

# DENTOALVEOLÄRE EINGRIFFE UND ANTIRESORPTIVA

Die wichtigsten Punkte der rezenten S3-Leitlinie  
„Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose“

PD Dr. Dr. Eik Schiegnitz, PD Dr. Dr. Keyvan Sagheb, Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz

## → Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten?

Patienten vor, unter oder nach einer medikamentösen Therapie mit Antiresorptiva (Bisphosphonate und Denosumab) bedürfen spezifischer Kautelen im Rahmen der zahnärztlichen Behandlung, um die Entstehung einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose zu vermeiden. Dieser Artikel fasst die wichtigsten Punkte der rezenten S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose“ zur Prophylaxe vor und zur Prävention unter und nach einer Antiresorptiva-Therapie zusammen.

**Zusammenfassung:** Bei Patienten vor Beginn einer antiresorptiven Therapie sind eine Fokussuche, eine prothetische Anpassung und Sanierung von Infektionen und Bakterieneintrittspforten im Mund-Kiefer-Bereich indiziert. Diese Fokussanierung umfasst:

- die Entfernung von nicht erhaltungswürdigen Zähnen und Implantaten,
- die Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen
- die Sanierung bestehender und die Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten
- Motivation und Instruktion zu überdurchschnittlicher Mundhygiene
- risikoadaptierte Eingliederung des Patienten in ein Recall-Programm.

Bei operativen Kiefereingriffen bei Patienten unter und nach antiresorptiver Therapie sind folgende Infektions- und Wundheilungs-Kautelen zu beachten:

- prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung
- sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten im Sinne einer modellierenden Osteotomie ggf. mit Alveolotomie
- atraumatische Operation

- primär plastische Deckung, spannungsfreie Naht
- orale flüssige oder passierte Kostform
- über den Zeitpunkt der Nahtentfernung bis zur vollständigen mukosalen Abheilung regelmäßige Nachkontrolle.

**Schlüsselwörter:** Antiresorptiva; Bisphosphonat; Denosumab; Kiefernekrose; medikamentenassoziierte Osteonekrose; Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose

**Zitierweise:** Schiegnitz E, Sagheb K, Grötz KA: Dentalveoläre Eingriffe und Antiresorptiva. Z Zahnärztl Implantol 2021; 37: 14–17

**DOI.org/10.3238/ZZI.2021.0014–0017**

## ANTIRESORPTIVA UND IHRE INDIKATION

Unter Antiresorptiva versteht man eine Gruppe von Substanzen, die über eine Hemmung der Osteoklastenaktivität den systemischen und lokalen Knochenabbau supprimieren und somit zu einer positiven Knochenbilanz führen. Jedoch reduzieren

Antiresorptiva auch die Knochenneubildungs- und -umbaurate („bone remodeling“). Zu den Antiresorptiva zählen Bisphosphonate und Denosumab. Bisphosphonate sind synthetisch hergestellte Analoga des Pyrophosphates und hemmen ein Enzym vornehmlich in Osteoklasten, sodass dieser in seiner Funktion gehemmt wird. Denosumab (Handelsname: Prolia® oder X-Geva®) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der im Knochenstoffwechsel die Effekte von Osteoprotegerin (OPG) imitiert.

Zu den häufigsten Indikationen der Antiresorptiva gehören die primäre und sekundäre Osteoporose, das multiple Myelom, ossäre Metastasen solider Tumore, die Hyperkalzämie sowie der Morbus Paget. In zahlreichen klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Antiresorptiva bei nicht-onkologischen Patienten (z.B. bei Osteoporose) zu einer verminderten Häufigkeit von Knochenfrakturen und Schmerzen führt [1, 3, 4]. Auch bei onkologischen Patienten konnte die Medikation mit Antiresorptiva die Häufigkeit pathologischer Frakturen verhindern und die Lebensqualität verbessern [2, 5, 6]. Somit haben Antiresorptiva einen wichtigen therapeutischen Stellenwert sowohl bei nicht-onkologischen Patienten als auch bei onkologischen Patienten.

### DEFINITION UND EINTEILUNG DER ANTIRESORPTIVA-ASSOZIERTEN KIEFERNEKROSE (AR-ONJ)

Der enorme Stellenwert, den Antiresorptiva im zahnmedizinischen Kontext innehaben, liegt im Nebenwirkungsprofil der Substanzen begründet. Durch den Medikamenten-induzierten Einfluss auf das Bone Remodeling kann es zur Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (AR-ONJ) kommen (Abb. 1). Die Entstehung der AR-ONJ wird häufig durch enorale Wunden, entzündliche Prozesse, chirurgische Eingriffe oder auch Prothesendruckstellen getriggert. Definiert wird die AR-ONJ als Trias [7] von:

- über mehr als 8 Wochen (inspektorisch oder sondenpalpatorisch) exponierter Kieferknochen
- bei aktueller oder früherer Einnahme von antiresorptiven Medikamenten und



Foto: E. Schlegnitz

Abb. 1: Klinische Situation einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose

- bei Abwesenheit einer Bestrahlung oder einer offensichtlichen Metastasierung im Kopf-Hals-Bereich.

Weiterhin kann die AR-ONJ laut American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) nach ihrem klinischen Erscheinungsbild in 4 Stadien eingeteilt werden (Tab. 1, [8]).

### INZIDENZ UND HÄUFIGKEITSRATE DER ANTIRESORPTIVA-ASSOZIERTEN KIEFERNEKROSE

Die Angaben zu Inzidenz und Häufigkeitsrate der AR-ONJ sind von vielen Faktoren abhängig. Im Rahmen der Erstellung der rezenten S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AWMF-Register-Nr. 007–091) wurden 3 typische Patientenkollektive konsentiert [9]:

- 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).

In der S3-Leitlinie werden die Häufigkeitsraten der AR-ONJ mit ca. 0,1 % für das niedrige, ca. 1 % für das mittlere und > 1–20 % für das hohe Risikoprofil angegeben [9]. Dies stellt aber nur eine erste Näherung an das individuelle Risikoprofil dar.

### PROPHYLAXE VOR BEGINN EINER ANTIRESORPTIVA-THERAPIE

Um das Risiko des Auftretens einer AR-ONJ zu minimieren, sollen von zahnärztlicher Seite vor Beginn einer Therapie mit Antiresorptiva eine Fokussuche, prothetische Anpassung und Sanierung von Infektionen und Bakterieneintrittspforten im Mund-Kiefer-Bereich erfolgen [9]. Diese Fokussanierung umfasst, soweit von Grunderkrankung und Allgemeinzustand vertretbar, folgende Punkte [9]:

- Entfernung von nicht erhaltungswürdigen Zähnen und Implantaten
- 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
  - 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.
- Zur Vereinfachung der interdisziplinären Kommunikation zwischen AR-Verordnenden und dem Hauszahnarzt/Oralchirurgen und zur Übermittlung der für das AR-ONJ-Risikoprofil relevanten Behandlungsdaten des Patienten dient der konsentiertere ASORS-Laufzettel (Abb. 2, online auf [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)) [10].

## PRÄVENTION UNTER UND NACH AR-THERAPIE

- Bezüglich notwendiger zahnärztlicher sowie chirurgischer Eingriffe, die der Beseitigung von Entzündungsherden im Kieferbereich dienen, bestehen keine Kontraindikationen unter antiresorptiver Therapie. Durch das Einhalten folgender OP-Kautelelen ist das Risiko einer AR-ONJ gering [9]:
- prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschilderung (z.B. intravenös Ampicillin/Sulbactam 1/0,5 g 1–1–1 i.v.; oral Sultamicillin 375 mg 1–0–1, 1 g Amoxicillin 1–1–1 oder 0,6 g Clindamycin 1–1–1)
  - sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten im Sinne einer modellierenden Osteotomie ggf. mit Alveolotomie
  - atraumatische Operation
  - primär plastische Deckung mit einem Mukoperiostlappen (subperiostal präpa-

**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-, Prostata-CA o.a.) ohne ossäre Metastasierung (Prophylaxe; Vermeidung 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 Tumor     kurativ     palliativ

• antiresorptive Therapie läuft bereits, seit wann? .....

**Medikation**

**Bisphosphonat:** Präparat.....

- Non-Amino-Bisphosphonat (z.B. Clodronat)
- Amino-Bisphosphonat (z.B. Zoledronat, Ibandronat, Alendronat)

Applikationsart:     oral     i.v. Intervall ca. alle 6 Mo.

i.v. Intervall alle 12 Mo.     i.v. Intervall ca. alle 4 Wo.

**Denosumab:**

Applikationsart:     s.c 60 mg ca. alle 6 Mo. (Prolia®)

s.c 120 mg ca. alle 4 Wo. (XGeva®)

Applikationsdauer, geplant.....

Präparatwechsel     erfolgt, wann? ..... früheres Präparat.....

geplant, wann? ..... zukünftiges Präparat.....

**weitere aktuell vorgesehene (ggf. onkologische) Therapie**

- Hormontherapie, welche.....
- Chemotherapie Therapieprotokoll.....
- Immun- oder Antikörpertherapie, welche.....
- Cortison, ggf. Therapie-Dauer.....
- Antiangiogenetische Therapie (insbes. Bevacizumab), welche.....
- !! Kopf-Hals-Strahlentherapie (andere Planungszielvolumen nicht eintragen!)
- Dosis .....
- Fraktionierung.....
- Sonstige relevante Medikation.....

---

**Zahnstatus (wird vom Zahnarzt oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen ausgefüllt)**

- keine zahnärztliche/chirurgische Therapie notwendig
- kariöse Läsionen     Therapie erfolgt
- Implantate     Periimplantitis     Therapie erfolgt
- schleimhautgetragene Prothesen     Druckstellen     Therapie erfolgt
- prothetische Neuversorgung erforderlich, ggf. wann? .....
- Parodontitis     Therapie erfolgt
- andere Keimkontaminationen, welche?.....
- anstehende Zahnentfernungen, ggf. welche / wann? .....

sonstige Empfehlungen bitte auf der Rückseite vermerken

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

Datum:    Unterschrift

E. Schiegnitz, Mainz; K.A. Grötz, Wiesbaden; [www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)  
 AGSMO-Laufzettel empfohlen durch die S3-Leitlinie AR-ONJ (007-091; [www.awmf.de](http://www.awmf.de))

Stempel des Verordnenden

  
  
  

Datum    Unterschrift

Stempel ZMK / MKG

**Abb. 2:** AGSMO-Laufzettel zur interdisziplinären Kommunikation zwischen AR-Verordnenden und dem Hauszahnarzt/Oralchirurgen

riert), spannungsfreie Naht, vollständigem speicheldichtem Wundverschluss

- orale flüssige oder passierte Kostform
- über den Zeitpunkt der Nahtentfernung bis zur vollständigen mukosalen Abheilung regelmäßige Nachkontrolle.

Ob eine Unterbrechung der Antiresorptiva-Therapie (sog. „drug holiday“) die Prävalenz der AR-ONJ senken kann, ist bisher nicht eindeutig nachgewiesen. Daher kann keine eindeutige Empfehlung zu einer Therapieunterbrechung der Antiresorptiva-Medikation vor chirurgischen

Kiefereingriffen ausgesprochen werden. 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.

## CONCLUSIO

Die Betreuung von Patienten vor, unter oder nach einer medikamentösen Therapie mit Antiresorptiva bedarf der individuellen Risikoevaluation und der Einhaltung

**Stadium Klinische Anzeichen**

Stadium	Klinische Anzeichen
0	keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen aber unspezifische Symptomatik und/oder radiologische Hinweise
1	exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion
2	exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen in symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion
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

**Tabelle 1:** Stadieneinteilung der AR-ONJ nach AAOMS

(modifiziert nach [8])

spezifischer Kautelen. Werden diese Faktoren berücksichtigt, so ist die langfristig sichere und erfolgreiche Behandlung dieser Patienten möglich.

**Interessenkonflikte:** Die Autoren haben im Zusammenhang mit diesem Beitrag keine Interessenkonflikte angegeben.

**Literatur**

- Bai H, Jing D, Guo A, Yin S: Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women. *J Int Med Res* 2013; 41: 697–704
- Cleeland CS, Body J-J, Stopeck A et al.: Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013; 119: 832–838
- Hongo M, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Shimimada Y: Additive effect of elcatonin to risendronate for chronic back pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 432–439
- Huang S, Lin H, Zhu X, Chen X, Fan L, Liu C: Zoledronic acid increases bone mineral density and improves health-related quality of life over two years of treatment in Chinese women with postmenopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 96–104
- Patrick DL, Cleeland CS, von Moos R et al.: Pain outcomes in patients with bone metastases from advanced cancer: assessment and management with bone-targeting agents. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1157–1168
- Peddi P, Lopez-Olivo Ma, Pratt GF, Suatez-Almazir ME: Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 97–104
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938–1956
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67 (5 Suppl): 2–12
- Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S et al.: S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). AWMF-Register-Nr. 007–091, 2018
- Schiegnitz E, Groetz KA: AGSMO-Laufzettel „Überweisung / Konsil vor antiresorptiver Thera-



Foto: privat

→ **PD DR. DR. EIK SCHIEGNITZ**  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
Gesichtschirurgie Universitätsklinikum Mainz  
[eik.schiegnitz@unimedizin-mainz.de](mailto:eik.schiegnitz@unimedizin-mainz.de)



Foto: privat

→ **PD DR. DR. KEYVAN SAGHEB**  
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
Gesichtschirurgie Universitätsklinikum Mainz  
[keyvan.sagheb@unimedizin-mainz.de](mailto:keyvan.sagheb@unimedizin-mainz.de)



Foto: David Knipping

→ **PROF. DR. DR. KNUT A. GRÖTZ**  
MKG Chirurgie, Dr. Horst Schmidt-Kliniken,  
Wiesbaden  
[knut.groetz@helios-gesundheit.de](mailto:knut.groetz@helios-gesundheit.de)