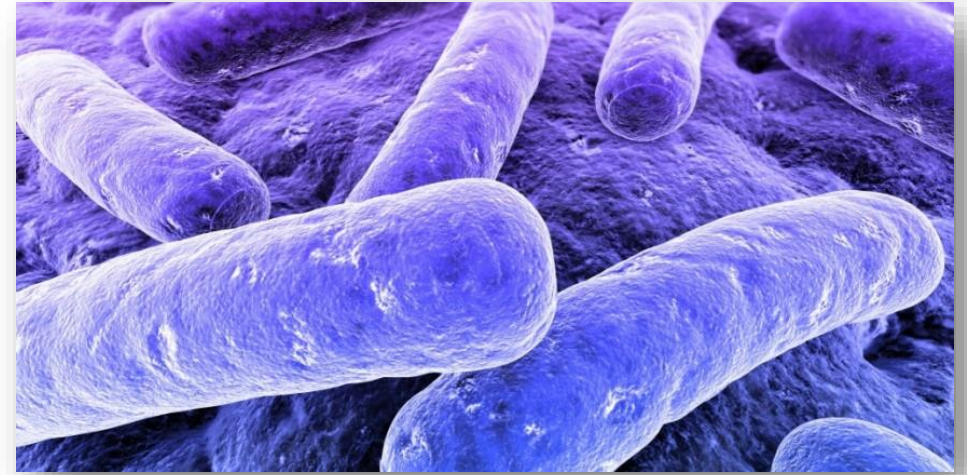


Ruggerio SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws.2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 1938-56.

Zusätzliche Risikofaktoren

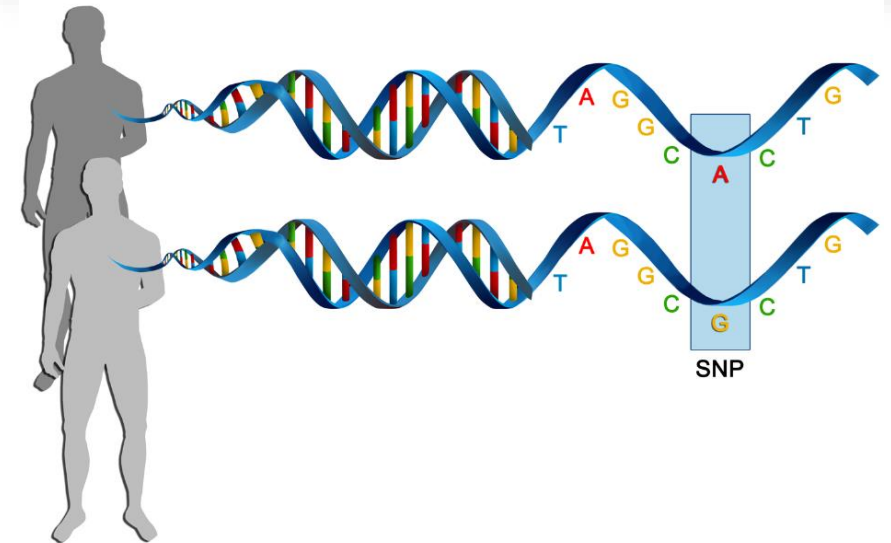
Begleitende orale Erkrankungen

- Parodontitis (periapikal, marginal) / Periimplantitis
- Karies profunda mit Pulpitis
- Sinusitis
- Infizierte Zysten



Genetik

- Einzel-Nukleotid Polymorphismen
- Assoziation genetischer Polymorphismen von Immunregulationsgenen mit der Entstehung einer MRONJ



Ruggerio SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws.2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 1938-56.

Zusätzliche Risikofaktoren

gesichert

- Kortikosteroide
- Diabetes mellitus
- Anämie (<10g/dl)
- Immunsuppression, Leukämie
- **Rauchen**

vermutet

- Alter
- Malnutrition



Yarom N et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol 2019.

Ruggerio SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws.2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 1938-56.

Welche oralchirurgischen Behandlungen sind möglich?

1. Keine Einschränkungen:

Osteoporosepatienten mit Behandlungsdauer < 4 Jahre oral / < 2 Jahre parenteral

2. Drug-holiday (2 Monate vor bis 3 Monate nach Eingriffen):

Osteoporosepatienten Behandlungsdauer > 4 Jahre oral / > 2 Jahre parenteral
sowie Patienten unter Punkt 1. mit Risikofaktoren

3. Keine invasiven Eingriffe:

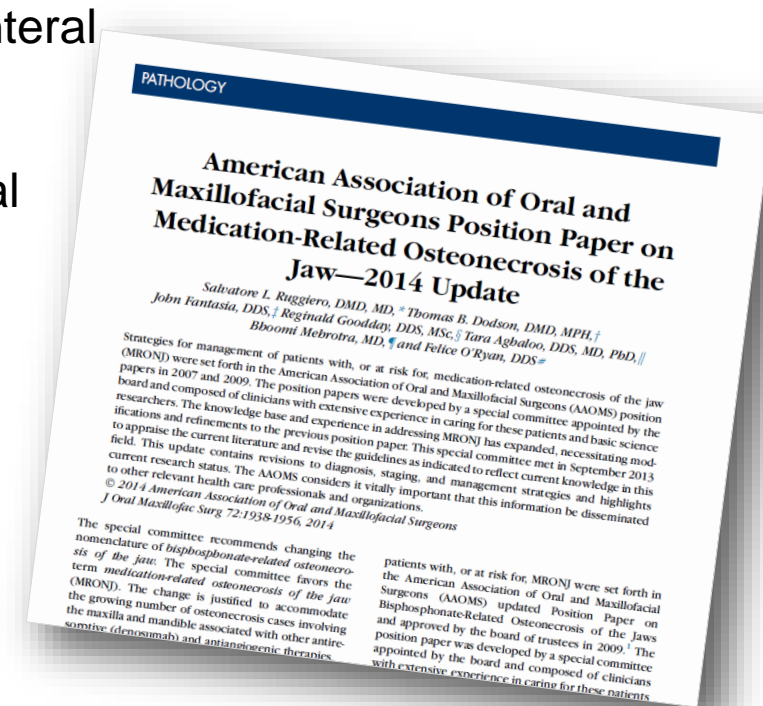
Onkologische Patienten (eventuelle Strahlentherapie: Punkt 2)

4. Unklar:

Management bei antiangiogenetischer Medikation → mindestens Punkt 2.
tendenziell gemäss Punkt 3.

Gilt nicht bei Akutsituationen

Literatur äusserst inhomogen



Ruggiero SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws.2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 1938-56.

Yarom N et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019.

Welche oralchirurgischen Behandlungen sind möglich?

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad

A

Operative Kiefereingriffe sollen unter und nach antiresorptiven Medikamenten einerseits auf ihre Indikation hin überprüft werden und andererseits immer unter strengen Infektions- und Wundheilungs-Kautelen erfolgen.

Diese lauten:

- prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung
- sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten im Sinne einer modellierende Osteotomie ggfls. mit Alveolotomie
- atraumatische Operation
- primär plastische Deckung, spannungsfreie Naht
- Orale flüssige oder passierte Kostform



Welche zahnärztlichen Behandlungen sind möglich?

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence IIa	Insgesamt umfasst die Sanierung des Zahnstatus bzw. der Mundhöhle Maßnahmen, die auch ohne die o.g. Medikationen sinnvoll und notwendig sind, hier aber zur Risikominderung einer AR-ONJ dienen und deshalb von hoher Bedeutung sind.
	Quellen: [51, 63-67]
	Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)



Implantate - Individuelle Indikationsevaluation

- Höhe des individuellen MRONJ-Risikos
Kontraindikation bei onkologischem Regime?!?
- Vorteile von Implantaten
z.B. Vermeidung von Prothesendruckstellen
- Erfordernis weiterer chirurgischer Massnahmen
z.B. Augmentationen



Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Implantate

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update

Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD,* Thomas B. Dodson, DMD, MPH,†
John Fantasia, DDS,‡ Reginald Goodday, DDS, MSc,§ Tara Agbaloo, DDS, MD, PhD,||
Bboomi Mebrotra, MD,¶ and Felice O’Ryan, DDS#

VS.

S3-Leitlinie (Langversion)

Zahnimplantate bei medikamentöser
Behandlung mit Knochenantiresorptiva
(inkl. Bisphosphonate)

- Drug holiday

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad C	Für die antiresorptive Therapie mit AR kann keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine Therapieunterbrechung ausgesprochen werden.
Level of Evidence IV	Quellen: [39, 59]
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

- Implantate bei onkologischen Patienten

Yarom N et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol 2019.

Prophylaxe / Prävention

Konsensbasiert

Der Verordnen

Risikoprofil re

Zur Verbe

Kommunik

Verlinkun

Exper

Starken

AGSMO-Laufzettel:
Überweisung / Konsil vor antiresorptiver Therapie des Knochens mit Bisphosphonaten oder Denosumab

Patientendaten:
Kiefernekrosen-Risiko: gering mittel hoch

Grunderkrankung:
 primäre Osteoporose
 sekundäre therapieinduzierte Osteoporose
 solider Tumor (Mamma-CA o.a.) ohne ossäre Metastasierung
 (Prophylaxe: Fernleitung von ossären Metastasen)
 solider Tumor (Mamma-, Prostata-CA o.a.) mit ossärer Metastasierung
 Multiples Myelom

Sonderinformationen:
Therapie-Dringlichkeit (z.B. Schmerz) hoch mittel niedrig
Therapie-Indikation Vermeidung Knochenmetastasen kurativ palliativ

Medikation:
Bisphosphonat: Präparat: _____
 Non-Amino-Bisphosphonat (z.B. Clodronat) oral i.v. Intervall alle 12 Mo. s.c. 60 mg ca. alle 6 Mo. s.c. 120 mg ca. alle 4 Wo.
 Amino-Bisphosphonat (z.B. Zoledronat) oral i.v. Intervall ca. alle 3 - 6 Mo. i.v. Intervall ca. alle 4 Wo.

Denosumab: Präparat: _____
 oral i.v. Intervall alle 12 Mo. s.c. 60 mg ca. alle 6 Mo. s.c. 120 mg ca. alle 4 Wo.

weitere aktuell vorgesehene (ggf. onkologische) Therapie
 Hormontherapie, welche _____
 Chemotherapie, welche _____
 Antikörpertherapie, welche _____
 Immun-Checkpoint Inhibitortherapie, welche _____
 Carcinom, ggf. Therapie-Dauer _____
 Antimetaboliten Therapie (andere Planungszahlungen nicht eintragen), welche _____
 Kopf-Hals-Strahlentherapie (andere Planungszahlungen nicht eintragen), welche _____
 Sonstige relevante Medikation: _____

Zahnstatus (wird vom Zahnarzt oder Mund-,Kiefer-,Gesichtschirurgen ausgefüllt)
 keine zahnärztliche Zahnort oder Mund-,Kiefer-,Gesichtschirurgen ausgefüllt
 kariöse Läsionen _____
 Implantate _____
 schleimhautgetragene Prothesen _____
 prothetische Neuversorgung erforderlich, ggf. welche / wann? _____
 Parodontitis _____
 andere Reinkontaminationen, welche? _____
 anstehende Zahnentfernungen, ggf. welche / wann? _____
 sonstige Empfehlungen bitte auf der Rückseite vermerken

empfohlene Recall-Intervalle: 3 Mo. 6 Mo. 12 Mo.

Datum: _____
 E. Schlegel, Mainz, K.A. Götze, Wiesbaden www.agsmo.de oder www.antiosteoporose.de
 AGSMO-Laufzettel empfohlen durch die S3-Leitlinie AR-ONJ (007/091), www.awmf.de

Stempel des Verordnenden
 Datum
 Unterschrift
 Stempel ZMK / MKG

... für das AR-ONJ

... unterrichten.

... interdisziplinären

... SORS-Laufzettel (mit

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

Prophylaxe / Prävention

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

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

Bisphosphonate - Praxistipps

- Sorgfältige Anamneseerhebung
- Herdabklärung
- Bei manifester MRONJ frühzeitige chirurgische und antibiotische Therapie
- Keine Indikationseinschränkung für konservierend / prothetische Massnahmen
- Oralchirurgie / Implantate - Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung
- Recall-Intervalle nach Risikoprofil

Aufklärung

Sprechstunde:

Montags 08:00-17:00

Tel. +41 44 255 30 58

mkg.sprechstunden@usz.ch

Stationäre Patienten:

Direkte Vorstellung

Tel. 51526

paul.schumann@usz.ch

