



S3-Leitlinie

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)

AWMF-Register-Nr. 007-091

Autoren der Leitlinie:

Eik Schiegnitz, Bilal Al-Nawas, Sebastian Hoefert, Sven Otto, Christoph Pautke,

Oliver Ristow, Pit Voss, Knut A. Grötz

Koordination:

Knut A. Grötz

Methodische Beratung und Monitoring:

I. Kopp, Marburg, AWMF

Datum der Erstellung der Erstleitlinie: 15.04.2012

Datum der letzten Aktualisierung: 12/2018

Geplantes Überarbeitungsdatum: 2023

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie.....	4
1.1. Herausgeber.....	4
1.2. Federführende Fachgesellschaft.....	4
1.3. Finanzierung der Leitlinie	4
1.4. Kontakt	4
1.5. Zitierweise	4
1.6. Besonderer Hinweis	4
1.7. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	5
1.7.1. Autoren dieser Leitlinie	5
1.7.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	5
1.7.3. Methodische Begleitung	10
1.8. Verwendete Abkürzungen	10
2. Einführung.....	11
2.1. Geltungsbereich und Zweck	11
2.1.1. Gründe für die Erstellung der Leitlinie	11
2.1.2. Ziele der Leitlinie.....	13
2.1.3. Definition und Einteilung der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose	13
2.1.4. Adressaten.....	14
2.1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	16
2.2. Grundlagen der Methodik.....	17
2.2.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	18
3. Konsentiert und abgestimmte Empfehlungen	19
3.1. Lebensqualität.....	19
3.2. Inzidenz und Häufigkeitsrate.....	21
3.3. Prophylaxe vor AR-Therapie.....	29

3.4.	Prävention unter und nach AR-Therapie	34
3.5.	Früherkennung und Diagnostik	42
3.6.	Therapie	45
4.	Zusammenfassung	58
5.	Literaturverzeichnis	59

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gefördert.

1.4. Kontakt

Federführender Autor: Dr. med. Dr. med. dent. Eik Schiegnitz
(eik.schiegnitz@unimedizin-mainz.de)

Koordinator: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Knut A. Grötz

1.5. Zitierweise

S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen [2017], AWMF Registernummer: 007-091, Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Voss P, Grötz KA

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders

kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Urheber reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet. Bei Anmerkungen zu dieser aktualisierten Version bitten die Autoren um Email-Kontakt an eik.schiegnitz@unimedizin-mainz.de.

1.7. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.7.1. Autoren dieser Leitlinie

Schiegnitz E., Al-Nawas B., Hoefert S., Otto S., Pautke C., Ristow O., Voss P., Grötz K.A.

1.7.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und deren Mandatsträger

Gesellschaft		Beauftragte/r	Teilnahme Konsensus- Konferenz am 14.01.2017	Erklärung über Interessen- konflikte liegt vor
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.	AWMF	Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Dr. Dr. Eik Schiegnitz, Mainz	Ja	Ja
Deutsche Krebsgesellschaft	DKG	Siehe AGS		

Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin	ASORS	Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz, Wiesbaden Prof. Dr. Ingo Diel, Mannheim	Ja Ja	Ja Ja
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie	AGO	Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	AIO	Prof. Dr. med. Karin Jordan, Halle	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie	AUO	Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Homburg/Saar	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie	ARO	Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Mainz	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie	AHMO	PD Dr. Dr. Sven Otto, München	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie	OPH	Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie	DGOP	Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	DGHNO	Prof. Dr. Jens Büntzel, Nordhausen	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Zahn-Mund-Kieferheilkunde	DGZMK	Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Kieferchirurgie	AG Ki	Dr. Dr. Oliver Ristow, Heidelberg	Ja	Ja
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin	AK OPOM	Dr. Dr. Sebastian Hoefert, Tübingen	Ja	Ja

Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung	DGZ	PD Dr. Ingmar Staufenbiel	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Parodontologie	DG Paro	Prof. Dr. Reiner Mengel, Marburg	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien	DGPro	Prof. Dr. H.-J. Wenz, Kiel	Ja	Ja
Berufsverband Deutscher Oralchirurgen	BDO	Dr. Martin Ullner, Hochheim	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Medizinische Physik und Strahlenbiologie	DEGRO	Dr. Dorothea Riesenbeck, Recklinghausen	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Nebenwirkungen und Supportive Therapie	AG NW-SUPPO	Dr. Dorothea Riesenbeck, Recklinghausen	Ja	Ja
Arbeitskreis Lebensqualität	AK LQ	Dr. Steffi Pigorsch, München	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	DGHO	Prof. Dr. med. Karin Jordan, Halle	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	Prof. Dr. Marcus Schmidt, Mainz	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Urologie	DGU	Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Homburg/Saar	Ja	Ja
DGU-Arbeitskreis Onkologie	AKO	Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Homburg/Saar	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Osteologie	DGO	Prof. Dr. Franz Jakob, Würzburg	Nein	Nein
Dachverband Osteologie	DVO	Prof. Dr. Dieter Felsenberg, Berlin	Nein	Nein

		Prof. Dr. Franz Jakob, Würzburg	Nein	Nein
Deutsche Akademie für osteologische und rheumatologische Wissenschaften	DAdorW	Prof. Dr. Dieter Felsenberg, Berlin	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Sektion Knochenstoffwechsel	DGE	Prof. Dr. Dr. Christian Kasperk, Heidelberg	Nein	Nein
Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie	DG KliPha	PD Dr. C. Schindler, Dresden	Ja	Ja
Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer	AKZ	PD Dr. C. Schindler, Dresden	Ja	Ja
Deutsche Röntgengesellschaft	DRG	PD Dr. Sönke Langner, Greifswald	Nein	Nein
AG Kopf-Hals-Diagnostik		PD Dr. Sönke Langner, Greifswald	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	DGN	Prof. Dr. Dr. Chr. Menzel	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin	DEGUM	Dr. Dr. Pit Voss, Freiburg	Ja	Ja
Deutsch - Österreichisch - Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich	DÖSAK	Prof. Dr. Dr. Christoph Pautke	Ja	Ja
Deutsche Gesellschaft für Pathologie	DGP	Prof. Dr. V. Krenn, Trier	Nein	Nein

		Professor Dr. med. Abbas Agaimy, Erlangen	Nein	Nein
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.		Prof. Dr. Veith Krenn, Trier	Nein	Nein
		Professor Dr. med. Abbas Agaimy, Erlangen	Nein	Nein
Bundeszahnärzte- kammer	BZÄK	Dr. Michael Frank, Frankfurt	Ja	Ja
	KZBV	Dr. Michael Frank, Frankfurt	Ja	Ja
Arbeitsgemeinschaft Plasmozytom/Multiples Myelom	APMM	Dr. Rolf Pelzing	Nein	Nein
		Martina Weber	Nein	Nein
Bundesverband der Frauenselbsthilfe nach Krebs	FSH	Heidi Haase	Ja	Ja
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe	BPS	Hans-Dieter Bokemeyer	Nein	Nein
		Karl-Heinz Klöpfer, Darmstadt	Nein	Nein
Orthopädische Gesellschaft für Osteologie	OGO	Prof. Dr. Christopher Niedhart, Heinsberg	Ja	Ja
Deutsche Osteoonkologische Gesellschaft	DOG	Prof. Dr. Florian Schütz, Uni Heidelberg	Nein	Nein

1.7.3. Methodische Begleitung

Methodische Begleitung erfolgte durch Prof. I. Kopp, Marburg (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF))

1.8. Verwendete Abkürzungen

AR-ONJ	Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen
--------	---

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Gründe für die Erstellung der Leitlinie

Gründe für die Erstellung einer Leitlinie zur Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (AR-ONJ) bestehen durch:

- a. Prävalenz und Indikation der Antiresorptiva-Medikation
- b. Relevanz der AR-ONJ
- c. Prävalenz und Inzidenz der AR-ONJ
- d. Therapeutische Unsicherheit und Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation
- e. Gesundheitsökonomische Bedeutung

ad a. Prävalenz der Antiresorptiva-Medikation

Zu den Antiresorptiva gehören die Gruppe der Bisphosphonate und Denosumab. Antiresorptiva werden bei unterschiedlichen malignen und benignen Knochenstoffwechselstörungen und bei der Hyperkalzämie gegeben. Zu den Hauptindikationen gehören:

- Multiples Myelom
- ossäre Metastasierung solider Tumore (insbesondere des Mamma- und Prostata-Karzinoms)
- Osteoporose (primäre und sekundäre)
- Morbus Paget

Das Mamma- und das Prostata-Karzinom sind die jeweils geschlechtsbezogen häufigsten malignen Tumore mit jeweils zirka 60.000 bis 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (Robert-Koch-Institut 2015 [1]). Die Neuerkrankungszahl des Multiples Myeloms liegt im Jahr 2016 bei zirka 6.800 in Deutschland.

An den verschiedenen Formen der Osteoporose leiden zirka 8 bis 10 Mio. Menschen in Deutschland. Zirka 150.000 Schenkelhalsfrakturen pro Jahr in Deutschland verweisen auf die Häufigkeit therapiebedürftiger Patienten.

ad b. Relevanz der AR-ONJ

Die antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose ist eine potentiell schwerwiegende Erkrankung, (Ruggiero S.L. et al. 2009 [2]) da sie mit relevanten funktionellen Beeinträchtigungen (Kompromittierung der Kaufunktion und der oralen Anteile der Schluck und Sprechfunktion) und insgesamt mit einer Minderung der mundbezogenen Lebensqualität einhergehen kann. Die Rehabilitation nach ausgeheilten AR-ONJ ist anspruchsvoll.

ad c. Prävalenz / Inzidenz der AR-ONJ

Die Angaben zur Prävalenz der AR-ONJ sind von vielen Faktoren, die einerseits die tatsächliche Häufigkeit, andererseits die Studienqualität beeinflussen, abhängig. Eine Einteilung nach Risikoprofil anhand Antiresorptiva-Indikation und Antiresorptiva-Medikation ist in Kapitel 3.2 dargestellt.

ad d. Therapeutische Unsicherheit und Notwendigkeit interdisziplinärer Kommunikation

Neben der zielgerichteten Therapie der AR-ONJ werden in Zukunft Strategien zur Vermeidung einer Kiefernekrose eine immer größere Bedeutung bekommen. Das individuelle Risikoprofil für eine AR-ONJ ist sehr unterschiedlich und von vielen einflussnehmenden Faktoren abhängig. Deshalb muss die Prophylaxe und Prävention einer AR-ONJ diesem Risikoprofil angepasst werden, um Über- und Untertherapien zu vermeiden. Hierfür ist eine bessere Aufklärung der Patienten (Migliorati CA et al. 2010 [3], LoE III) und eine intensivere Kommunikation zwischen AR-Verordnenden einerseits und Zahnarzt/MKG-Chirurg andererseits (Lopez-Jornet P et al. 2010 [4], LoE III) erforderlich.

ad e. Gesundheitsökonomische Bedeutung

Behandlungen von manifesten AR-ONJ Läsionen sind häufig an die Notwendigkeit einer stationären Betreuung wegen intravenöser antiinfektiver Therapie gebunden. Sowohl die DRG-basierten Kosten, als auch die stationäre Verweildauer dieser Patienten, wie auch die Häufigkeit längerfristiger ambulanter

Nachbehandlungsphasen verweisen auf die ökonomischen Belastungen. Im Vergleich dazu sind die zu erwartenden finanziellen Aufwendungen für Prophylaxe und Prävention im Rahmen eines regelmäßigen peritherapeutischen Recalls durch den Hauszahnarzt wesentlich niedriger.

2.1.2. Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie soll die Prophylaxe vor und die Prävention unter und nach AR-Therapie, sowie die Früherkennung einer AR-ONJ darlegen. Die hierfür notwendige Initiative des AR-Verordnenden in der Patientenaufklärung (Migliorati CA et al. 2010 [3], LoE III) und die interdisziplinäre Kommunikation zwischen diesem und dem die Prophylaxe/Prävention Führenden (Lopez-Jornet P et al. 2010 [4], LoE III) ist ebenfalls Inhalt der Leitlinie.

Zentrales Ziel der Leitlinie ist somit die Reduktion der Ereigniszahl an Kiefernekrosen durch Verbesserung der Inanspruchnahme der gesetzlichen zahnärztlichen Vorsorge (inklusive der Patienten-eigenen Mundhygiene) durch Patienten mit AR-Therapie.

Außerdem soll die Leitlinie Empfehlungen zur maßvollen und notwendigen Therapie der manifesten AR-ONJ erarbeiten. Daneben soll die Leitlinie andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen benennen und in die peritherapeutische Betreuung einbeziehen.

Behandler, Patienten und Körperschaften sollen in ihrer jeweiligen Entscheidungsfindung unterstützt werden.

2.1.3. Definition und Einteilung der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose

Eine Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (AR-ONJ) liegt vor, wenn die Trias

- mehr als 8 Wochen freiliegender oder sondierbarer Kieferknochen
- Antiresorptiva in der Anamnese und
- keine Kopf-Hals-Radiatio in der Anamnese

zutrifft (Marx 2003 [5], LoE IV; Ruggiero et al. 2004 [6], LoE IV; Ruggiero et al. 2009 [7], LoE IV).

Nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) lassen sich folgende Stadien bei der AR-ONJ definieren (Ruggiero et al. 2014 [7], LoE IV):

Stadium 0: keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen aber unspezifische Symptomatik und/oder radiologische Hinweise

Stadium 1: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion

Stadium 2: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen in symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion

Stadium 3: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen in symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion und einem oder mehreren der folgenden Symptome:

- Exponierter, nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Regionen (z.B. Kieferhöhle, Jochbein und Unterkieferbasis) ausbreitet
- Pathologische Frakturen
- Extraorale Fisteln
- Mund-Antrum-Verbindungen

2.1.4. Adressaten

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie richten sich an:

○ Patientenzielgruppe

Patienten mit vorgesehener, laufender oder stattgehabter Medikation durch Bisphosphonate und/oder Denosumab

○ Versorgungsbereich

- ambulante und stat. Einrichtungen, die mit der Versorgung dieser Patienten betraut sind (z.B. Praxen, CCC (Comprehensive Cancer Center), Tumorzentren (zur Anwendung im internen Qualitätsmanagement))

○ **Anwenderzielgruppe/Adressaten**

AR-Verordnende, insbesondere aus den Facharztgruppen

- Hämatologie / Onkologie, Rheumatologie
- Gynäkologie
- Radioonkologie
- Osteologie
- Endokrinologie

Mit der oralen und perioralen Prophylaxe, Prävention und Therapie befasste

- Zahnärzte, Zahnärzte mit Tätigkeitsschwerpunkten
- Zahnärzte für Parodontologie
- Zahnärzte für Oralchirurgie.
- Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen

und Ärztinnen und Ärzte, die ohne therapeutische Maßnahmen bei den betroffenen Patienten in die Diagnostik der AR-ONJ involviert sein können

- Radiologe
- Nuklearmediziner
- Pathologen

und zur Information von

- Nephrologen, Internisten, Unfallchirurgen, Allgemeinmediziner, Urologen, Pädiater
- Pflegekräfte
- Grundlagen-Wissenschaftlern.

2.1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die Autoren adressiert werden.

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar. Die Methodik der AWMF sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde eine durch die AWMF moderierte, strukturierte Konsensuskonferenz durchgeführt [8]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern formal abgestimmt. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 3), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensusstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 4 den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 3: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 4: Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

2.2.1. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie stellte die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für die Konsensuskonferenz (Raummieten, Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Autoren). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessenkonflikte sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Konsentiente und abgestimmte Empfehlungen

3.1. Lebensqualität

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence IIa	Die Lebensqualität wird durch das Auftreten einer AR-ONJ subjektiv und objektiv nachhaltig reduziert. Quellen: [9, 10] Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Um eine Reduktion der Lebensqualität durch das Auftreten einer AR-ONJ zu vermeiden, sollen suffiziente Prophylaxe- und Präventionsmaßnahmen sowie eine frühzeitige und zielführende Therapie durchgeführt werden.
Level of Evidence IIa	Quellen: [9-11] Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Hintergrund

In zahlreichen klinischen Studien konnte dargestellt werden, dass die Anwendung von Antiresorptiva bei nicht-onkologischen Patienten (z.B. bei Osteoporose) zu einer verminderten Häufigkeit von Knochenfrakturen und Schmerzen führt (Bai et al. 2013 [12], LoE Ib; Huang et al. 2014 [13], LoE III; Hongo et al. 2015 [14], LoE Ib). Auch bei onkologischen Patienten helfen Antiresorptiva pathologische Frakturen zu verhindern

und die Lebensqualität zu verbessern (Patrick et al. 2015 [15], LoE IV; Cleeland et al. 2013 [16], Ib; Peddi et al. 2013 [17], LoE Ia).

Auf der anderen Seite kann das Auftreten einer AR-ONJ als Nebenwirkung einer AR-Therapie zu einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik und einer Reduktion der Lebensqualität führen (Kyrgidis et al. 2012 [10], LoE IIb; Miksad et al. 2011 [9], LoE III).

Insgesamt haben AR einen wichtigen therapeutischen Stellenwert sowohl bei nicht-onkologischen Patienten als auch bei onkologischen Patienten. Prophylaxe- und Präventionsmaßnahmen sowie eine frühzeitige und zielführende Therapie sind aber unbedingt anzustreben, um die Verringerung der Lebensqualität durch eine AR-ONJ zu verhindern.

3.2. Inzidenz und Häufigkeitsrate

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence	Die AR-ONJ Ereignisraten können 3 typischen Patientenkollektiven zugeordnet werden:
IIb	<ul style="list-style-type: none"> - 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)

Hintergrundtext

Die Angaben zur Ereignisrate, Inzidenz und Prävalenz der AR-ONJ sind von vielen Faktoren, die einerseits die tatsächliche Häufigkeit, andererseits die Studienqualität beeinflussen, abhängig. Große Antiresorptiva-Vergleichsstudien haben häufig die AR-ONJ nicht als primäres Endziel, eine Verzerrung durch Unterschätzungen der vorliegenden Nekroseereignisse ist möglich. Bei einigen dieser Studien war zu Beginn die Möglichkeit einer Kiefernekrose nicht bekannt gewesen.

Gezielte Fallkontrollstudien oder Fallsammlungen können hingegen zur Überschätzung der Nekrosenanzahl neigen.

Die International Task Force on ONJ 2016 sieht Ereignisraten bei Osteoporosepatienten unter Antiresorptiva (Bisphosphonate und Denosumab) von 0,001 – 0,01 % und bei onkologischen Patienten von 1 – 15 % (*Khan et al. 2016, LoE IV [43]*).

Eine Einteilung eines vermuteten Risikoprofils (niedrig, mittel, hoch) bietet sich anhand der pharmakologischen Eigenschaften, Indikationen und der zu erwartenden Dosen an. Dieser Einteilung liegen die bisher bekannten Ereignisraten, Inzidenzen und Prävalenzen zugrunde. Diese werden im Folgenden dargestellt:

1. niedriges Risikoprofil mit einer vermuteten Risiko-Range von 0 bis 0,5 %

Indikation: primäre Osteoporose

BP-Medikation: Oral: u.a. Alendronat, Ibandronat oder Risedronat

I.v.: Zoledronat 5 mg alle 12 Monate, Ibandronat 3mg/3ml alle 3 Monate.

S.c.: DNO-Medikation (60 mg alle 6 Monate)

Prävalenz BP-Medikation: 0,0 - 0,5 %

BP-Medikation < 4 Jahre: 0,04 %

BP-Medikation > 4 Jahre: 0,21 %

(*Hallmer et al. 2014, LoE III [34]; Lo et al. 2010, LoE III [44]*)

Inzidenz BP-Medikation: 1 Fall/1.445 Patienten-Medikationsjahre

(*Ulmner et al. 2014, LoE III [41]*)

Prävalenz DNO-Medikation: 0,13 - 0,21 %

(*Papapoulos et al 2015, LoE IIa [18] ; Bone et al. 2013, LoE IIb [19]*)

Bei kleineren Kollektiven sind für die primäre Osteoporose und orale BP-Medikationen (Alendronat) deutlich höhere AR-ONJ-Ereignisraten (4 %) (*Sedghizadeh et al. 2009, LoE III [45]*) beschrieben worden. Diese Zahlen gehen in einer Koreanischen

Untersuchung bis 9,1 %, wobei höhere Inzidenzen nach 1,5 Jahren Verabreichungsdauer gesehen wurden (*Kwon JW et al. 2015, LoE III [24]*). Bei der gezielten Nachuntersuchung von Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie und Zahnextraktionen lag die Prävalenz bei 2,5 % im Vergleich zu Patienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie mit 12,4 % (*Taylor et al. 2013, LoE III [39]*). Eine Untersuchung in Schweden errechnete für die orale Bisphosphonattherapie eine Patientenjahr adaptierte therapieabhängige Inzidenz von 1 Fall/1.500 Patiententherapiejahre für das Jahr 2007 und 1 Fall/1.445 Patiententherapiejahre (0,069 %) für das Jahr 2008 (*Ulmner et al. 2014, LoE III [41]*). Eine andere Untersuchung in Schweden mit etwa 1.2 Mio. Patienten schätzt die Prävalenz auf 0,024 % und bei intravenöser Applikation auf 2,8 % (*Hallmer et al. 2014, LoE III [34]*).

Der Median bis zum ersten Auftreten von Nekrosen lag für intravenöse Bisphosphonate bei 3 (1 - 6 Jahre) und oralen Bisphosphonaten bei 4 (2 - 6 Jahre) (*Rogers et al. 2015, LoE III [35]*). Für die einmal jährliche i.v.-Applikation und kurzem Follow-Up (Zoledronat) sind niedrigere AR-ONJ-Ereignisraten (*Grbic et al. 2008, LoE II [46]*) beschrieben worden. Allerdings gibt es auch Prävalenzen bei kleinen Kollektiven mit 10,4 % nach klinischer und radiologischer Untersuchung bei halbjähriger Gabe von Zoledronat (*Rugani et al. 2014, LoE IIb [37]*).

In Osteoporosestudien zeigte Denosumab (60 mg alle 6 Monate) bei kurzzeitiger Beobachtung keine Kiefernekrosen (*Orwoll et al. 2012, LoE Ib*). In der Extension-Therapiegruppe wurden hingegen bei QR-DNO-Studien Nekrosefälle beobachtet (*Papapoulos et al 2015, LoE IIa [18]*, *Bone et al. 2013, LoE IIb [19]*).

Diese lagen für 4550 Patienten bei einer Beobachtung von bis zu 6 Jahren bei 0,0013 % (*Bone et al. 2013, LoE IIb [19]*).

Bisphosphonate haben eine kumulative Wirkung aufgrund ihrer Pharmakokinetik. Während bei oraler Applikation ca. 1 % aufgenommen werden, werden bei intravenöser Applikation 99 % resorbiert. Die Halbwertszeit wird mit 10 – 12 Jahre angegeben. (*Baron et al. 2011, LoE IV [47]*). Für kumulative Wirkungen sprechen die beobachteten Ereignisraten, die mit der Behandlungsdauer ansteigen. (*Hallmer et al. 2014, LoE III [34]*; *Lo et al. 2010, LoE III [44]*). Insbesondere bei langjähriger Anwendung von Antiresorptiva zur Therapie der Osteoporose und weiteren bestehenden Risikofaktoren für eine Kiefernekrose kann das Risiko daher erhöht sein (*Lo et al. 2010, LoE III [44]*).

2. mittleres Risikoprofil mit einer vermuteten Risiko-Range von bis zu 1 %

Patientengruppen: Patienten mit therapie-induzierter Osteoporose, sekundärer Osteoporose und Therapieindikationen zur Vermeidung von Skeletal Related Events (SRE)

Co-Medikation mit Immunmodulatoren (Rheumamedikamente, u.a. MTX)

Grunderkrankungen mit negativer Wundheilungs- und/oder Immunbeeinflussung (u.a. Diabetes, Anämie)

BP-Medikation: I.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 6 Mo.)

I.v. (Zoledronat 1x/Jahr) oder orale Bisphosphonate mit gleichzeitiger Medikation mit Immunmodulatoren und/oder mit wundheilungs- oder immunmodulierender Grunderkrankung.

Prävalenz BP-Medikation: 1 %

(Hines et al. 2009, LoE III) [48]

Die International Task Force on ONJ 2016 benennt weitere Grunderkrankungen und Co-Medikationen, die einen Einfluss auf die AR-ONJ Ereignisraten haben. Als Erkrankungen werden Anämie, Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus und Dialyse genannt. Im Weiteren Chemotherapie, Glukokortikoidtherapie, Antiangiogenetherapien und auch das Lebensalter. In diesem Zusammenhang zeigten sich z.T. signifikant gesteigerte Nekrosezahlen.

3. hohes Risikoprofil mit einer vermuteten Risiko-Range 1 bis 21 %

BP-Indikation: Ossäre Metastasen, Multiples Myelom

BP-Medikation: I.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 4 Wochen)

DNO-Medikation: S.c. (120 mg alle 4 Wochen)

Neue Substanzen (mTOR-, VEGF-, TK-Inhibitoren) in Kombinationstherapie mit Antiresorptiva

Prävalenz BP-Medikation: 1 bis 21 %

(Walter et al. 2010, LoE II [49]; Bonomi et al. 2010, LoE III [50]; Vahtsevanos et al. 2009, LoE I, LoE III [51], Then et al. 2012, LoE III [38]; Hallmer et al. 2014, LoE III [34])

Prävalenz DNO-Medikation: 2 – 5 %

(Fizazi et al. 2011, LoE Ib [28]; Smith et al. 2012, LoE Ib [30], Stopeck et al. 2016, LoE Ib [40])

Ereignisraten Neue Substanzen in Kombination mit Bisphosphonaten:

Bisphosphonate mit Sorafenib/Sunitinib (TK-Inhibitor): 17 %

(Beuselinck et al. 2012, LoE III [22])

Bisphosphonate mit Bevacizumab (VEGF-Inhibitor): 0,9 - 2,4 %

(Guarneri et al. 2010, LoE III [20])

Die Ergebnisse zur Prävalenz hängen offensichtlich bei diesem Patientenkollektiv stark vom Studiendesign ab (pro- vs. retrospektive Untersuchung; Mundhöhleninspektion erfolgt oder nicht, Auswertung von ICD-Codes, Bewertung von Nichtfachärzten), wie bereits oben dargestellt.

Prävalenz bei Multiplem Myelom 4,9 % (ohne Inspektion) vs. 20,5 % (mit Inspektion)

(Walter et al. 2010, LoE II [49] direkter Gruppen-Vergleich)

Bisphosphonate mit einer klassischen Chemotherapie (Melphalan) zeigten bei Patienten mit Multiplen Myelom Prävalenzen von bis zu 23 % (Then et al. 2012, LoE III [38]).

Mögliche Beeinflussung der Prävalenz durch Co-Medikationen (VEGF – und TK-Inhibitoren)

Im Vergleich (n = 116) zeigt die alleinige BP-Therapie eine signifikant niedrigere Prävalenz der AR-ONJ gegenüber der Kombination von BP und einem Angiogenesehemmer oder einem TK-Inhibitor (Bevacizumab oder Sunitinib) mit 1,1 % versus 16 % (p = 0,008) (*Christodoulou et al. 2009, LoE IV [27]*). Der Angiogenesehemmer Bevacizumab zeigte ohne begleitende BP-Medikation eine Prävalenz von 0,3 bis 0,9 % (n = 3560) (*Guarneri et al. 2010, LoE III [20]*). Im Vergleich von BP-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie (n = 42) verkürzte sich die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Nekrose von 22,9 auf 12,4 Monate. 70% der Nekrosen wurden dabei spontan beobachtet (*Lescaillie et al. 2013, LoE III [21]*). Eine Kombination von BP-Therapie mit TK-Inhibitoren zeigte eine Inzidenz von 17 % nach 12 Monaten Therapiedauer (*Beuselinck et al. 2012 LoE III [23]*).

Prävalenz bei Denosumab

Denosumab ist ein RANKL Antikörper und lagert sich nicht im Knochen ab. Halbwertszeiten werden mit 24 bis 26 Tagen angegeben, Wirksamkeiten bis ca. 5 Monaten. Aus diesem Grund wird ein AR-ONJ Risiko nach 6 Monaten Therapiepause als nicht mehr vorhanden angenommen (*Baron et al. 2011, LoE IV [47]*).

Denosumab wies bei onkologischen Indikationen in den Zulassungsstudien überwiegend ähnliche AR-ONJ Ereignisraten wie Zoledronat auf. Es waren jedoch insgesamt höhere Zahlen zu verzeichnen, wobei diese nicht signifikant waren. Kiefernekrosen wurden z.T. erst sekundär oder als Nebenvariablen abgebildet (*Thomas et al. 2010, LoE IV [52]*).

Tab. 1: AR-ONJ-Prävalenz unter Denosumab-Medikation vs. Zoledronat-Medikation

Autor	LoE	Jahr	Indikation	n	Prävalenz AR-ONJ	
					Denosumab	Zoledronat
Henry et al. [32] *	III	2014	Multiples Myelom &	1.597	0,8 % (n = 13)	1,1 % (n = 18)

			Knochenmetastasen (außer Mamma- & Prostata-Ca.)			
Stopeck et al. [53] *	Ib	2010	Meta. bei Mamma- karzinom.	2.046	2,0% (n = 20)	1,4% (n = 14)
Fizazi et al. [28] *	Ib	2011	Meta. bei Prostata- karzinom.	1.901	2,0 % (n = 14)	1,0 % (n = 9)
Smith et al. [54] *	Ib	2012	Meta. bei Prostata- karzinom.	1.432	5 % (n = 33)	Placebo
Stopeck et al. [40] §	Ib	2016	Safety Analyse von 2 Extensionsstudien	295	2 u. 2,3 % (n = 20, 22) Auf 2,5 u. 2,4 % (n = 26, 23)	1,4 u. 1,3 % (n = 14, 12) Auf (+ DNO) 1,8 u. 1,4 % (n = 18, 13)
Gnant et al. [31] *	Ib	2015	Sekundäre Osteoporose	3.425	0 (n = 0)	Placebo
Cummings et al. [55] *	II	2009	Primäre Osteoporose	7.868	0 (n = 0)	Placebo
Lipton et al. [29]; Saad et al. [36] §	III	2012	Analyse von 3 Phase 3 Studien	5.586	1,8 % (n = 52)	1,3 % (n = 37)
Qi et al. [56] §	Ia	2014	Meta-Analyse von 7 randomisierten Phase 3 Studien (Meta- Analyse)	8963	1,7 %	Nicht benannt

*: Diese Studien hatten die Kiefernekrose nicht als primäres Endziel (Nebenvariable).

§: Diese Studien haben andere Studien retrospektiv auf Kiefernekrosen ausgewertet. Bei diesen Studien waren die Kiefernekrosen Nebenvariablen.

Doppelblindstudien mit Zoledronat oder Denosumab im 4w Therapiearm zeigten bei einem Extensionsarm mit Denosumab einen Anstieg der adjustierten Prävalenz in der Zoledronat/Denosumabgruppe von 1,4 % (Mammakarzinom) und 1,3 % (Prostatakarzinom) auf 1,8 % und 1,4 %. In der Denosumab/Denosumabgruppe war ein Anstieg von 2,0 % (Mammakarzinom) und 2,3 % (Prostatakarzinom) in der Extensionsgruppe auf 2,5 % und 2,4 % zu verzeichnen (*Stopeck et al. 2016, LoE Ib [40]*).

Im Gegensatz zu Denosumab können bei Bisphosphonaten kumulative Wirkungen auf das AR-ONJ Risiko angenommen werden. Die Halbwertszeiten von BP werden mit 10 – 12 Jahren angegeben, die von DNO mit 24 – 26 Tagen. Aus diesem Grund können besondere Risiken bei der Umstellung von einer BP-Therapie auf eine DNO-Therapie vermutet werden (*Stopeck et al. 2016, LoE Ib [57]*). Allerdings wurde auch Zeitabhängigkeiten des Risikos bei Denosumab beschrieben. 1 % im ersten Behandlungsjahr, 3 % im zweiten und 4 % im dritten Behandlungsjahr (*Smith et al. 2012, LoE Ib [30]*).

Antiresorptiva bei Kindern

Ein narratives Review konnte bisher noch keine Fälle von Kiefernekrosen bei Kindern aufzeigen, bei denen Antiresorptiva angewendet wurden. Das Risiko für Kiefernekrosen bei Kindern kann daher zurzeit als gering vermutet werden (*Hernandez et al. 2016, LoE IV [33]*).

Andere Substanzen, Neue Therapeutika und Small Molecules

Weitere Substanzen, die ebenfalls ein Risiko oder mit dem Risiko einer Verschlechterung einer bestehenden Kiefernekrose einhergehen können und daher Erwähnung finden sollen, sind Radium-223 Dichlorid und Neue Substanzen/Small Molecules (mTOR-, VEGF-, TK-Inhibitoren). Radium-223 Dichlorid wird in der Prostatakarzinomtherapie angewendet. Radium-223 Dichlorid ist ein Alpha-Strahler, der an Regionen mit erhöhtem Knochenstoffwechsel bindet. Eine Ansammlung in Kiefernekrose- oder kiefernekrosegefährdeten- Arealen kann daher nicht ausgeschlossen werden (Parker et al. 2013, LoE Ib [58]).

Neue Substanzen (mTOR-, VEGF-, TK-Inhibitoren) in Monotherapie:

Hier kann an Hand der vorliegenden Ereignisraten eine Einteilung in ein geringes Risiko angenommen werden. Bisher wurden nur in einer Studie Prävalenzen von 0 bis 0,5 % (Mittel: 0,2 %) genannt. (Guarneri et al. 2010, LoE III [20]).

Kombinationen mit Antiresorptiva wurden bereits im obigen Text behandelt.

3.3. Prophylaxe vor AR-Therapie

Konsensbasierte Empfehlung	
	Der Patient soll über das Risiko einer AR-ONJ (inklusive Einschätzung des Risikoprofils anhand Medikation und Begleitfaktoren) unterrichtet werden.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Aufgrund des AR-ONJ Risikos soll der AR-Verordnende eine zahnärztliche Vorstellung anregen, auch wenn sich

Level of Evidence III	der betreffende Patient in regelmäßiger Kontrolle des Hauszahnarztes befindet.
	Quelle: [59]
	Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Konsensbasierte Empfehlung	
	Der Verordnende sollte den Hauszahnarzt über die für das AR-ONJ Risikoprofil relevanten Behandlungsdaten des Patienten unterrichten. Zur Verbesserung und Vereinfachung der interdisziplinären Kommunikation dient z.B. der konsentierter ASORS-Laufzettel (mit Verlinkung und Anhang).
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Von zahnärztlicher Seite soll vor Beginn einer Therapie mit antiresorptiven Medikamenten eine Fokussuche, prothetische Anpassung und Sanierung von Infektionen und Bakterieneintrittspforten im Mund-Kiefer-Bereich begonnen werden.
	Quellen : [60-62]
	Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

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

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence Ila	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)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Der Beginn einer Osteoporosetherapie soll wegen der niedrigen AR-ONJ-Ereignisrate durch die zahnärztliche ONJ-Prophylaxe nicht hinausgezögert werden.

Level of Evidence IIb	Quellen: [44]
	Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Hintergrundtext

Eine Sanierung der Mundhöhle von Infektionen und Keimeintrittspforten vor Beginn der BP-Therapie kann die AR-ONJ-Ereignisrate bei onkologischen Patientenkollektiven senken (Ripamonti et al. 2009 [61], LoE II; Dimopoulos et al. 2009 [62], LoE II; Vandone et al. 2012 [64], LoE IIa; DE Lullis et al. 2014 [65], LoE IIb; Bramati et al. 2015 [66], LoE III; Sim et al. 2015 [67], LoE III).

Das Tragen von Prothesen (Druckstellenrisiko) und Zahnentfernungen nach Beginn der BP-Therapie stellen multivariat verifizierbare, unabhängige Risikofaktoren für eine AR-ONJ dar (Vahtsevanos et al. 2009 [51], LoE I). Durch eine Mundhöhlensanierung vor Beginn einer antiresorptiven Therapie können die AR-ONJ-Ereignisraten gesenkt werden (Haidar et al. 2009 [68], LoE III; Vandone et al. 2012 [64], LoE IIa; DE Lullis et al. 2014 [65], LoE IIb; Bramati et al. 2015 [66], LoE IIb; Sim et al. 2015 [67], LoE III).

Hierbei müssen keine besonderen prophylaktischen oder chirurgischen Maßnahmen berücksichtigt werden (Vandone et al. 2012 [64], LoE IIa; DE Lullis et al. 2014 [65], LoE IIb; Bramati et al. 2015 [66], LoE IIb; Sim et al. 2015 [67], LoE III). Jedoch wäre ein Abschluss der vorzunehmenden Fokussanierung und prothetischen Anpassung vor Beginn der antiresorptiven Therapie anzustreben (Vahtsevanos et al. 2009, [51] LoE IIa; Bramati et al. 2015 [66], LoE IIb). Dies sollte jedoch immer patientenspezifisch nach Grunderkrankung, Allgemeinzustand und onkologisch/osteologischen Vorgaben abgewogen werden. Ziel sollte sein, das zukünftige AR-ONJ-Risiko so gering wie möglich zu halten. Jeder Patient sollte mit Beginn der antiresorptiven Therapie und nach erfolgter Fokussanierung in ein Recall-Programm risikoadaptiert (aber mindestens alle 6 Monate) eingegliedert werden (Haidar et al. 2009 [68], LoE III; Vandone et al. 2012 [64], LoE IIa; DE Lullis et al. 2014 [65], LoE IIb; Bramati et al. 2015 [66], LoE IIb; Sim et al. 2015 [67], LoE III).

Im Einzelnen umfasst dies, soweit von Grunderkrankung und Allgemeinzustand vertretbar (Expertenkonsens)

- die Entfernung von nicht erhaltungswürdigen Zähnen und Implantaten,
- die Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen durch
 - Beginn einer systematischen Parodontaltherapie an erhaltungswürdigen parodontal erkrankten Zähnen (dies kann auch parallel zur BP-Therapie fortgesetzt werden)
 - Entfernung von teilretinierten Zähnen mit chronischer Perikoronitis,
 - Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und anderen enossalen chronischen Infektionsherden
 - Beginn einer systematischen Periimplantitistherapie an erhaltungswürdigen Implantaten (dies kann auch parallel zur BP-Therapie fortgesetzt werden)
 - Wurzelspitzenresektionen bei klinisch symptomatischer apikaler Parodontitis
 - Wurzelkanalbehandlung avitaler nicht wurzelbehandelter Zähne
- die Sanierung bestehender und die Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten durch
 - Behandlung bestehender Druckstellen (Änderung des Zahnersatzes)
 - Minderung des Druckstellenrisikos durch
 - Anpassung der Prothesenbasis/Optimierung der Okklusion
 - Glätten scharfer Knochenkanten, Exostosen und Tori bei relevantem Risiko zur zukünftigen Mukosaperforation
- Motivation und Instruktion zu überdurchschnittlicher Mundhygiene
- Risikoadaptierte Eingliederung des Patienten in ein Recall-Programm

Die aufgeführten Maßnahmen entsprechen der regulären zahnärztlichen Prophylaxe und Therapie und stellen keine Besonderheit für BP-Patienten dar, hier aber zur Risikominderung einer AR-ONJ dienen und deshalb von hoher Bedeutung sind.

Vor dem Hintergrund der AR-ONJ-Ereignisraten ist diese Prophylaxe allen o.g. Patienten zu empfehlen, auch Patienten mit der BP-Indikation Osteoporose und oraler BP-Medikation (Lo et al. 2010 [44], LoE III, Hines et al. 2009 [48], LoE III; Otto et al.

2010 [69], LoE III; Vandone et al. 2012 [64], LoE IIa). Dennoch sind individuell Risiko und Nutzen in der Akutphase der Therapie und in der Palliativsituation bei onkologischen Patienten abzuwägen.

Im Gegensatz zu Osteoporosepatienten, die mit oralen Bisphosphonatpräparaten behandelt werden, weisen Patienten, die mit Denosumab therapiert werden, ab der ersten Injektion ein erhöhtes Risiko einer AR-ONJ auf (Papapoulos et al. 2015 [18], LoE IIa). Bei raschem Wirkungseintritt und kurzer Halbwertszeit ist für die Patienten vor Therapie mit einem monoklonalen Antikörpern (Denosumab) ein Abschluss der prophylaktischen Maßnahmen vor Therapiebeginn anzustreben (Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III).

3.4. Prävention unter und nach AR-Therapie

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	<p>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.</p> <p>Diese lauten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Level of Evidence Ila	<ul style="list-style-type: none"> Über den Zeitpunkt der Nahtentfernung bis zur vollständigen mukosalen Abheilung regelmäßige Nachkontrolle
	Quellen: [39, 59, 70-82]
	Starker Konsens: 18/20 (2 Enthaltungen)

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

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Zur Früherkennung und Senkung der AR-ONJ-Inzidenz soll ein risikoadaptiertes Recall erfolgen.
Level of Evidence Ilb	Quellen: [64-67] [39, 59, 60, 70-78]
	Starker Konsens: 18/20 (2 Enthaltungen)

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)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Im Rahmen des Recall sollten eine Empfehlung zur Inanspruchnahme von professionellen Mundhygienemaßnahmen (z.B. professionelle Zahnreinigung) und eine Unterweisung zur Verbesserung der häuslichen Mundhygiene erfolgen.
Level of Evidence IIa	Quellen: [64-67]
	Starker Konsens: 19/20 (1 Enthaltung)

Konsensbasierte Empfehlung	
	Der Hauszahnarzt sollte den Verordnenden von antiresorptiven Medikamenten über den Verlauf von zahnärztlichen-chirurgischen Behandlungen informieren.
	Expertenkonsensus

Konsens: 17/20 (1 Enthaltung, 2 Gegenstimmen)

Konsensbasierte Empfehlung

Im Rahmen des Recalls und bei spontanen Wiedervorstellungen sollen von Seiten des Hauszahnarztes auch Maßnahmen zur AR-ONJ-Früherkennung (insbesondere eingehende klinische Untersuchung der Mundhöhle) erfolgen.

Expertenkonsens

Starker Konsens: 18/20 (1 Enthaltung)

Hintergrund

Notwendige zahnärztliche sowie chirurgische Eingriffe, die darauf abzielen Infektionsherde im Kieferbereich zu beseitigen, stellen keine Kontraindikation unter antiresorptive Therapie da. Das Risiko der Manifestation einer AR-ONJ nach chirurgischen Eingriffen im Kieferbereich unter Berücksichtigung definierter Kautelen ist gering und vorhersagbar (Hasegawa et al. 2017 [83], LoE IIb; Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III; Otto et al. 2015 [70], LoE IIb, Bodem et al. 2015 [71], LoE III; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb; Mozzati et al. 2013 [73], LoE Ib, Hasegawa et al. 2013 [59], LoE III; Taylor et al. 2013 [39], LoE III; Scoletta et al. 2013 [74], LoE IIb; Lodi et al. 2010 [75], LoE III; Ferlito et al. 2011 [76], LoE III; Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib; Vescovi et al. 2013 [78], LoE III; Saia et al. 2010 [79], LoE IIb; Yamazaki et al. 2015 [84], LoE IV).

Folgende besonderen Kautelen sind bei operativen Eingriffen und Zahnentfernungen bei Patienten unter und nach einer AR-Therapie beschrieben. Diese sind im Einzelnen

- prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung (z.B. intravenös Ampicillin/Sulbactam 1/0,5g 1-1-1 i.v.; oral Sultamicillin 375mg 1-0-1, 1 g Amoxicillin 1-1-1 oder 0,6 g Clindamycin 1-1-1) ab dem Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung (Montefusco V et al. 2008 [80], LoE II) (siehe auch: „Systemische perioperative Antibiotikaprophylaxe bei

elektiven Eingriffen im Zahn-, Mund-, Kiefer- (ZMK) und im Mund-, Kiefer und Gesichtsbereich“ www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/007-097.html)

- atraumatische Operation (Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III; Otto et al. 2015 [70], LoE IIb, Bodem et al. 2015 [71], LoE III; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb; Mozzati et al. 2013 [73], LoE Ib, Hasegawa et al. 2013 [59], LoE III; Taylor et al. 2013 [39], LoE III; Scoletta et al. 2013 [74], LoE IIb; Lodi et al. 2010 [75], LoE IIb; Ferlito et al. 2011 [76], LoE III; Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib; Vescovi et al. 2013 [78], LoE III; Saia et al. 2010 [79], LoE IIb)
- sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten im Sinne einer modellierenden Osteotomie (Hasegawa et al. 2017 [83], LoE IIb; Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III; Otto et al. 2015 [70], LoE IIb; Ferlito et al. 2011 [76], LoE III; Bodem et al. 2015 [71], LoE III; Saia et al. 2010 [79], LoE IIb)
- Alveolotomie (Otto et al. 2015 [70], LoE IIb, Bodem et al. 2015 [71], LoE III; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb; Saia et al. 2010 [79], LoE IIb)
- primär plastische Deckung mit einem Mukoperiostlappen (subperiostal präpariert), spannungsfreie Naht, vollständigem speicheldichtem Wundverschluss. (Hasegawa et al. 2017 [83], LoE IIb; Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III; Otto et al. 2015 [70], LoE IIb, Saia et al. 2010 [79], LoE IIb; Ferlito et al. 2011 [76], LoE III; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb; Lodi et al. 2010 [75], LoE IIb; Saia et al. 2010 [79], LoE IIb)
- Orale flüssige oder passierte Kostform bei begrenzter Belastbarkeit des OP-Feldes (Otto et al. 2015 [70], LoE IIb; Bodem et al. 2015 [71], LoE III; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb)
- Prolongierte Nachkontrolle sowie engmaschiger Recall unter Einbeziehung des Hauszahnarztes (Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III; Otto et al. 2015 [70], LoE IIb, Bodem et al. 2015 [71], LoE III; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb; Mozzati et al. 2013 [73], LoE Ib, Hasegawa et al. 2013 [59], LoE III; Taylor et al. 2013 [39], LoE III; Scoletta et al. 2013 [74], LoE IIb; Lodi et al. 2010 [75], LoE IIb; Ferlito et al. 2011 [76], LoE III; Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib; Vescovi et al. 2013 [78], LoE III; Saia et al. 2010 [79], LoE IIb)

Hinsichtlich der Empfehlungen zu plastischen Deckungsmethoden nach erfolgten präventiven Eingriffen, wird in der Literatur zwischen den patientenspezifischen

Risikoprofilen unterschieden. Für das hohe und mittlere Risikoprofil scheint nach einer Vielzahl von Studien die subperiostale Präparation (Mukoperiostlappen) gegenüber einer epiperiostalen Präparation (Mukosalappen) überlegene Ergebnisse zu liefern. Bei der epiperiostalen Präparation wurde nach Zahnextraktionen in bis zu 13,2% die Entwicklung einer ONJ beobachtet (Bodem et al. 2015 [71], LoE III). Unter der mukoperiostalen Lappenpräparation kann hingegen die Prävalenz von Kieferknochennekrosen nach Zahnextraktionen unter laufender antiresorptiver Therapie auf 0 bis 5,8% gesenkt werden (Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III; Otto et al. 2015 [70], LoE IIb, Saia et al. 2010 [79], LoE IIb; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb; Lodi et al. 2010 [75], LoE IIb; Ferlito et al. 2011 [76], LoE III; Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib). Der Verzicht eines primären Verschlusses kann für die o.g. Risikogruppen bei deutlich unterlegenem Ergebnis nicht empfohlen werden (Taylor et al. 2013, LoE III [39]). Die Unterstützung mit zusätzlich eingebrachten Wachstumsfaktoren zeigt vielversprechende Ergebnisse, muss aber hinsichtlich der Nutzen-Kostenrechnung, bei gleichem therapeutischen Erfolg, kritisch diskutiert werden (Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib). Es sollte jedoch betont werden, dass bis dato keine prospektiven randomisierten Studien zum direkten Vergleich der plastischen Deckungsmethoden nach präventiven Eingriffen vorliegen.

Für die Patientengruppe mit niedrigem Risikoprofil hingegen konzentriert sich die Diskussion in der Literatur auf den Vergleich zwischen der Verwendung einer mukoperiostalen plastischen Deckung (Hasegawa et al. 2013 [59], LoE III, Saia et al. 2010 [79], LoE IIb; Ferlito et al. 2011 [76], LoE III; Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib; Heufelder et al. 2014 [72], LoE IIb) und dem völligen Verzicht des plastischen Verschlusses mit sekundärer Wundheilung (Taylor et al. 2013 [39], LoE III; Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib). Mozzati et al. berichtet von 100% Erfolgsraten mit beiden Methoden bei einem Nachsorgeintervall von 12-72 Monaten (Mozzati et al. 2012 [77], LoE Ib). In Diskussion zu dieser vielzitierten Arbeit zeigen die aktuellen Daten um Hasegawa et al. ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entstehung einer AR-ONJ bei Verwendung einer sekundären Wundheilung (kein plastischer Verschluss) im Vergleich zum primären plastischen Wundverschluss (Hasegawa et al. 2013 [59], LoE III).

Vor allem zur Vermeidung und Entfernung möglicher AR-ONJ Frühläsionen und Osteomyelitiszeichen und der in diesem Zusammenhang stehenden Konsequenzen

Abtragung von Knochenkanten, scheint bei besserer Übersicht der primäre Wundverschluss überlegen zu sein (Otto et al. 2015 [70], LoE IIb, Saia et al. 2010 [79], LoE IIb). Des Weiteren unterstützt der primäre Wundverschluss weiter bakterielle Kolonisation im alveolären Knochen zu Vermeiden und damit Folgeinfektionen vorzubeugen (Otto et al. 2010 [69], LoE III). Abschließend sollte jedoch erneut betont werden, dass es weitere vergleichenden prospektiven randomisierten Studien bedarf, um die Überlegenheit einer der Methoden mit Evidenz zu untermauern.

Die Datenlage zur Beurteilung präventiver Maßnahmen unter antiresorptiver Therapie mit Denosumab ist geringer. Unter Anwendung der o.g. Kautelen wurde eine Prävalenz von Kiefernekrosen nach Zahnextraktionen von 7,5% unter antiresorptiver Therapie mit Denosumab beschrieben (Matsumoto et al. 2016 [60], LoE III).

Die Häufigkeit des tatsächlichen präventiven Einsatzes von Antibiotika ist mit 16 % bei Zahnärzten und 81 % bei MKG-Chirurgen (McLeod et al. 2009 [85], LoE III) einerseits heterogen und andererseits begrenzt. Histologische Zeichen einer Osteomyelitis bei Zahnentfernungen stellen einen starken Risikofaktor (odds ratio 156,96, $p < 0,0001$) für eine AR-ONJ dar (Saia et al. 2010 [79], LoE II). Solche histologischen Osteomyelitiszeichen können auch noch über 12 Monate nach Zahnentfernungen in 16 % der Fälle nachgewiesen werden (Kassolis 2010 [86], LoE III). Deshalb ist auch bei Eingriffen im unbezahnten Areal eine antibiotische Abschilderung indiziert.

Eine Verminderung der BP-Dosis senkt die AR-ONJ-Ereignisrate (Gimsing et al. 2010 [87], LoE I). Ebenso nehmen die Applikationsform (oral vs. i.v.) (Cartsos et al. 2008 [88], LoE III), die Therapiedauer bzw. Anzahl der Infusionen (Boonyapakorn et al. 2008 [89], LoE II, Fehm et al. 2009 [90], LoE II; Stumpe et al. 2009 [91], LoE III; Lo et al. 2010 [44], LoE III) und die Wahl des Präparates (Hoff et al. 2008 [92], LoE II/III; Wessel et al. 2008 [93], LoE II; Kyrgidis et al. 2008 [94], LoE I; Vahtsevanos et al. 2009 [51], LoE I) Einfluss auf das Risikoprofil bzw. die AR-ONJ-Ereignisrate. Andererseits liegen Daten vor, die das Benefit einer prolongierten BP-Therapie zur Minderung skelettaler Komplikationen zeigen (Crawford et al. 2009 [95], LoE III).

Die hier genannten Faktoren helfen das individuelle Risikoprofil abschätzen zu können. Die Entscheidung zu einer Therapieunterbrechung einer antiresorptiven Behandlung sollte stets interdisziplinär in Rücksprache mit den onkologisch und osteologisch behandelnden Ärzten getroffen werden (Otto et al. 2010 [69], LoE III).

Die unterschiedliche Pharmakokinetik der antiresorptiven Medikamente sollte berücksichtigt werden. Im Gegensatz zu Bisphosphonatpräparaten, die durch ihre kovalente Bindung mit Hydroxylapatit im Knochen gespeichert werden und dort akkumulieren, hat der monoklonale Antikörper Denosumab keine bekannte Langzeitwirkung und ein kumulativer Effekt ist nicht bekannt.

Obwohl auch für Denosumab keine eindeutigen Studienergebnisse vorliegen, wird eine Medikamentenpause von mindestens einer Gabe vor präventiven Eingriffen diskutiert.

Ob eine Unterbrechung der Bisphosphonattherapie die Prävalenz der AR-ONJ senken könnte, ist bisher nicht eindeutig belegt worden (Hasegawa et al. 2013 [59], LoE III, Hasegawa et al. 2017 [83], LoE IIb). Es existieren bisher keine klinische randomisierte Studien am Menschen, die einen Benefit einer Medikamentenunterbrechung eindeutig nachweisen könnte (Hasegawa et al. 2013 [59], LoE III; Saia et al. 2010 [79], LoE II). Daher kann für die antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten keine eindeutige Empfehlung zu einer Therapieunterbrechung vor chirurgischen Kiefereingriffen ausgesprochen werden.

3.5. Früherkennung und Diagnostik

3.5.1 Früherkennung einer AR-ONJ

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

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

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

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad C	Die CTX-Bestimmung zur AR-ONJ-Risikoevaluation und/oder AR-ONJ-Früherkennung kann nicht empfohlen werden.
Level of Evidence IIb	Quellen: [101-105]
	Starker Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)

Hintergrundtext

Orale Inspektion

Dem Inhalt der AR-ONJ-Definition folgend haben die Inspektion der Mundhöhle und die gezielte Anamneseerhebung die höchste Validität, eine AR-ONJ zu entdecken. Ohne Inspektion wird die eigentliche Prävalenz unterschätzt (Walter C et al. 2010 [49], LoE II).

Bildgebende Untersuchungen

Für die Früherkennung zeigen die konventionelle Panoramaschichtaufnahme (OPG), die dreidimensionalen Röntgenbildgebungen (CT und DVT) und die Kernspinresonanztomographie (MRT) einen sehr begrenzten bis schlechten Erkenntniszugewinn (Torres et al. 2012 [96], LoE III; Hamada et al. 2014 [97], LoE III; Bisdas et al. 2008 [98], LoE II; Stockmann et al. 2009 [57], LoE II; Barragan-Adjemian et al. 2009 [99], LoE III; Treister et al. 2009 [100], LoE II).

Von den nuklearmedizinischen Verfahren zeigte die Positronenemissions-tomographie (PET) eine sehr begrenzte Aussagekraft (Belcher et al. 2014 [106], LoE III; Wilde et al. 2009 [107], LoE III), während die Knochenszintigraphie eine gute Korrelation zu späteren AR-ONJ-Ereignissen zeigte (O’Ryan 2009 [108], LoE III).

Untersuchung von Knochenbiomarkern

Biomarker wie CTX (Serum C-Telopeptid Cross-link des Typ I-Kollagen), Osteocalcin, PTH, BAP, Calcium, Albumin haben keine ausreichende Evidenz, um das Risiko einer AR-ONJ vorhersagen zu können (Dal Pra et al. 2016 [101], LoE IIb; Kim et al. 2013 [102], LoE III; Kunchur et al. 2009 [104], LoE III; Lee et Suzuki 2010 [105], LoE IV).

3.5.2 Diagnostik einer AR-ONJ

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)

Hintergrundtext

Orale Inspektion

Dem Inhalt der AR-ONJ-Definition folgend ist die Diagnose AR-ONJ an die Inspektion der Mundhöhle bzw. der Perioralregion (os liber) und die gezielte Anamneseerhebung gebunden. Dieser Definition im engeren Sinne steht die neue Stadien-Einteilung der AAOMS (Ruggiero et al. 2009 [2], LoE IV) entgegen, die als Stadium 0 der AR-ONJ eine „nonexposed variant“ einführt. In einer multizentrischen Fallserie (5 europäische Kliniken, n = 332) machte diese Variante 29 % der Fälle aus (Fedele et al. 2010 [109], LoE II).

Bildgebende Untersuchung

Bei manifester AR-ONJ sind häufig sklerotische Veränderungen des betroffenen Kieferareals, Verdickungen der Unterkieferkortikalis, bzw. der

Kieferhöhlenschleimhaut und Periostanlagerungen, aber auch Kortikaliserosionen, Radioluzenzen und Sequestrierungen im OPG bzw. im DVT darstellbar (Torres et al. 2015 [110], LoE III; Bagan et al. 2015 [111], LoE III; Gallego et al. 2014 [112], LoE III; Guggenberger et al. 2014 [113], LoE III; Bedogni et al. 2014 [114], LoE III; Rocha et al. 2012 [115], LoE III; Bocanegra-Perez et al. 2012 [116], LoE IV). Für die Therapieplanung der diagnostizierten AR-ONJ wird die konventionelle Panoramaschichtaufnahme (OPG) als unzureichend bewertet, da sie das Ausmaß des geschädigten Kiefers unterschätzt (Stockmann et al. 2009 [57], LoE II). Die dreidimensionale Bildgebung weist dagegen eine gute Korrelation zum tatsächlichen intraoperativen Befund auf (Wilde et al. 2012 [117], LoE IV; Treister et al. 2010 [100], LoE IV) und wird deshalb zur Therapieplanung insbesondere Operationsplanung empfohlen (Bisdas et al. 2008 [98], LoE II; Barragan-Adjemian et al. 2009 [99], LoE III). Im SPECT/CT kann das Ausmaß der AR-ONJ verlässlich bestimmt werden (Assaf et al. 2015 [118], LoE III).

Histologische Untersuchung

Eine histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes (ggf. ergänzt durch gezielte Probeentnahmen) dient einerseits dem Ausschluss eines malignen Geschehens (z.B. Metastase, Multiples Myelom), andererseits der Sicherung der Diagnose AR-ONJ.

3.6. Therapie

Konsensbasierte Empfehlung	
	Bei Verdacht auf das Vorliegen einer AR-ONJ soll die zielgerichtete Behandlung von einem hierfür adäquat spezialisierten Behandler erfolgen.
	Expertenkonsens

	Starker Konsens: 18/19 (1 Enthaltung)
--	---------------------------------------

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)
--	---------------------------------------

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad A	Ein ausschließliches Zuwarten soll wegen des Risikos der asymptomatischen Progredienz der AR-ONJ vermieden werden.
------------------------------------	--

Level of Evidence IIb	Quellen: [11, 92]
--	-------------------

	Starker Konsens: 14/17 (3 Enthaltungen)
--	---

Evidenzbasierte Empfehlung

Empfehlungsgrad 0	Ein konservativer Therapieversuch kann bei kleineren asymptomatischen AR-ONJ Fällen, insbesondere in Fällen, bei denen eine längere Therapiepause der antiresorptiven Therapie ohne oder mit vertretbaren Risiken für den Patienten möglich erscheint, erwogen werden (Starker Konsens: 14/17, 3 Enthaltungen). Die
------------------------------------	---

	Patienten sollen jedoch ausführlich über die voraussichtlichen Therapiedauern und die Erfolgschancen aufgeklärt werden (Starker Konsens: 14/17, 3 Enthaltungen). Eine enge interdisziplinäre Abstimmung und Risikoabwägung mit dem Verordner der antiresorptiven Therapie soll erfolgen (Starker Konsens: 14/17, 3 Enthaltungen)
Level of Evidence IIb	Quellen: [4, 6, 89, 92, 119-135]
	Konsensusstärke: siehe Empfehlungen

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

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Fortgeschrittene und/oder multiple AR-ONJ Läsionen sollten einer operativen chirurgischen Therapie zugeführt werden. Dies umfasst die vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens, die Glättung scharfer Knochenkanten und die plastische Deckung der Wunden unter antibiotischer Therapie.

Level of Evidence IIb	Quellen: [4, 6, 89, 92, 119-138] Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)
--	---

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

Konsensbasierte Empfehlung	
	<p>Für die Planung und Durchführung dieser chirurgischen Maßnahmen kann eine enge interdisziplinäre Absprache mit dem Verordner der antiresorptiven Therapie bzw. dem Hausarzt oder Onkologen erforderlich sein.</p> <p>Expertenkonsens</p> <p>Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)</p>

Konsensbasierte Empfehlung	
	<p>Die Kautelen soll der/die ONJ Behandelnde (stationäre Betreuung, Allgemeinanästhesie, i.v.-Antibiotikaabschirmung, temporäre Sondenernährung etc.) individuell festlegen.</p> <p>Expertenkonsens</p>

	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)
--	---

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)

Konsensbasierte Empfehlung	
	Ob eine Pausierung der antiresorptiven Therapie möglich ist und wie lange diese ausgedehnt werden kann, sollte mit dem Verordner der antiresorptiven Therapie abgestimmt werden.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

Hintergrundtext

Hinsichtlich der Behandlung medikamenten-assoziiierter Osteonekrosen werden von zahlreichen Autoren und Übersichtsarbeiten sowie internationalen Leitlinien derzeit kontroverse Empfehlungen abgegeben. Grundsätzlich werden in der Literatur konservative (nicht-chirurgische) und operative (chirurgische) Therapien unterschieden.

Es muss jedoch betont werden, dass in der Literatur noch keine vollständige Einigkeit über die exakten Therapieziele und vor allem die adäquaten Parameter zur Beurteilung eines Therapieerfolges erzielt werden konnte. Vor dem Hintergrund der äußerst

heterogenen Zusammensetzung der jeweiligen Studienkollektive sowie der unterschiedlichen Definition von Therapieerfolgen sowie unterschiedlichen Nachkontrollzeiten gestaltet sich ein objektiver Vergleich der zahlreichen Studien schwierig. Es muss auch erwähnt werden, dass die Masse der in die Auswertung und Literaturübersicht einbezogenen AR-ONJ Fälle unter hochpotenten stickstoffhaltigen Bisphosphonaten eingegangen sind, während bisher nur verhältnismäßig wenige Daten zur Therapie der AR-ONJ unter Denosumab bzw. Kombinationen von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten und Denosumab vorliegen. Daher beziehen sich die folgenden Empfehlungen im Wesentlichen auf Patienten mit AR-ONJ unter stickstoffhaltigen Bisphosphonaten und sind nur bedingt auf Patienten unter Denosumab übertragbar. Mögliche Unterschiede sind vor dem Hintergrund der deutlich kürzeren Halbwertszeit von Denosumab im Vergleich zu stickstoffhaltigen Bisphosphonaten möglich.

Das primäre Ziel der Behandlung ist, sofern dies vor dem Hintergrund des Allgemeinzustandes des Patienten und seinem onkologischen bzw. osteologischen Status möglich erscheint, die vollständige schleimhäutige Abheilung der Läsion und die Beschwerdefreiheit des Patienten, da dies dem physiologischen Zustand entspricht und nicht zuletzt auch die für viele Patienten dringend notwendige weitere onkologische bzw. osteologische antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab ermöglicht (Assaf et al. 2014 [139], LoE IIb; Carlson et Basile 2009 [129], LoE IIB; Pautke et al. 2011 [140], LoE IIb; Vescovi et al. 2008 [141], LoE IV, Otto et al. 2016 [135] LoE IIb).

Konservative Therapie, Minimalinvasive Therapie

Die konservative Therapie medikamenten-assoziiierter Kiefernekrosen umfasst zum Teil langzeitige systemische antibiotische Therapien sowie lokal desinfizierende Maßnahmen, insbesondere lokal desinfizierende Spülungen. Oft werden diese Maßnahmen mit einer Unterbrechung der antiresorptiven Therapie kombiniert, wobei die Angaben in den entsprechenden Arbeiten hierbei nur unvollständig Aufschluss geben. Letztere Maßnahme sollte nur in enger interdisziplinärer Abstimmung mit dem behandelnden Onkologen bzw. Internist oder Osteologen erfolgen, da nicht unerhebliche systemische Konsequenzen möglich sind. Diese konservativen

Behandlungsmaßnahmen führen oft zu einer Besserung der Krankheitssymptome, insbesondere einer Schmerzreduktionen und Linderungen der Entzündungszeichen. Jedoch führt dieses konservative Vorgehen trotz teilweise langer Behandlungszeiten in der Masse der Fälle nicht zu einer vollständigen schleimhäutigen Abheilung (Hoff et al 2008 [92], LoE III; Nicolatou-Galitis et al. 2011 [11], LoE IIb). Die in der Literatur ausgewiesenen Erfolgsraten dieser konservativen Maßnahmen stellen sich heterogen dar und schwanken zwischen 0% und 23% (Hoff et al 2008 [92], LoE III; Vescovi et al. 2008 [141], LoE IV). Die Arbeit von Nicolatou-Galitis et al. [11] (LoE IIb) gibt eine schleimhäutige Abheilung bei 7/47 Patienten (14,9%) an, wobei bemerkenswert ist, dass die Abheilung bei den 7 Patienten im Durchschnitt 14,7 Monate (Spanne 2-36 Monate, Median 8 Monate) dauerte und 4 von 7 Patienten dem Stadium 0 nach AAOMS 2009 entsprachen. In der gleichen Patientenkohorte wurde jedoch eine Schmerzreduktion bei 80,9% der Patienten beobachtet. Die erhebliche Dauer der Behandlung und Pausierung der antiresorptiven Therapie bei unsicherer Prognose hinsichtlich der AR-ONJ muss insbesondere bei onkologischen Patienten in die Gesamtrisikobetrachtung einbezogen werden. Nach übereinstimmenden Literaturangaben kann eine konsequente konservative Therapie zu einer Symptombesserung führen. Eine vollständige schleimhäutige Abheilung wird in der Masse der Fälle nicht erreicht (Hoff et al 2008 [92], LoE III; Nicolatou-Galitis et al. 2011 [11], LoE IIb).

Operative (chirurgische) Therapie

Das Ziel chirurgischer Therapien besteht in der möglichst vollständigen Entfernung nekrotischer Knochenanteilen unter Schonung vitaler Knochenanteile sowie Schonung umgebender Gewebe, insbesondere Nerven, Schleimhaut und erhaltungswürdige Zähne.

Klinische Studien zum Outcome der operativen (chirurgischen) Therapie medikamenten-assoziiierter Kiefernekrosen mittels:

- Vollständiger Entfernung nekrotischer Knochenanteile
- Glättung scharfer Knochenkanten (modellierende Osteotomie)

- Sichere gut vaskularisierte (in der Regel mukoperiostale) plastische Deckung zeigten auch bei langfristigen klinischen Nachkontrollen konstant hohe schleimhäutige Abheilungsraten von über 85%. Beispielsweise wurde von Carlson und Basile nach chirurgischer Therapie eine schleimhäutige Abheilung in 92% in einer Fallserie von 95 Patienten nachgewiesen (Carlson und Basile 2009 [129], LoE IIb). Die Autoren verfolgten jedoch eine resektive Strategie. Dies bedeutet, dass nicht nur nekrotische Knochenanteile, sondern auch umgebende Knochenanteile und Zähne innerhalb eines Sicherheitsabstandes entfernt wurden. Auch von Stockmann et al. [125] (LoE IIb) wurde eine schleimhäutige Abheilungsrate von 89% beschrieben (n=50; Nachkontrollzeit 12 Monate). Aber auch zahlreiche weitere prospektive Fallserien bestätigen die oft erreichbare schleimhäutige Abheilung der Läsionen durch Entfernung nekrotischen Knochens unter weitgehendem Erhalt umgebender vitaler Knochenareale:

Bedogni et al.: 90% schleimhäutige Heilung bei n=30 Patienten; 6 Mo Nachkontrollzeit (Bedogni et al. 2011 [142], LoE IIb)

Schubert et al.: 89% schleimhäutige Abheilung bei n=54 Patienten (min. 3 Mo Nachkontrolle) (Schubert et al. 2012 [143], LoE IIb)

Jacobson et al. 78% schleimhäutige Abheilung bei n=64 Patienten (bis 7 Jahre follow up) (Jacobsen et al. 2012 [136], LoE IIb)

Otto et al. 2016: 87% schleimhäutige Abheilung bei n=54 Patienten nach Erst-OP, 94 % schleimhäutige Abheilung nach Zweit-OP (Otto et al. 2016 [135], LoE IIb)

Ristow et al. 2016: RCT Vergleich Autofluoreszenz versus Tetrazyklinfluoreszenz (n=40 Patienten, 12 Monate follow up): 94% schleimhäutige Abheilung nach Autofluoreszenz versus 89% Abheilung bei Tetrazyklinfluoreszenz (kein signifikanter Unterschied) (Ristow et al. 2016 [137], LoE Ib)

Auch vergleichende Untersuchungen und systematische Übersichtsarbeiten bestätigen die Überlegenheit chirurgischer Behandlungsverfahren im Vergleich zu konservativen Therapiekonzepten im Rahmen der Bedingungen und Limitationen der einzelnen zu Grunde liegenden Originalarbeiten. So konnte die multivariate Analyse von Mücke et al. (n=108) eine niedrige „Rezidivrate“ bzw. Persistenz bei chirurgischer Therapie im Vergleich zur konservativen Therapie zeigen (Mücke et al. 2011 [138],

LoE IIb) und auch die multivariate Analyse von Graziani et al. bestätigte eine signifikant höhere schleimhäutige Abheilungsrate bei Anwendung chirurgischer Verfahren im Vergleich zu konservativen Therapieverfahren (Graziani et al. 2013 [144], LoE III). Auch systematische Übersichtsarbeiten bestätigten eine Überlegenheit chirurgischer Therapieverfahren hinsichtlich der schleimhäutigen Abheilung der AR-ONJ Läsionen (Rupel et al. 2014 [145], LoE Ib; Fliefel R et al. 2015 [146], LOE Ib).

Obligatorische, ergänzende Maßnahmen:

- eine systemische antibiotische Therapie
- eine ausreichende Anästhesie (bei AR-ONJ meist Allgemeinanästhesie)

Fakultative, ergänzende Maßnahmen:

- Fluoreszenz-orientierte Nekroseabtragung (Pautke C et al. 2010 [147], LoE IV; Otto S et al. 2016 [135], LoE IIb; Ristow et al. 2016 [137], LoE Ib)
- Einsatz einer Lasertherapie (Low-Level-Laser-Therapie (LLLT)) (Vescovi P et al. 2010 [126], LoE III)

Als weitere fakultative perioperative Begleitmaßnahmen können genannt werden:

- Änderung der Kostform in einem Stufenkonzept
- Ggf. Erwägung einer zeitweisen Umgehung der oralen Nahrungsaufnahme durch nasogastrale Sonden bei begrenzter Belastbarkeit des Operationsgebietes und oder geringer Kooperationsmöglichkeit des Patienten. Belastbare Daten zum Nutzen dieser Maßnahme fehlen.

Drug Holiday

Es gibt derzeit noch keine gesicherten Daten zur Rolle einer Pausierung der antiresorptiven Therapie. Dennoch legen präklinische Daten sowie pathophysiologische Überlegungen eine temporäre Unterbrechung der antiresorptiven Therapie nahe. Vor

dem Hintergrund der deutlich kürzeren Halbwertszeit von Denosumab im Vergleich zu stickstoffhaltigen Bisphosphonaten erscheint hier eine klinische wichtige Rolle möglich. Ob eine Pausierung der antiresorptiven Therapie möglich ist und wie lange diese ausgedehnt werden kann, ist mit dem Verordner der antiresorptiven Therapie abzustimmen.

Es muss abschließend nochmals betont werden, dass die Mehrzahl der Daten zur AR-ONJ auf Untersuchungen von Patienten mit AR-ONJ unter stickstoffhaltigen Bisphosphonaten basieren. Aktuell liegen noch zu wenige Daten zur AR-ONJ unter Denosumab vor. Unterschiede zur AR-ONJ unter stickstoffhaltigen Bisphosphonaten sind vor dem Hintergrund der deutlich kürzeren Halbwertszeit von Denosumab vorstellbar. Vor diesem Hintergrund könnte speziell einer präoperativen drug holiday aber auch konservativen oder minimalinvasiven Therapiekonzepten eine bedeutendere Rolle zukommen. Auch sollte nochmals betont werden, dass bis dato noch keine prospektiven randomisierten Studien zum direkten Vergleich von konservativen und chirurgischen Therapiekonzepten vorliegen.

Vor diesem Hintergrund sollte jede therapeutische Entscheidung bei Patienten mit AR-ONJ auf individueller Basis und unter Berücksichtigung der vorliegenden Grunderkrankungen sowie in enger interdisziplinärer Abstimmung hinsichtlich der optimalen Kautelen sowie hinsichtlich des geeigneten Zeitpunktes bzw. Zeitraumes therapeutischer Maßnahmen sowie nach erfolgter Aufklärung des Patienten erfolgen.

3.7 Rekonstruktion

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad C	Bei ausgedehnten Läsionen durch medikamenten-assoziierte Nekrosen (AR-ONJ Stadium III) des Unterkiefers, bei denen im Rahmen der Entfernung des nekrotischen Knochens ein Kontinuitätsdefekt des Unterkiefers entsteht, kann eine Überbrückung und

Level of Evidence III	Stabilisierung mittels Anwendung von lastragenden Osteosyntheseverfahren oder mikrovaskulär chirurgisch rekonstruktiver Verfahren erfolgen.
	Quellen: [69, 148]
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

Konsensbasierte Empfehlung	
	Das Vorliegen pathologischer Prozesse, insbesondere von Metastasen bei onkologischer Grunderkrankung des Patienten im Bereich der Donorsite sollte mittels präoperativer bildgebender Untersuchung abgeklärt werden.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 15/17 (2 Enthaltungen)

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

Hintergrundtext

Als Folge fortgeschrittener Nekrosen können im Verlauf der chirurgischen Therapie mit Entfernung ausgedehnter nekrotischer Knochenareale funktionell beeinträchtigende Defekte entstehen. Die Wiederherstellung der natürlichen Form der knöchernen und weichgewebigen Anteile des Ober- und Unterkiefers stellt ein Ziel jeder Therapie dar, welches jedoch nicht immer erreichbar ist.

Bei ausgedehnten Läsionen durch medikamenten-assoziierte Nekrosen (AR-ONJ Stadium III) des Unterkiefers, bei denen im Rahmen der Entfernung des nekrotischen Knochens ein Kontinuitätsdefekt des Unterkiefers entsteht, sollte eine Überbrückung und Stabilisierung erfolgen:

Diese kann durch folgende Maßnahmen erreicht werden:

- Anwendung von lastragenden Osteosyntheseverfahren (Otto et al. 2010 [69], LoE III)
- Mikrovaskulär chirurgische rekonstruktive Verfahren (Mücke et al. 2016 [148], LoE IIa)

Bei der therapeutischen Entscheidung ist hierbei immer der Allgemeinzustand des Patienten zu berücksichtigen und eine Aufklärung über die therapeutischen Alternativen im Sinne einer Einzelfallentscheidung ist durchzuführen. Das Vorliegen pathologischer Prozesse, insbesondere von Metastasen bei onkologischer Grunderkrankung des Patienten im Bereich der Donorsite ist mittels präoperativer bildgebender Untersuchung abzuklären.

Bei ausgedehnten nekrotischen Läsionen des Oberkiefers können ebenfalls mehrere Alternativen in Betracht gezogen werden:

- Rekonstruktion mit lokal gestielten Lappen (Bichat, Nasolabiallappen)
- Rekonstruktion mit mikrovaskulär chirurgischen Transplantaten (Radialislappen) (Mücke et al. 2016 [148], LoE IIb)
- Rekonstruktion mit Hilfe von Obturatorprothesen (Troeltzsch et al. 2015 [149], LoE III)

3.8 Rehabilitation

Konsensbasierte Empfehlung	
	Patienten mit oder nach AR-ONJ sollen zu regelmäßigen zahnärztlichen Kontroll- und Prophylaxemaßnahmen animiert werden.
	Expertenkonsens
	Starker Konsens: 16/17 (1 Enthaltung)

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

Hintergrundtext

Die kaufunktionelle Rehabilitation stellt eines der wesentlichen Ziele der Versorgung von Patienten unter antiresorptiver Therapie und von Patienten mit AR-ONJ dar. Generell sollen Patienten mit oder nach AR-ONJ zu regelmäßigen zahnärztlichen Kontroll- und Prophylaxemaßnahmen animiert werden. Für konservierende zahnärztliche Versorgungen (Füllungen, Inlays, Kronen, Brücken, Wurzelkanalbehandlungen, nicht-chirurgische Parodontaltherapie) bei Patienten nach

AR-ONJ bzw. bei Patienten unter AR werden aktuell keine Indikationseinschränkungen gesehen.

Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie und nach AR-ONJ ist der Vermeidung von Druckstellen wesentliche Beachtung zu schenken (siehe Kapitel Prophylaxe/Prävention). Daher ist bei vorhandenen Therapiealternativen festsitzenden bzw. nicht tegumental getragenen Versorgungen der Vorzug zu geben. Bei tegumental getragenen Zahnersatz sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen und ggf. Anpassungen der Prothesen zur Vermeidung von Druckstellen empfehlenswert.

Hinsichtlich der Versorgung von Patienten unter antiresorptiver Therapie mit dentalen Implantaten wird auf die AWMF S3-Leitlinie Implantation unter antiresorptiver Therapie verwiesen (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/083-026.html>).

4. Zusammenfassung

Die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) bei Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab ist eine schwerwiegende Therapiefolge, die wichtige Aspekte der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität beeinträchtigen kann.

Sinnvoll, notwendig und wirksam sind Maßnahmen zur AR-ONJ-Prophylaxe vor o.g. Medikation, zur AR-ONJ-Prävention unter/nach o.g. Medikation und zur AR-ONJ-Früherkennung im Rahmen der regulären hauszahnärztlichen Betreuung, ggf. unter Einbeziehung von Spezialisten.

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.