



MKA

Nederlandse Vereniging voor
Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie

MEDICATIE GERELATEERDE OSTEONECROSE VAN DE KAAK (MRONJ)

Introductie

Dit is een update van de richtlijn BRONJ (gebaseerd op de Position Paper MRONJ van de AAOMS). De term Medicatie geRelateerde OsteoNecrose van de Kaak (MRONJ) is geïntroduceerd i.p.v. BRONJ i.v.m. het groeiend aantal gevallen van osteonecrose van de onder- en bovenkaak geassocieerd met andere antiresorptieve (denosumab) en antiangiogene medicatie. De diagnose MRONJ kan worden gesteld als alle drie volgende kenmerken aanwezig zijn:

1. Behandeling met antiresorptieve (bisfosfonaat of denosumab) of antiangiogene medicatie in het heden of in het verleden.
2. Blootliggend bot of sondeerbaar bot in het maxillofaciale gebied gedurende meer dan acht weken
3. Geen voorgeschiedenis van radiotherapie op de kaak of duidelijke metastase in de kaak

Risicofactoren voor het ontwikkelen van MRONJ

I. Onderliggend lijden: indicatie maligniteit geeft veel hoger risico (100x) op MRONJ dan indicatie osteoporose; bisfosfonaten iv geeft veel hoger risico op MRONJ dan oraal, duur van de behandeling >4 jaar geeft veel hoger risico op MRONJ

II. Lokale risicofactoren:

- A. dentoalveolaire chirurgie: extracties, implanteren, apexresectie en parodontale ingrepen
- B. lokale anatomie: prevalentie mandibula >> maxilla, gebruik (slecht passende)VP
- C. orale co-morbiditeit: ontstekingen

III. demografische en systemische factoren

Hoger risico op MRONJ bij gebruik van steroïden, de combinatie antiangiogene middelen met antiresorptieve middelen, anemie, diabetes, soort maligniteit, mogelijk roken.

IV. genetische factoren

Enkel-nucleotide polymorfisme (SNP) op een aantal genen geeft een verhoogd risico op MRONJ.

Behandelstrategie voor patiënten met antiresorptieve of antiangiogene medicatie

1. Preventie van MRONJ

Tandheelkundige screening en eventuele sanering voor aanvang van behandeling met antiresorptieve of antiangiogene medicatie vermindert het risico op ontwikkelen van MRONJ aanzienlijk. Een bijkomend voordeel van tandheelkundige consultatie vooraf is dat het bewustzijn van het geringe risico op ontwikkelen van ONJ bij patiënten wordt vergroot.

2. Staken van bisfosfonaat behandeling ("Drug holiday")

IV bisfosfonaten

Over het staken van IV bisfosfonaten bij patiënten met MRONJ zijn nauwelijks data beschikbaar. Indien zich tijdens de behandeling ONJ ontwikkelt kan tijdelijk onderbreken van de IV bisfosfonaten overwogen worden.

Orale bisfosfonaten

Het staken van orale bisfosfonaten bij patiënten met MRONJ geeft geleidelijke verbetering van MRONJ met spontane sekwestratie na 6 – 12 maanden of het verdwijnen van MRONJ na debridement.

Antiresorptieve (denosumab)

Denosumab blokkeert de osteoclast-activiteit maar bindt zich niet aan de botmatrix. Het antiresorptieve effect is dan ook na 6 maanden na staken verwaarloosbaar. Er zijn echter geen studies betreffende het effect van een “drug holiday” beschikbaar ten aanzien van antiresorptieve en anti-angiogene medicatie.

Voor zowel bisfosfonaten, antiresorptieve (denosumab) of antiangiogene medicatie geldt dat het wijzigen of staken van de medicatie moet plaatsvinden in overleg met de behandelende arts en de patiënt, waarbij wordt bezien of staken van de medicatie verantwoord is en de voor- en nadelen van het staken van de medicatie worden afgewogen. Ook de mogelijkheid van alternatieve medicatie, zoals teriparatide, kan dan besproken worden.

Behandeldoelen

De belangrijkste behandeldoelen bij patiënten met (risico op) MRONJ zijn:

- a. Continuering oncologische behandeling bij IV antiresorptieve of antiangiogene medicatie: patiënten hebben veel baat bij preventie van skeletale complicaties en controle van botpijn en antiangiogene medicatie geeft bij verschillende tumoren een hogere overleving.
- b. Behoud van kwaliteit van leven: door patiëntenvoorlichting en geruststelling en bestrijding pijn, secundaire infectie en uitbreiding van de necrotische gebieden.

Richtlijnen voor patiënten behandeld met antiresorptieve of antiangiogene medicatie

Patiënten die op het punt staan om te starten met IV bisfosfonaten

Vóór de start met IV bisfosfonaten moeten patiënten tandheelkundig geëvalueerd en, indien geïndiceerd, behandeld worden. Niet te behouden gebitselementen moeten worden verwijderd, alle invasieve ingrepen moeten zijn verricht en het parodontium moet gezond zijn. Indien de systemische conditie het toestaat, moet de start van bisfosfonaten worden uitgesteld tot nadat de mondgezondheid is geoptimaliseerd, in het bijzonder tot nadat de extractie alveolen zijn geëpithelialiseerd (14–21 dagen) of tot nadat het bot voldoende is genezen.

Asymptomatische patiënten die IV bisfosfonaten ontvangen

Invasieve ingrepen aan bot moeten worden vermeden. Niet te restaureren gebitselementen moeten bij voorkeur worden behandeld door endodontische behandeling en decapitatie. De plaatsing van tandwortelimplantaten is niet aan te bevelen bij oncologische patiënten die IV antiresorptieve of antiangiogene medicatie krijgen toegediend.

Asymptomatische patiënten met orale bisfosfonaat therapie

Electieve dentoalveolaire chirurgie lijkt niet gecontra-indiceerd in deze groep. Aanbevolen wordt om patiënten in te lichten over de kleine kans op MRONJ en, indien van toepassing, over de kleine kans op verlies van tandwortelimplantaten.

Als patiënten minder dan 4 jaar met orale bisfosfonaten zijn behandeld en geen klinische risicofactoren hebben hoeft routine parodontale chirurgie en dentoalveolaire chirurgie niet te worden gewijzigd of uitgesteld. Patiënten met tandwortelimplantaten dienen regelmatig voor controle te worden gezien. Aan de voorschrijvend arts kan voorgesteld worden om de patiënten met orale bisfosfonaten te monitoren, of de dosering aan te passen, of de bisfosfonaten tijdelijk te staken voor en na de ingreep, of een alternatief te overwegen voor de behandeling met bisfosfonaten.

Bij patiënten die orale bisfosfonaten gebruiken in combinatie met of zonder prednison of ander steroïde moet met de voorschrijvend arts overwogen worden of de orale bisfosfonaat behandeling tijdelijk gestaakt kan worden 2 maanden vóór de dentoalveolaire chirurgie indien de systemische conditie het toelaat. De bisfosfonaten kunnen pas worden herstart nadat het bot is genezen.

Afgelopen jaren wordt ook door voorschrijvend specialisten toenemend kritisch gekeken naar de keuze en behandelduur van anti-osteoporotische medicatie.

Ook wordt in de literatuur de laatste jaren toenemend gepubliceerd over de rol van infectie bij ontstaan van MRONJ.

Na dentoalveolaire chirurgie kan het risico op het ontwikkelen van MRONJ mogelijk beperkt worden door het primair sluiten van de extractiewonden, het voorschrijven van chloorhexidine-mondspoeling en een breedspectrum antibioticum. Harde evidence over de profylactische toediening

van antibiotica rond dentoalveolaire ingrepen bij patiënten met risico op ontwikkelen van MRONJ ontbreekt momenteel echter.

Patiënten met MRONJ

Bij patiënten waarbij de diagnose MRONJ is gesteld is het doel van de behandeling om de pijn te verlichten en de ontsteking van de weke delen en harde weefsels onder controle te houden zodat uitbreiding van necrose en het ontstaan van nieuwe laesies wordt voorkomen.

Onafhankelijk van de stadiering van de ziekte dienen mobiele botsequesters verwijderd te worden. Ook verwijdering van symptomatische gebitselementen met blootliggend, necrotisch bot dient overwogen te worden gezien het onwaarschijnlijk is dat de verwijdering zal leiden tot exacerbatie van de reeds bestaande necrose.

Daarnaast is er de laatste jaren toenemend bewijs dat zorgvuldige chirurgische behandeling van MRONJ, conform chronische purulente osteomyelitis, succesvol kan zijn.

Stadiering van MRONJ

Patiënten met risico op MRONJ:

Asymptomatische patiënten die met antiresorptieve of antiangiogene medicatie behandeld zijn geweest zonder duidelijke tekenen van necrotisch bot.

Stadium 0:

Patiënten met niet-specifieke symptomen of klinische en radiologische tekenen zonder klinische tekenen van botnecrose:

Niet-specifieke symptomen

- Tandpijn zonder dentogene pathologie
- Doffe pijn in de onderkaak, eventueel uitstralend richting het temporomandibulaire gewricht
- Pijn in de sinus maxillaris eventueel gepaard gaand met ontsteking en verdikking van de sinusmucosa
- Neuro sensorische veranderingen

Klinische tekenen

- Los staan van gebitselementen zonder chronische parodontale aandoening
- Periapicale/parodontale fistels zonder pulpanecrose ten gevolge van cariës

Radiologische tekenen

- Alveolair botverlies of botresorptie zonder chronische parodontale ontsteking
- Veranderingen in het trabeculaire botpatroon-dicht geweven bot en het uitblijven van remodelling van extractie alveolen
- Verdikking (lamina dura) of verdwijnen van het parodontale ligament
- Vernauwing van de canalis mandibulae

Deze niet-specifieke bevindingen, die kenmerkend zijn voor stadium 0, kunnen vóórkomen bij patiënten die in het verleden stadium 1, 2 of 3 van de ziekte hebben gehad maar daarvan zijn genezen en geen blootliggend bot meer hebben.

Stadium 1:

Blootliggend necrotisch bot bij asymptomatische patiënten die geen tekenen van ontsteking hebben.

Stadium 2:

Blootliggend necrotisch bot bij patiënten met pijn en klinisch aantoonbare ontsteking.

Stadium 3:

Blootliggend necrotisch bot bij patiënten met pijn, ontsteking en één of meer van de volgende kenmerken:

- Blootliggend necrotisch bot uitbreidend buiten de regio van de processus alveolaris, namelijk de onderrand of opstijgende tak van de mandibula, de sinus maxillaris of het zygoma
- Pathologische fractuur
- Extra-orale fisteling
- Oro-antrale of oro-nasale communicatie
- Osteolyse uitbreidend tot de onderrand van de mandibula of de bodem van de sinus maxillaris

Behandelstrategie voor patiënten met (risico op) MRONJ naar stadium

<i>MRONJ stadium</i>	<i>Behandelstrategie</i>
Voor de start van i.v. medicatie	Focusonderzoek en sanering
Voor de start van orale medicatie	patiënten voorlichting
stadium 0-- niet-specifieke symptomen of klinische en radiologische tekenen zonder klinische tekenen van botnecrose	<ul style="list-style-type: none"> - Systemische behandeling, inclusief pijnmedicatie en antibiotische behandeling
stadium 1-- Blootliggend necrotisch bot bij asymptomatische patiënten die geen tekenen van ontsteking hebben.	<ul style="list-style-type: none"> - mondspoelingen met antimicrobiële werking - klinische controle 4/ jaar - patiënten voorlichting en evaluatie van de indicatie van bisfosfonaat therapie
stadium 2-- Blootliggend necrotisch bot/ sondeerbaar bot met pijn en ontsteking.	<ul style="list-style-type: none"> - mondspoelingen met antimicrobiële werking - orale breed-spectrum antibiotische therapie - pijnmedicatie - debridement om de irritatie van weke delen te behandelen
stadium 3--Blootliggend necrotisch bot / sondeerbaar bot bij patiënten met pijn, ontsteking en één of meer van de volgende kenmerken: <ul style="list-style-type: none"> • Blootliggend necrotisch bot uitbreidend buiten de regio van de processus alveolaris, namelijk de onderrand of opstijgende tak van de mandibula, de sinus maxillaris of het zygoma • Pathologische fractuur • Extra-orale fistel • Oro-antrale of oro-nasale communicatie • Osteolyse uitbreidend tot de onderrand van de mandibula of de bodem van de sinus maxillaris 	<ul style="list-style-type: none"> - mondspoelingen met antimicrobiële werking - orale breed-spectrum antibiotische therapie - pijnmedicatie - debridement of kaakresectie, ter palliatie van pijn en infectie

MRONJ frequentie naar indicatie en medicatie

Indicaties voor behandeling	Placebo	Zol²	Oral BP	Denosumab	Bevacizumab	Bevacizumab and Zolendronate
<i>Maligniteit</i>						
Guarneri, et al (2010)					0.2% (1076) ¹	0.9% (233)
Qi, et al (2013)	0% (1450)	1.1% (2928)		1.9% (4585)		
Scagliotti, et al (2012)		0.8% (400)		0.7% (411)		
Coleman, et al (2011)	0% (1675)	0.7% (1665)				
Vahntsevanos, et al (2009)		6.7% (1163)				
Mauri, et al (2009)	0.019% (5382)	0.33% (3987)				
<i>Osteoporose</i>						
Papapoulos, et al (2012)	0% (3383)			0.04% (4549)		
Grbic, et al (2010)	0.020% (4945)	0.017% (5864)				
Malden, 2012			0.004% (90,000)			
Lo, 2010			0.1% ³ (8572)			

¹ Groepsgrootte in studie

² Zolendronaat

³ Geschatte prevalentie. Alle overige frequenties in deze tabel zijn incidenties.

Literatuur

- http://www.aaoms.org/images/uploads/pdfs/mronj_position_paper.pdf