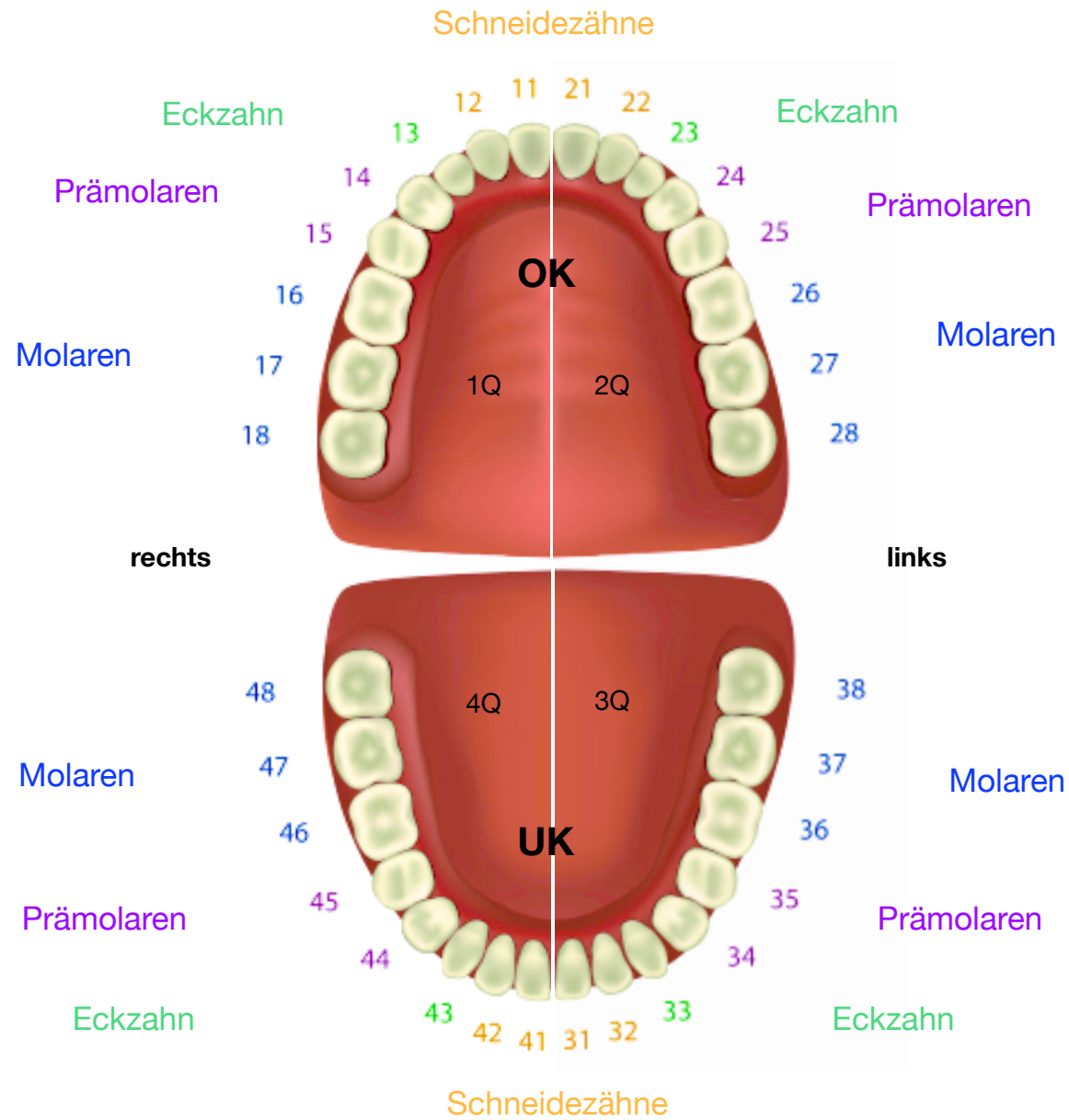


MEDIZINISCHE ASPEKTE DER ZAHNMEDIZIN

Dr. med. et med. dent. Joelle Manz (-Chmiel)

joelle.manz@icloud.com





Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

(S2k-Leitlinie „Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms“ Stand 09/2020)

- Bei über 90% der Mundhöhlenkarzinome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome
- Prognose maßgeblich abhängig vom Zeitpunkt der Diagnose - bei Frühbefunden Heilungsaussichten wesentlich besser als bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien
- möglichst frühzeitiger Erkennung, Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen von zentraler Bedeutung

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Prävalenz leukoplakischer Mundschleimhautveränderungen

- männliche Bevölkerung bis zu 4% (Neville et al., 2002, Petti, 2003, Reichart 2000)
- weiblichen Bevölkerung rund 1% (Reichart 2000)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Bedeutung einer früheren Erfassung manifester Neoplasien

- Diagnose oraler Plattenepithelkarzinome, auch in Ländern mit hohem medizinischem Versorgungsstandard, meist erst in fortgeschrittenen Stadien der Tumorprogression (Vokes et al., 1993, Pritzkeleit et al. 2007, Hertrampf et al. 2012).
- Diagnoseverzögerung durch den zuerst versorgenden Arzt/Zahnarzt im Mittel in Größenordnung von 2-4 Monaten - in zahlreichen Studien als negativer Prognosefaktor belegt (Allison et al., 1998; Amir et al., 1999; Kowalski and Carvalho, 2001; Teppo et al., 2003)
- frühere Detektion des Tumors essentiell → begünstigt Prognose und damit Überlebensrate (Brocklehurst et al. 2013)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

aktuelle WHO-Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren von 2017 (El-Naggar et al., 2017)

- Einteilung in Dysplasiegrade
- **Intraepithelialen Neoplasie** (englisch: **Squamous Intraepithelial Neoplasia, SIN**) = Synonym für potenziell maligne orale Läsionen des Plattenepithelkarzinoms
- Damit bleibt der potenziell neoplastische Charakter der Läsionen auch in der Nomenklatur abgebildet.
- weitere unterschiedlichen Bezeichnungen: Präkanzerose, präkanzeröse Läsion, Precursorläsion, Vorläuferläsion etc.

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Dysplasiegrade der intraepithelialen Dysplasie - Einteilung bis anhin

niedriggradig - mäßiggradig - hochgradig (SIN 1 – SIN 3).

hochgradige intraepitheliale Neoplasie (SIN 3) = Carcinoma in situ (alter Begriff) mit Karzinomrisiko von 90%

(Wolff et al. 2012, Macfarlane et al. 1992, Department of Dental Services 1994, British Dental Association)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Dysplasiegrade - neue Einteilung

- Im Vergleich zur früheren Version der WHO-Klassifikation wurde nun eine Reduktion der Dysplasiegrade auf eine **binäre Einteilung** eingeführt
- Reduktion der traditionellen drei Dysplasiegrade auf eine „**low grade**“- und eine „**high grade**“-Gruppe, entsprechend der klinischen Risikobewertung, was sich bereits in der Aufteilung in eine „**low risk**“- und eine „**high risk**“-SIN ankündigte.
- In der früheren Nomenklatur beinhaltete die hochgradige intraepitheliale Neoplasie (SIN 3) das **Carcinoma in situ** früherer Klassifikationen (Karzinomrisiko von 90 Prozent)

(British Dental Association, 2020; Royal College of Surgeons of England, 1994; Macfarlane et al., 1992; Wolff et al., 2012)

ÜBERSICHT 1: SYNOPSIS DER KLASSIFIKATIONEN POTENZIELL MALIGER ORALER LÄSIONEN

WHO 2017: Dysplasien	WHO 2005: Dysplasie	Ljubljana-Klassifikation squamöser intraepithelialer Läsionen (SIL)	Squamöse intraepitheliale Neoplasie (SIN)	Squamöse intra- epitheliale Neoplasie (SIN) reduziert
-	Squamöse Hyperplasie	Squamöse (einfache) Hyperplasie	-	
Geringgradige Dysplasie (low grade)	Geringgradige Dysplasie	Basale und parabasale Hyperplasie	SIN I	SIN: Geringes Risiko
Mäßiggradige Dysplasie (high grade)	Mäßiggradige Dysplasie	Atypische Hyperplasie (Risikoepithel)	SIN II	SIN: hohes Risiko
Hochgradige Dysplasie (high grade)	Hochgradige Dysplasie		SIN III	
Carcinoma in situ	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ		
Invasives Karzinom	Invasives Karzinom			

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Proliferative Verrucöse Leukoplakie (PVL)

- Seltene, besonders aggressive Sonderform
- fehlende Korrelation von morphologischem Dysplasiegrad und klinischem Gefährdungspotential
- typischerweise niedrige Dysplasiegrade oder gänzlich fehlende Dysplasie
- dennoch besonders hohe maligne Transformationsrate (ca. 70%) und entsprechend konsekutiv hohe tumorbezogene Mortalität

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Exkurs: Begriff „Intraorale Leukoplakie“

- Weisse, nicht abwischbare Läsion
- lässt sich klinisch und pathologisch keiner anderen Erkrankung zuordnen
- ist nicht auf ursächliche Noxen zurückzuführen, ausser dem Tabakkonsum
- Begriff ist eine klinische Beschreibung, keine histopatholog. Diagnose

Präkanzerose —> Entartungsrisiko 3-8% / 5 Jahre

Leukoplakie: Maligne Transformation

Table 3 Malignant transformation of oral leukoplakia [18]

References	Country	Year	No. of patients	Malignant transformation (%)	Observation periods (mean) years
Silverman et al. [8]	India	1976	4,762	0.13	2
Gupta et al. [10]	India	1980	360	0.3	1–10 (7)
Mehta et al. [37]	India	1972	117	0.8	10
Gupta et al. [10]	India	1980	410	2.2	1–10 (8)
Roed-Peterson et al. [7]	Denmark	1971	331	3.6	1≤ (4.3)
Einhorn et al. [6]	Sweden	1967	782	4.0	1–20
Pindborg et al. [12]	Denmark	1968	248	4.4	1–9
Kramer et al. [38]	England	1969	187	4.8	1–16
Silverman et al. [39]	USA	1968	117	6.0	1–11
Banocy et al. [40]	Hungary	1977	670	6.0	1–30
Amagasa et al. [18]	Japan	2006	444	7.9	1–29
Lind [41]	Norway	1987	157	8.9	6≤
Gangadharan et al. [42]	India	1971	626	10.0	1–19
Schepman et al. [15]	Holland	1998	166	12.0	6 months–17 (2.7)
Silverman et al. [14]	USA	1984	257	17.5	6 months–39 (7.2)

Amagasa T et al.: oral premalignant lesions: from a clinical Perspective. Int J Clin Oncol (2011)



Leukoplakie



Erythroleukoplakie



Erythroplakie

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Definition der „verdächtigen“ Läsion (Hertrampf, Kunkel S2K-Leitlinien ZMK 09/2020)

Beim Vorliegen von klinischen Befunden bei der Erstuntersuchung, welche nebst dem zeitlichen Verlauf als Hinweise auf eine maligne Transformation zu werten sind. Dazu gehören:

- neu aufgetreten oder von unbekannter Dauer
- fehlende Ursache
- starke Hyperkeratose (weisse Läsionen, Leukoplakie)
- Inhomogenität
- Erosion
- Blutung bei Berührung oder leichter mechanischer Belastung
- pathologische Gefäßerweiterung

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

weitere Klinische Symptome von potenziell malignen Mundschleimhautveränderungen

- Verlust des Oberflächenglanzes
- Flächiger Verlust der Oberflächenintegrität (rote Läsionen/Erythroplakie)
- Blasenbildung/Desquamation
- Induration
- Atrophie
- Pigmentierung
- Schmerz sensation, Brennen

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Untersuchungen

- Inspektion, Palpation
- Überprüfung auf Ursachen mechanischer Irritationen
- Vitalitätsprobe der benachbarten Zähne*
*Zahnärztliche Untersuchungen
- Bestimmung parodontaler Parameter*
- Röntgenuntersuchung
 - dentogene / ossäre entzündliche Ursachen
- Lymphknotenstatus
- Sensibilitätsprüfung (N. lingualis und N. mentalis)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

In begründeten Einzelfällen hilfreiche Untersuchungen

- Abstrich für mikrobiologische Diagnostik
- Virologische Diagnostik
- Überprüfung einer Reaktion auf dentale Werkstoffe

Untersuchungen, deren Evidenz nicht durch belastbare Studiendaten gesichert ist

- Intravitalfärbung mit Toluidinblau
- optische Hilfsmittel
 - Chemi-Lumineszenz-und Autofluoreszenzdiagnostik
 - Narrowbandimaging

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Exkurs: Intravitalfärbung mit Toluidinblau

- intravitale Anfärbung der Mundschleimhaut zur spezifischen Hervorhebung maligner Läsionen auf der Basis von Toluidin-Blau
- Anwendung seit über 40 Jahren beschrieben
- Als Grundprinzip postuliert wird die vermehrte Bindung des DNA-affinen Farbstoffes in Geweben mit erhöhtem Zellumsatz (Patton et al. 2008)
- Auf molekularer Ebene: Assoziation zwischen chromosomalen Veränderungen und dem Färbeverhalten der Schleimhautveränderungen (Zhang et al. 2005)
- Treffsicherheit in klinischen Untersuchungen sehr variabel (Patton et al. 2008, Cancela- Rodrigues et al. 2011, Rahman et al. 2012)
 - Angaben zu Sensitivität von 38-98%
 - Spezifität Bereich von 9-93%
- Trotz langjähriger Verfügbarkeit und einer insgesamt recht großen Zahl von Literatur-Mitteilungen befassen sich nur wenige Studien mit der Anwendung von Toluidin-Blau zur Detektion von Schleimhautläsionen, die nicht bereits im Vorfeld klinisch erkannt worden waren (Lingen et al 2008)
- mehrere Autoren weisen kritisch auf die geringe Treffsicherheit für potenziell maligne orale Läsionen mit einer Sensitivität von bis unter 50% hin (Onofre et al. 2001; Martin et al. 1998; Fedele 2009).
- grosser Aufwand in der klinischen Umsetzung verhinderte den Einsatz in der zahnärztlichen Praxis bisher verhindert
- Nach mehr als 5 Jahrzehnten ist daher eine maßgebliche Entwicklung und Verbreitung der Methode nicht mehr zu erwarten.

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Koch et al. konnten bei der Untersuchung unter Anwendung von Autofluoreszenzdiagnostik bei einem Patientenkollektiv (n = 78) mit auffällig klinischen Schleimhautläsionen zwar eine hohe Sensitivität von 93 Prozent zeigen, allerdings lag die Spezifität bei nur 13 bis 17 Prozent

In der Studie von Mehrotra et al. kamen beide optischen Methoden zur Anwendung und zeigten deutlich schlechtere Ergebnisse

Das Verfahren mit Autofluoreszenzdiagnostik wies bei 156 untersuchten Läsionen eine Sensitivität von 50 und eine Spezifität von 38,9 Prozent auf.

Bei der Anwendung mit Chemi-Lumineszenz lag bei den 102 untersuchten Läsionen die Sensitivität bei 0 und die Spezifität bei 75,5 Prozent.

Weitere Studien, die diese Verfahren untersucht haben, weisen ähnliche kritische, unzufriedenstellende Ergebnisse auf

Die inhomogene und unzureichende Datenlage zeigt für beide optischen Verfahren nach wie vor keine ausreichende wissenschaftliche Grundlage zur Anwendung im Bereich der Früherkennung von potenziell malignen oralen Läsionen und Mundhöhlenkarzinomen.

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Topische Kortikoidtherapie

- symptomatischer Lichen ruber mucosae der Mundschleimhaut: lokale Behandlung mit Steroiden die Therapie der 1. Wahl (Lodi et al., 2005)
- Für eine Empfehlung einer spezifischen Steroid-Therapie hinsichtlich des Outcomes „Schmerzreduktion“ keine ausreichende Evidenz vorliegend (Thongprasom et al., 2008)
- Ebenfalls bestätigt in randomisiert kontrollierter Studie von Liu et al (2013) hinsichtlich des Outcomes „Wiederauftreten einer Läsion innerhalb von drei Monaten“
 - allerdings positiven Therapieeffekt einer intraläsionalen Therapie mit Bethamethason gegenüber einer Therapie mit Triamcinolon feststellen.
- Fehlendes Ansprechen auf eine Steroidapplikation erhärtet die Indikation zur Biopsie (Thongprasom et al., 2008)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Empfehlungen (DGZMK 2020)

- systematische Untersuchung der Mundhöhle 2x jährlich. Bei Veränderungen mit weiteren Abklärungen
 - Wegen niedrigen Inzidenz oraler Karzinome in Gesamtbevölkerung wird populationsbezogenes spezifisches Screening-Programm für Mundhöhlenkarzinome in den westlichen Industrieländern nicht befürwortet
 - > stattdessen Empfehlung für opportunistisches Screening im Rahmen der regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchung (Speight et al. 2006, Rethmann et al. 2010, Speight et al. 2017)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Empfehlungen (DGZMK 2020)

- Wenn mechanischen Reizung oder entzündliche Grunderkrankung als Ursache für Schleimhautveränderung vermutet wird → zunächst Ursachenbeseitigung ggf. auch Therapie der Grunderkrankung
- Bei Verdacht auf ein manifestes Karzinom: umgehende Überweisung/ Weiterleitung zur Einleitung weiterführender Diagnostik und Therapie
- Bei Verdacht einer malignen Transformation einer Schleimhautveränderung: histologische Klärung
 - verdächtig:
jede Läsion, die nach einer Beobachtung oder Therapie über zwei Wochen keine Rückbildungstendenz zeigt und sich nicht eindeutig einer definierten Grundkrankheit oder Ursache zuordnen lässt (z.B. Lichen ruber mucosae).

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Empfehlung zur Methodik der Probengewinnung

- konventionelle Exfoliativzytologie (z.B. Watteträger) erfasst nur oberflächliche Zellschichten —> keine Malignitätsbeurteilung möglich
- Für zytologische Diagnostik: Entnahme mit Bürsten (auch mittleren und tieferen Zellschichten erfasst)
- Keine ausreichende Evidenz für Empfehlung hinsichtlich Einsatz von weiteren Techniken in der Zytologie (Immunhistologie, DNA-Zytometrie etc.) im Bereich der Früherkennung von oralen Vorläuferläsionen
- Bei jeder klinisch malignomsuspekten Läsion: histologische Untersuchung mittels Biopsie Goldstandard der Diagnosesicherung.
- vollständige (diagnostische) Exzision der gesamten Läsion
 - nicht regelmäßig gefordert werden
 - kann bei inhomogenen oder flächigen Befunden alternativ zu Mehrfachbiopsien sinnvoll sein (Biopsie nicht repräsentativ) (Pentenero et al., 2003)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Empfehlung zur Methodik der Probengewinnung

- Bürstenzytologie bei Mundschleimhautläsionen
 - ohne primäre Indikation zu Biopsie, sondern Verlaufkontrolle vorgesehen
 - mit Restunsicherheit bzgl. Dignität
- ausgedehnte regionenübergreifende Schleimhautläsionen wo diagnostische Exzision zu hoher perioperativen Morbidität führen würde: flächige Bürstenbiopsie alternativ zu mehrfachen simultanen Biopsien möglich

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Empfehlungen zum Zeitpunkt einer Biopsie

- Therapieverzögerung um 2-3 Wochen bewirkt keine statistisch signifikante Verschlechterung der Überlebensprognose bewirkt (Koivunen et al., 2001; Teppo et al., 2003)
- Verzögerung >4 Wochen: signifikant negativer Einfluss auf Prognose (Allison et al., 1998; Kowalski and Carvalho, 2001)
- Bei Läsion unklarer Dignität: maximal 4 Wochen zwischen Zeitpunkt der Biopsie und definitiver Therapie (unter Berücksichtigung des Zeitbedarfs für histologische Aufarbeitung und mögliche präoperative Diagnostik)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Empfehlungen zum Zeitpunkt einer Biopsie

- Bei Rückbildung der Läsion innerhalb von 2 Wochen nach Ausschaltung einer adäquaten Ursache: vorläufig keine Inzisions- oder Exzisions-Biopsie
 - klinische Kontrolle bis zur vollständigen Rückbildung fortsetzen
 - partielle Rückbildung kann bei malignen Läsionen durch die Ausheilung einer überlagerten entzündlichen Komponente vorgetäuscht werden
- Bei anfänglicher Rückbildung in den ersten zwei Wochen, aber nach weiteren zwei Wochen noch keine vollständige Ausheilung erfolgt → Biopsie (gilt für Pat. mit normaler Wundheilung)

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Empfehlungen zur Therapie und zur klinischen Verlaufsbeobachtung

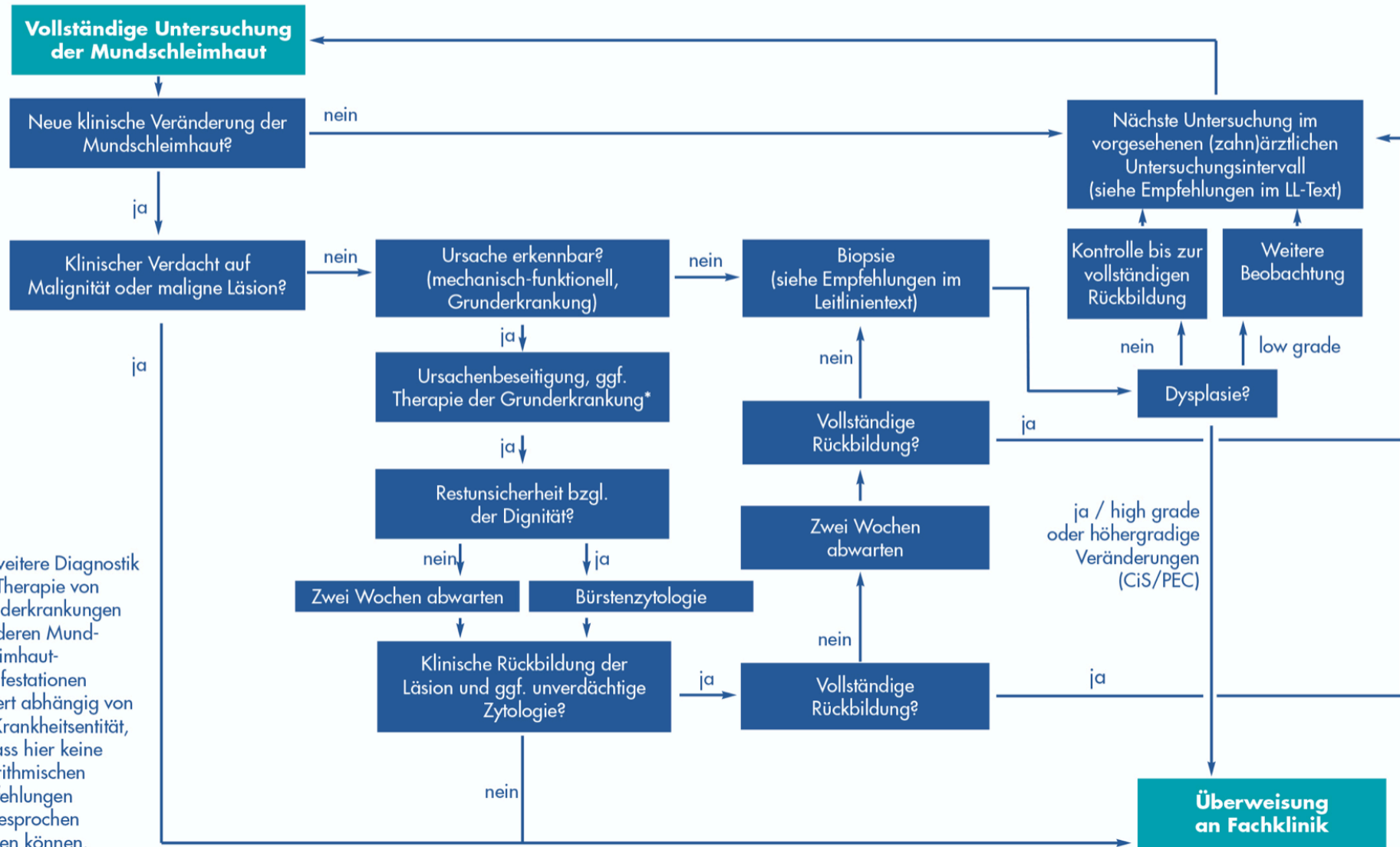
- Effektivität der Therapie von potenziell malignen oralen Läsionen hinsichtlich des klinischen Endpunktes „Tumorentstehung“ ist bislang nicht abschließend geklärt.
- Weder die chirurgische Exzision noch die Laserablation kann eine maligne Transformation an der Stelle bzw. der Umgebung der Läsion mit Sicherheit verhindern (Lodi et al 2006; O´Shaughnessy et al 2002)
- Als ursächlich werden der Effekt der Feldkanzerisierung und insbesondere die Persistenz genetisch bereits veränderter Zellen auch in größeren Abständen von einer konkreten, klinisch definierbaren Schleimhautläsion angenommen (Tabor et al 2001)
- unabhängig von der Art der Therapie Empfehlung zur systematischen langfristigen Kontrolle (Van der Waal 2009)
- für eine konkrete Festlegung zum Untersuchungs-Intervall fehlen wissenschaftlich abgesicherte Daten

Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms

Folgende Vorgehensweisen können auf der Basis der vorhandenen Evidenz nach Diskussion in der Expertenrunde empfohlen werden:

- Klinisch homogene, „low grade“-Läsionen (früher SIN I oder gering dysplastisch) : zunächst Verlaufsbeobachtung
- „high grade“-Läsionen (früher SIN II oder III, bzw. mäßig oder hochgradig dysplastisch) : vollständige Exzision
- Bei Diskrepanz zwischen klinischem Erscheinungsbild und histologischer Bewertung (bspw. inhomogene Leukoplakie ohne histologische Dysplasie): erneute histologische Überprüfung oder eine Überweisung/Weiterleitung zur Zweitmeinung/Einleitung weiterführender Diagnostik und Therapie
- Nach der Entfernung geringgradig dysplastischer Läsionen oder bei deren Beobachtung: Kontrollintervall 6 Monate
- Bei allen anderen Ausprägungen dysplastischer Läsionen: Kontrollintervall 3 Monate
- Lichen ruber mucosae der Mundschleimhaut: Untersuchungsintervall max. 4 Monate
- Unabhängig von der Art der Therapie dauerhafte Kontrolle empfohlen.

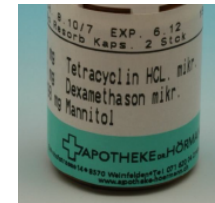
Algorithmus zur Leitlinie „Diagnostik und Management von Vorläuferläsionen des oralen Plattenepithelkarzinoms in der Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde“



* Die weitere Diagnostik und Therapie von Grunderkrankungen und deren Mundschleimhaut-Manifestationen variiert abhängig von der Krankheitsentität, so dass hier keine algorithmischen Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Totalluxation (Avulsion)

- **Lagerung** des Zahns in Physiolog. Lösung
 - > Extra-Alveoläre Zeit und Aufbewahrungsart entscheidende Erfolgsfaktoren!
 - > Optionen für Aufbewahrung und Transport
 - Milch, Physiologische Lösungen, Speichel, feuchtes Stofftuch*
 - Am ZZM Zugabe zur Aufbewahrungslösung von
 - Tetracyclin (Doxicyclin 1mg) + Dexamethason 1mg
 - > für Osteoklasten-/Entzündungshemmung
 - > nicht Evidenzbasiert!
 - > i.d.R. keine Reposition von Milchzähnen, fehlende Evidence dafür oder dagegen**
- **Antibiotika:** Perioperative Kurzzeitprophylaxe mit **Vibramycin** (Tetracyclin)
 - > weniger Infektbedingte Wurzelresorbitionen durch Hemmung der Kollagenasen und Osteoklasten ***



Miradent SOS Zahnrettungsbox

Die Zahnrettungsbox dient der Aufbewahrung und dem Transport aus- und/oder abgebrochener Zähne bzw. Zahnfragmente bis zur Reimplantation.

Kinder über 8 Jahren

1. Tag 100 mg

2.-7. Tag 50 mg

Kinder über 14 Jahren

1. Tag Tag 200 mg

2.-7. Tag 100 mg

—> Alternative: Penicillin

*Current developments in interim transport (storage) media in dentistry: an update ,Malhotra N, British Dental Journal 2011;211:29-33

**Replantation of avulsed primary incisors: a critical review of a controversial treatment. Holan G: Dental Traumatology 2013;29:178-184

**Replantation of avulsed primary teeth: a systematic review. Martin-Junior et al: Int J of Paediatric Dentistry 2014;24:77-83

***The effect of systemic tetracycline on resorption of dried replanted dogs teeth. Sea-Lim V, Wang C-Y, Choi G-W, Trope M: Endod. Dent Traumatol 1998;14:127

Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung

Definition Eingriffsgrößen

Hier genannte Richtlinien / Empfehlungen gelten für typische akute und elektive zahnärztlich-chirurgische Eingriffe wie

- Zahnextraktionen (einfach und multipel)
- orale Lappenplastiken
- kleine Weichgewebseingriffe
- Osteotomien
- Implantationen und Augmentationen

Von diesen werden Eingriffe mit größerem Blutungsrisiko unterschieden wie Eingriffe im

- Mundbodenbereich
- Sinus maxillaris
- retromaxillären Raum

Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung

Blutungsrisiko bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen

- Generell werden zahnärztlich-chirurgische Eingriffe mit einem nur niedrigen Blutungsrisiko bewertet*
- suffiziente Versorgung der Wunde entscheidend
 - **Nahtversorgung**
 - erhöhtes Blutungsrisiko bei infizierten Wunden oder Abszessen bei fehlendem primären Wundverschluss
 - **Komprimierbarkeit**
 - zentral und meist gegeben ausser in den Bereichen
 - Sinus maxillaris
 - retromaxillärer Raum

*Hoffmeister, H.M., et al., Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. Kardiologie, 2010. 4: p. 365-374

Phenprocoumon, Warfarin

- Bei typischen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich kann die Therapie mit Cumarinen weitergeführt werden*
- Es ist mit vermehrten, stillbaren Nachblutungen zu rechnen**
- Perioperatives Gesamtrisiko des antikoagulierten Patienten beinhaltet
 - kardiovaskuläre Risiken
 - Risiko lokaler Blutungen
 - > diese sind allerdings meistens gut beherrschbar

*Kämmerer, P.W., et al., Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. Clin Oral Investig, 2015. 19(2): p. 171-180

**Evans, I.L., et al., Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg, 2002. 40(3): p. 248-252

Dabigatran

- Bei Notfalleingriffen ist das Medikament dialysierbar*
- schwere Blutungskomplikationen unter NOAKs stellen ein ernstes Problem dar
 - Zur Behandlung kann bei allen drei NOAKs die Gabe von Prothrombinkonzentraten (PPSB)** oder rekombinantem Faktor VIIa erfolgen***
- eingeschränkte Nierenfunktion unter NOAKs Gefahr letaler Blutungen
 - > vor Eingriffen mit Blutungsrisiken: Absetzen von Dabigatran präoperativ empfohlen
 - Kreatinin-Clearance von >50 ml/min —> 2-3 Tage prä-OP
 - Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min —> mind. 4 Tage prä-OP
- NOAKs nach Eingriffen bei kompletter Hämostase wieder ansetzen
- maximaler antikoagulative Effekt 2h nach Einnahme****

*Schlitt, A., et al., Perioperativer Umgang mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern. Deutsches Ärzteblatt, 2013. 110(31.32): p. 525- 532

**Eerenberg, E.S., et al., Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation, 2011. 124(14): p. 1573-1579

***Katz, S., et al., Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. Am J Hematol, 2012. 87 Suppl 1: p. S141-145

****Heidbuchel, H., et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace, 2015

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

Einfach verblindete, prospektiven Fall-Kontroll-Studie*:

- Vergleich von Blutungsereignissen nach Insertion dentaler Implantate
- Gruppe mit Rivaroxaban-Medikation vs. Gruppe ohne hämatologische Besonderheiten
- keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.
- Studie klinisch gut durchgeführt, jedoch nur geringe Patientenzahl sowie fehlende Standardisierung des implantolog. Eingriffs.

*Gomez-Moreno, G., et al., Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. Clin Oral Implants Res, 2015

Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban

- Generelle Empfehlung*: Pausieren der Medikation 1-2 Tage prä-OP**
—> umstritten***
- starke Erhöhung des Blutungsrisikos bei gleichzeitiger Einnahme von Rivaroxaban und Thrombozytenaggregationshemmern
- Empfehlung (Daten aus der Allg. Chirurgie) Apixaban \geq 2 Tage und Edoxaban 1-2 Tage prä-OP abzusetzen.
- gleichzeitige Anwendung von Edoxaban mit anderen Antikoagulantien kontraindiziert
- Acetylsalicylsäure, Clopidogrel / Prasugrel sowie NSAR führen zu vermehrten Blutungen und einer Verlängerung der Blutungszeit
- Insgesamt nur geringe Evidenz bei Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban für den zahnärztlich-chirurgischen Bereich vorhanden

*Schlitt, A., et al., Perioperativer Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern. Deutsches Ärzteblatt, 2013. 110(31.32): p. 525- 532

**Schellong, S.M. and S. Haas, Neue orale Antikoagulantien und ihre Anwendung im perioperativen Umfeld. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2012. 47: p. 266–272

***Heidbuchel, H., et al., Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace, 2015

Präoperativer Umgang bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter Thrombozytenaggregationshemmung

- Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, im Gegensatz zu einer dualen, eine nur gering ausgeprägte Korrelation zu prolongierten Blutungsereignissen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen*

Acetylsalicylsäure

- Risiko für Blutungskomplikation während allgemeinchirurgischem Eingriff unter niedrig dosierter Acetylsalicylsäure-Medikation (75-100 mg) um den Faktor 1,5 erhöht*
- In Studien zu zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen nur sehr schwache Korrelation**.
- keine lebensbedrohlichen Blutungen, problemlose Blutstillung mittels lokaler Massnahmen***
- Im Gegensatz dazu erhöht sich das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses beim Absetzen von Acetylsalicylsäure um das 3fache***

—> **Absetzen von Acetylsalicylsäure vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen nicht notwendig******

*Burger, W., et al., Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med, 2005. 257(5): p. 399-414.

**Girotra, C., et al., Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. 43(1): p. 99-106

***Vaclavik, J. and M. Taborsky, Antiplatelet therapy in the perioperative period. Eur J Intern Med, 2011. 22(1): p. 26-31

****Aframian, D.J., R.V. Lalla, and D.E. Peterson, Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007. 103: p. S45.e1-11

Clopidogrel, Prasugel, Ticagrelor

- Risiko einer prolongierter Nachblutung nach oralchirurgischen Eingriffen bis zu 2fach erhöht unter **Clopidogrel***, jedoch ohne Einfluss auf Morbidität und Mortalität**
- **Prasugel** führt zu einer ausgeprägteren Hemmung der Thrombozyteninhibition als Clopidogrel*** (geringe interindivid. Schwankungen)
- Wirkdauer
 - Prasugel und Clopidogrel 8-10 Tage (irreversible Tc-Hemmung)
 - Ticagrelor 1-3 Tage (reversible Hemmung)
- Vergleichsstudien für Clopidogrel vorliegend, nicht jedoch für Prasugel und Ticagrelor

Empfehlung****:

- **Bei einfachen, zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen im komprimierbaren Bereich soll die Monotherapie mit Clopidogrel weitergeführt werden**
- Gleiche Empfehlung für Prasugel / Ticagrelor, jedoch nur wenig Evidenz

*Girotra, C., et al., Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. 43(1): p. 99-106

**Vaclavik, J. and M. Taborsky, Antiplatelet therapy in the perioperative period. Eur J Intern Med. 2011. 22(1): p. 26-31

***Dezsi, B.B., et al., Prasugel Versus Clopidogrel: A Comparative Examination of Local Bleeding After Dental Extraction in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. J Oral Maxillofac Surg, 2015. 73(10): p. 1894-900

****S3-Leitlinie Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/ Thrombozyten-ggregationshemmung AWMF-Registernummer: 083-018

Duale Thrombozytenaggregationshemmung

- Erhebliche postoperative Blutungskomplikationen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen möglich*
- Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung gilt als wichtigstes Risiko für Stentthrombose**
—> bis zu 75% der Fälle letal verlaufenden Myokardinfarkt in der Folge
- Absetzen der Thrombozytenaggregation bei frisch implantiertem Stent führt zu Mortalitätssteigerung von 20-40%***

Empfehlungen

- **Elektive zahnärztliche Eingriffe erst nach Beendigung der dualen Thrombozytenaggregation******
- **Auch im Notfall keine Veränderung der anti-aggregatorischen Medikation*******

Gute Ergebnisse in Vermeidung von Blutungskomplikationen mittels Verwendung von hämostyptischen Massnahmen (Nähte, Tranexamsäure lokal)*****

*Girotra, C., et al., Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. 43(1): p. 99-106

**Iakovou, I., et al., Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA, 2005. 293(17): p. 2126-2130

***Kaluza, G.L., et al., Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. J Am Coll Cardiol, 2000. 35(5): p. 1288-1294

****Grines, C.L., et al., Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(6): p. 734-9

*****Schlitt, A., et al., Perioperativer Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern. Deutsches Ärzteblatt, 2013. 110(31.32): p. 525- 532.

*****Sanchez-Palomino, P., et al., Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2015. 20(5): p. e616-20

Tripletherapie

Beispiel-Szenario:

OAK bei Vorhofflimmern + begleitende KHK (bei 20-30% der oral antikoagulierten Patienten)* mit erforderlicher Stentintervention

—> Tripletherapie mit OAK+duale Tc-Aggregationshemmer—> Blutungsrisiko dadurch signifikant gesteigert**

Handlungsempfehlungen analog zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung:

—> Elektive Eingriffe möglichst verschoben werden, bis die Tripletherapie nicht mehr indiziert

—> Auch bei Notfalleingriffen soll die **Tripletherapie weiter appliziert** werden

*Nabauer, M., et al., The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace, 2009. 11(4): p. 423- 34.

**Scheller, B., et al., Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter - Positionspapier der DGK 2011. Der Kardiologe, 2011. 5: p. 411-435

Bridging

Definition

- Perioperative Überbrückung einer schwer steuerbaren Langzeit-Antikoagulation durch besser steuerbares Heparin
- Absetzen der Vit-K-Antagonisten 4-7 Tage prä-OP
- Ansetzen von Heparin sobald INR therapeutischen Bereich unterschreitet.
 - niedermolekular s.c. / unfraktioniert i.v.
 - (—> höhere Effizienz von niedermolekularem Heparin)*
- i.d.R. Wiederbeginn OAK am ersten Tag nach Eingriff, Heparine solange weiter, bis INR im therapeutischen Bereich.

*Wahl, M.J. and J. Howell, Altering anticoagulation therapy: a survey of physicians. JADA, 1996. 127: p. 625-638

Studienlage Bridging

- Bridging ggf. bei Vitamin-K-Antagonisten und NOAKs sinnvoll. Nicht bei Thrombozytenaggregationshemmern.
- Allerdings Praxis des Bridging auch bei grösseren Eingriffen (z.B. Mundboden, Retromolarraum) umstritten.
- Klinische randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie*:
Risikovergleich einer Thrombembolie bei 1884 Patienten mit Vorhofflimmern unter OAK mit Warfarin
—> bei 950 Patienten kein Bridging (kompletter Abbruch der Antikoagulation/Plazebogabe)
—> bei 934 Patienten Bridging
Schlussfolgerung:
 - Kein signif. Unterschied bzgl. thrombembolischer Ereignisse (ohne Antikoagulation 0,4%, Bridging 0,3%)
 - Aber: Signif. Unterschied bzgl. Blutungskomplikationen (ohne Antikoagulation 1,3%, Bridging 3,2%).

Ergebnisse allerdings nicht unmittelbar auf die für Phenprocoumon notwendigen Unterbrechungs-Zeiten und auch nicht auf andere Indikationen (z.B. zahnärztlich- chirurgische Eingriffe) zu übertragen.

Studienlage Bridging

Prospektive randomisierte Studie im Bereich der Zahn- Mund- und Kieferheilkunde, für kleinere zahnärztlich-chirurgische Eingriffe

- Blutungsereignisse leicht vermehrt bei Fortführung der Antikoagulation, jedoch ohne Signifikanz**
- allerdings Bias zugunsten der fortgeführten Antikoagulation bei nicht einheitlicher operativen Vorgehensweise für die Studiengruppen
(Keinerlei lokale hämostatische Massnahmen in der Bridging-Gruppe, im Gegensatz zur Antikoagulations-Gruppe)

Studie von Clemm et al. (2015)***

- signifikant höhere Blutungsrate in der mittels Vit-K-Antagonisten behandelten Gruppe und
- keine signifikant höhere Blutungsrate in der Bridging-Gruppe

**Bajkin, B.V., S.L. Popovic, and S.D. Selakovic, Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(5): p. 990-995

***Clemm, R., Neukam, F. W., Rusche, B., Bauersachs, A., Musazada, S. und Schmitt, C. M., Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. Clin. Oral Impl. Res., 2016. 27: p.1274-1282

Empfehlungen zu Bridging in der zahnärztlichen Chirurgie

Typische zahnärztlich-chirurgische Eingriffe (Zahnextraktionen, Osteotomien, Implantationen, umschriebene Weichgewebseingriffe) können entweder unter laufender Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten oder unter einem Bridging stattfinden.*

Rücksprache des Zahnarzt mit behandelndem Hausarzt

- Primäre Verantwortung beim Zahnarzte die Sachlage einzuschätzen und zu bewerten, ob mittels lokaler Massnahmen eine suffiziente Blutstillung zu erreichen isterreichen ist.
- Hausärzte können primär zwar das Risiko für thrombembolische Komplikationen, nicht aber den Umfang des zahnärztlichen Eingriffes einschätzen
- Seitens Zahnarzt reicht es bei der Rechtfertigung entstandener Komplikationen nicht aus, den Vorgaben des Hausarztes oder behandelnden Kardiologen gefolgt zu haben
- Falls Nachblutungsrisiko hoch eingeschätzt wird, Kontaktaufnahme zum Hausarzt bzw. behandelnden Kardiologen
 - Zahnarzt informiert über Einschätzung Blutungsrisiko
 - im Sinne einer Nutzen-Risiko-Analyse sollen ZA und HA gemeinsam die Notwendigkeit der Behandlung mit OAK und Tc-Aggregationshemmern evaluiert werden

Labor

- INR >4 : inakzeptabel hohes Risiko für postoperative Blutungsereignisse^{*/**}
- Unterschreiten des therapeutischen INR mit erheblichem Risiko für thrombembolische Ereignisse verbunden

Empfehlungen

- Bei Patienten mit Cumarinderivaten Bestimmung des INR prä-OP (24-48h vor Eingriff)
 - In Abhängigkeit vom individuellen Blutungsrisiko und der Gerinnungssituation ggf. kürzeres Intervall zur Bestimmung des INR notwendig
- Für den Notfall Möglichkeit zur Nachsorge, auch außerhalb der regulären Sprechstunde
- Die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten soll im unteren therapeutischen Bereich gehalten werden

Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung

- Diverse Massnahmen seitens des Zahnarztes, hier nicht aufgeführt
- Studie an 2400 Patienten unter Antikoagulation
—> In nur 12 Fällen lokale Maßnahmen seitens der Zahnärzte unzureichend, wobei in 7 der Fälle der INR über der therapeutischen Grenze lag*
- Seitens Hausarzt / Medikation: Grundsätzlich kann die medikamentöse Therapie sowohl mit Antikoagulantien, als auch mit Tc-Hemmern belassen werden

*Wahl, M.J., Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. J Am Dent Assoc, 2000. 131(1): p. 77-81

Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung

Über den Zahnarztstuhl hinaus gehende Massnahmen / Empfehlungen

- Tranexamsäure als antifibrinolytische Mundspülung:
—> signifikante Senkung der Frequenz von Blutungen nach oralchirurgischen Eingriffen, ohne Veränderung der antikoagulatorische/anti-aggregatorische Medikation*
- Mundspülung für 2-7 Tage, 4x tägl. (4xd) mit 5%iger Tranexamsäure kann in Abhängigkeit vom zu erwartenden Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden, um Nachblutungsereignisse zu vermeiden
—> antikoagulierte Pat mit Vitamin K Antagonisten
—> Pat unter Tc-Hemmung**
(Anwendung von 2, 5 oder 7 Tagen zeigt das selbe pos. Ergebnis)***

*Carter, G., et al., Tranexamic acid mouthwash versus autologous fibrin glue in patients taking warfarin undergoing dental extractions: a randomized prospective clinical study. J Oral Maxillofac Surg, 2003. 61(12): p. 1432-5

**Sanchez-Palomino, P., et al., Dental extraction in patients receiving dual antiplatelet therapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2015. 20(5): p. e616-20

***Carter, G. and A. Goss, Tranexamic acid mouthwash--a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. Int J Oral Maxillofac Surg, 2003. 32(5): p. 504-7.

Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung

Schmerzmedikation mit NSAR

- Der Effekt der NSAR auf die primäre Hämostase ist von ihrer Plasmahalbwertszeit abhängig*
- Die Blutungszeit bleibt normalerweise jedoch auch unter Einnahme gängiger NSAR im normalen Bereich, daher ist ein Absetzen der Medikamente vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen nicht notwendig**
- Cyclooxygenase-2-spezifische Schmerzmedikamente haben keinen Einfluss auf die Gerinnung***

—> Eine bestehende Schmerzmedikation mit NSAR kann bei Patienten unter OAK / Tc-Aggregationshemmung belassen werden.

*Daniel, N.G., et al., Antiplatelet drugs : is there a surgical risk? J Can Dent Assoc, 2002

**Schafer, A.I., Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. J Clin Pharmacol, 1995. 35(3): p. 209-19

***Leese, P.T., et al., Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. J Clin Pharmacol, 2000. 40(2): p. 124-32.

Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung

Überwachung, Nachbehandlung

- Postoperativ: verlängerte Nachbeobachtungszeit empfohlen bei Pat unter OAK / Tc-Aggregationshemmung.
- Applikation von lokalem Druck durch Aufbisstupfer.

Konkret:

- Termine bei Pat mit erhöhtem Blutungsrisiko immer morgens → vermeiden einer unbemerkten Nachblutung während Schlaf
- Post-operativ sollte der Patient bis zur kompletten Sistieren der Blutung im Wartezimmer verbleiben (mit Aufbisstupfer).

ENDOKARDITISPROPHYLAXE

Gemäss Schweizerischen Richtlinien für Antibiotika-Prophylaxe (sggssg.ch)

Gültigkeit seit 16.03.2020

Kurzgefasst

Einnahme 1-2h vor Termin beim Zahnarzt bzw. Dentalhygiene

Erwachsene

- **Amoxicillin 2g**
- Zinacef 1g (Arzneimittel-Exanthem)
- Dalacin 600mg (Penicillin-Allergie)

Kinder

- **Amoxicillin 50mg/kg**
- Zinacef 50mg/kg (Arzneimittel-Exanthem)
- Dalacin 20mg/kg (Penicillin-Allergie)

Endokarditisprophylaxe empfohlen bei folgenden Behandlungen

Manipulation am gingivalen Sulcus oder der periapikalen Region der Zähne

- Platzierung kieferorthopädischer Bänder
- Parodontaler Therapie
- Zahnsteinentfernung
- Extraktionen
- Intraligamentärer Anästhesie
- Biopsien

Wichtigster Faktor zur Verhinderung einer bakteriellen Endokarditis

—> Gute Mundhygiene !

Persönliche Empfehlung für entsprechende Patienten

Grundsätzlich soll vor jedem Zahnarztbesuch die Prophylaxe eingenommen werden (falls keine medizinischen KI), denn Manipulation am gingivalen Sulcus ist meist unvermeidbar (—> z.B. Messung STI mit Paro-Sonde)

AB-Prophylaxe vor Zahnärztlichen Eingriffen bei

St.n. Herzklappenersatz

- mechanische oder biolog. Prothesen

St.n. Endokarditis

St.n. Herzklappenrekonstruktion

- unter Verwendung von Fremdmaterial für 6 Monate post OP
- mit paravalvulärem Leck

Angeborene Vitien

- unkorrigierte zyanotische Vitien sowie mit palliativem aortopulmonalem Shunt oder Conduit
- korrigierte Vitien 6 Monate post OP wenn Fremdmaterial verwendet wurde
- korrigierte Vitien mit Residualdefekt nahe Patch/Prothese
- Ventrikelseptumdefekt und persistierender Duuctus arteriosus

St.n. Herztransplantation und postoperativer Valvulopathie

Patienten mit Gelenksprothesen

gemäss Expertengruppe Infektionen der Swiss Orthopaedics

- **KEINE** AB-Prophylaxe vor zahnärztlichen Eingriffen
- Empfehlung zur zahnärztlichen Begutachtung vor Implantation einer Gelenksprothese
- Empfehlung zur systemischen antibiotischen Behandlung (zusätzlich zur eigentlichen zahnärztlichen Therapie) oraler Infektionen bei Patienten mit Kunstgelenken für 3-5 Tage, Therapiebeginn 60min vor zahnmed. Eingriff
 - Co-Amoxicillin 1g 3x täglich
 - Dalacin 600mg 3x täglich bei Penicillin-Allergie

Patienten mit Gelenkprothesen:
Antibiotikaprophylaxe vor
zahnärztlichen Eingriffen

PD Dr. med. Parham Sendi^{a,b}, PD Dr. med. Ilker Uçkay^{c,d}, PD Dr. med. Domizio Suvà^d, Prof. Dr. med. Markus Vogt^e, Prof. Dr. med. Olivier Borens^f, Dr. med. Martin Clauss^g, für die Expertengruppe Infektionen von Swiss Orthopaedics*

^a Universitätsklinik für Infektiologie, Inselspital, Bern; ^b Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern; ^c Service des Maladies infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève; ^d Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'appareil moteur, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève; ^e Medizinische Klinik, Zuger Kantonsspital, Baar; ^f Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur, Département de l'appareil locomoteur, Université de Lausanne et Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; ^g Orthopädie und Traumatologie, Kantonsspital Baselland, Liestal.

Weitere Risikopatienten mit Empfehlung zur prophylaktischen Antibiotika-Therapie im Rahmen von zahnärztlichen Behandlungen *

(gemäss Leitlinien SSO)

- Diabetes Mellitus
 - > Vermehrt Wundheilungsstörungen nach zahnärztlichen Eingriffen bei erhöhter Infektanfälligkeit durch Mikro-/Makroangiopathie
 - > Diabetiker mit labiler Stoffwechsellage (Absprache ZA/HA): AB prophylaktisch, bei von Kompl. AB therapeutisch
- Lebererkrankungen
 - > erhöhte Blutungs- und Infektgefahr durch Mangel an Gerinnungsfaktoren und verminderter Leukozytenzahl
 - > AB proph. grundsätzlich empfohlen
- Nierenerkrankungen
 - > erhöhte Blutungs- und Infektgefahr
 - > zahnärztliche Behandlungen im dialysefreien Intervall (Heparinisierung) mit AB-Prophylaxe
- Leukämien / St.n. Organtransplantation / generell Patienten unter langfristiger Therapie mit Steroiden
- Antikoagulierte Patienten
 - > gehäuftes Auftreten von Hämatomen —> nur gezielte Infektprophylaxe
- St.n. Strahlentherapie im Kopf-/Halsbereich
 - > Vorliegen von ungünstigen Vaskularisationsverhältnissen —> verminderte lokale Resistenz gegenüber einer Keiminvasion
 - > **obligate** antibiotische Prophylaxe!

*Antibiotische Prophylaxe und Therapie in der zahnärztlichen Chirurgie, Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde, Zentrum für Zahnmedizin der Universität Basel, Schweiz. Monatsschr Zahnmed, Vol 114, 06/2004. Leitlinien SSO Zürich

ODONTOGENE INFEKTE UND INDIKATION ZUR ANTIBIOTISCHEN THERAPIE IN DER ZAHNMEDIZIN

Ursachen für Bakteriämie durch Keime der Mundhöhle

Zahnärztliche Eingriffe

- Manipulation der marginalen Gingiva (Zahnsteinentfernung, Taschenkürettage)
- Zahnextraktion
 - > bei Zahnextraktion mit intraligamentären Anästhesien in 2/3 der Fälle Nachweis einer Bakteriämie
 - > Bei einfachen Injektionen und Wurzelspitzenresektionen in 10% der Fälle Nachweis einer Bakteriämie (RAHN R)*
 - Zahnfleischtasche Hauptreservoir für Bakteriämien
 - Anzahl aerobar und anaerober Bakterien bei schlechter Mundhygiene und fortgeschrittener parodontalen Erkrankung doppelt so hoch wie bei gesunder Mundhygiene und gesundem Parodont
- Abgesehen von den teilweise bereits beschriebenen spezifischen Situation besteht im Allgemeinen keine wissenschaftliche Grundlage für den prophylaktischen Gebrauch von Antibiotika in der Zahnärztlichen Chirurgie.
- Das Risiko des inadäquaten Einsatzes von Antibiotika und die weit verbreitete Resistenz gegen Antibiotika spielen eine wesentlich stärkere Rolle als der mögliche Nutzen unspezifisch prophylaktisch eingesetzter Antibiotika (TONG & ROTHWELL)**

*RAHN R: Bakteriämien bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Hanser, München-Wien (1989)

**Tong DC, Rothwell B: Antibiotic Prophylaxis in Dentistry: A Review And Practice Recommendations. JADA, 131: 366–375 (2000)

Absolute Indikation zur antibiotische Therapie (zusätzlich zur Chirurgie) bei: (SCHUBERT)*

- akuter Osteomyelitis
- Phlegmonen
- Fortgeleiteten Abszessen
- Mehrlokenabszessen
- gesicherter bakterieller Aetiogenese der Erkrankung
- Vd.a. Angularisthrombose

*SCHUBERT J: Odontogene und nicht odontogene Infektionen. Praxis der Zahnheilkunde, Band 9: Zahnärztliche Chirurgie, Herausgeber: Horch H H, Urban u. Fischer, München Jena, 89–147 (2003)

Allgemeine Empfehlungen zur Wahl der in der Zahnmedizin verwendeten Medikamente (DGZMK, SSO Zürich)

Gruppe	INN	Handelsname	Dosierung
Penicillin V	Phenoxylmethylpenicillin	Megacillin oral® Ospen® Penicillin® spirig Penicillin® cimex	3×1,5 Mio I. E.
Aminopenicilline	Amoxicillin	Azillin® Clamoxyl® Clavamox®	3×750 mg
Aminopenicilline + β Lactamaseinhibitoren	Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentin® Aziclav®	3×625 mg
Clindamycin	Clindamycin	Dalacin® C	3×300 mg
Cephalosporine I	Cefaclor	Ceclor® Ceclor® Retard	3×500 mg
Cephalosporine II	Cefuroximaxetil	Zinacef®	2×250 mg
Cephalosporine III	Cefpodoxim	Orelox® Podomexef®	2×200 mg
	Cefiximum	Cephaoral®	2×200 mg
	Cefotaxim	Claforan®	i. v.
Tetracykline	Doxycyclin	Sigadoxin® Supracyclin® Vibramycin® Doxycyclin® Helve Pharm®	2×100 mg
Makrolide	Erythromycin	Erythrocin®	3×500 mg
	Roxithromycin	Rulid®	1×300 mg
	Clarithromycin	Klacid®	2×500 mg
	Azithromycin	Zithromax®	1×500 mg
Nitroimidazol	Metronidazol	Arilin® Flagyl®	3×400 mg

(Dosierung für gesunde und normalgewichtige Erwachsene, Dosiskorrektur bei Kindern oder bei Vorliegen von Allgemeinerkrankungen)

Abszesse

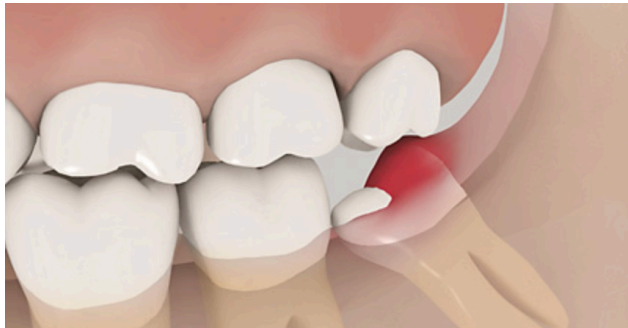
Therapie: Inzision, Drainage, Ursachenbeseitigung

- > Keine AB bei Entleerung von Eiter
- > AB zusätzlich zu Inzision und Drainage bei **Phlegmonen, Mehrloggenabszessen** und **Fortgeleiteten Abszessen**
 - > 1. Wahl: Aminopenicilline + Betalactamase-Inhibitor, bei Allergie Clindamycin, Makrolide

Infiltrat

Keine Entleerung von Eiter bei Inzision

- > Indikation für AB gegeben (Aminopenicilline + Betalactamase-Inhibitor)
 - Ausnahme: **Dentitio Difficilis (= Pericoronitis)**
 - > AB zusätzlich zur lokalen Therapie nur indiziert bei Vorliegen von Begleitsymptomen wie Fieber, Schluckbeschwerden, Kieferklemme
 - > Weisheitszahnentfernung nach Abklingen der Entzündung



Enossale Implantate

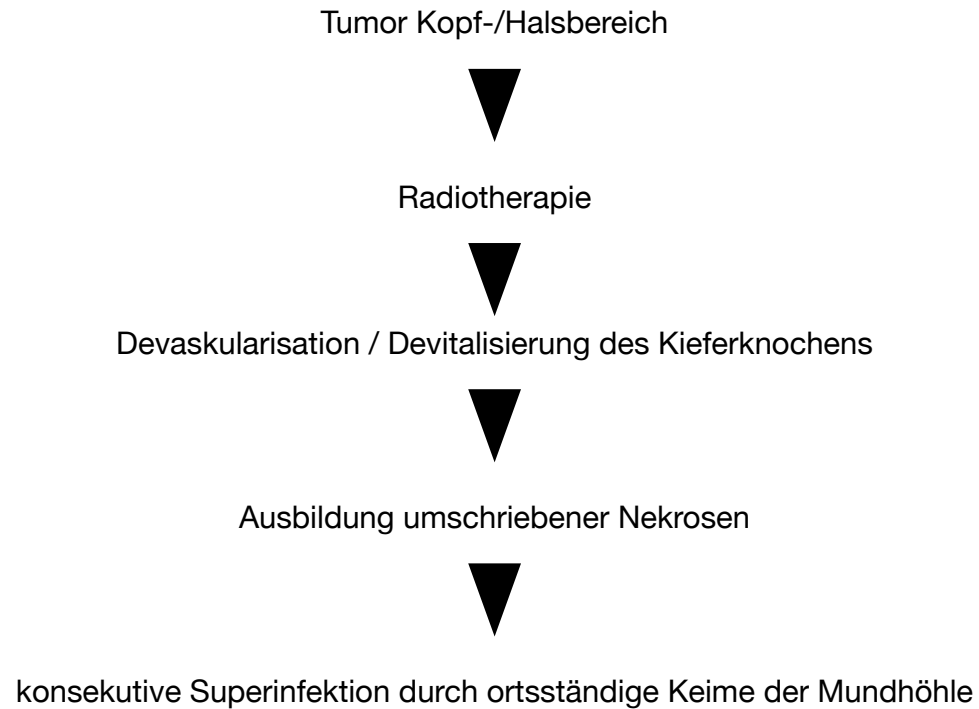
- Keine AB beim gesunden Patienten
- Implantation im Zusammenhang mit **Autologen Knochentransplantaten**
 - AB-Prophylaxe mit Aminopenicillin + Betalactamase-Inhibitor

Traumatologie

- Alveolarfortsatzfrakturen: werden als offene Frakturen eingestuft
- Gingiva-/Mundschleimhautwunden: AB-Indikation in Abhängigkeit von Ausdehnung, Dauer des Bestehens und Kontaminationsgrad (ggf. Kurzzeitprophylaxe)

Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer

Definition*



- Per Definition: Fehlen einer antiresorptiven Medikation (Bisphosphonate, Denosumab) in der Anamnese
- klinische Merkmale: enorale Schleimhautulzerationen mit chronisch freiliegendem Kieferknochen

Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer

Allgemeines

- Prävalenz bis 23%*
- häufigste Lokalisation im Unterkiefer
 - > häufig in die Bestrahlungszielvolumina integriert
 - > geringe Gefäßversorgung
- schwerwiegende und schwierig zu therapierende Erkrankung
- meist chirurgische Sanierung mit Kasten/Spangenresektion erforderlich bis hin zur kompletten Entfernung und Rekonstruktion ganzer Kiefer(anteile)
- Hohes Risiko für ein Wiederauftreten**
- Rehabilitation nach ausgeheilter IORN komplex und schwierig

*Schuurhuis, J.M., et al., (2015). Oral Oncol, 51, 212-20

**Dai, T., et al., (2015). J Craniofac Surg, 26, e175-9

Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer

Erkrankungsbedingte Risikofaktoren

- Männliches Geschlecht*
- Schlechte Mundhygiene und Zahnpflege**
—> Instruktion und Motivation der Pat vor und nach Strahlentherapie zur überdurchschnittlichen Mundhygiene
- Prothesendruckstellen (Raguse J. D. et al., 2016)**
- Tumorlokalisation
—> Mundhöhlenkarzinome, insbes. Zunge, Unterkieferalveolarkamm, Mundboden, retromolar***
- Persistierender Alkohol- und Nikotinkonsum****

*Cleeland, C.S., 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(4): p. 832-8

**Raguse, J.D., et al., (2016). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 121, 215-221

***Nabil, S., et al., (2012). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 113, 54-69

****Zevallos, J.P., et al., (2009). Cancer, 115, 4636-44

Symptomatik der IRON

Leitsymptom*

- langfristig (3-6 Monate) inspektorisch oder sonden- palpatorisch freiliegender avitale Kieferknochen bei stattgehabter Strahlentherapie im Kopf/Halsbereich*

Weitere klinische Symptome

- Schmerz, Schwellung (Knochenaufreibung, Ödem, Weichgewebsinduration, Fluktuation)
- Sequestrierung
- Granulationsgewebebildung
- Foetor ex ore
- Fistelung (auch extraoral)
- Erhöhte Zahnmobilität
- Funktionsstörung (Sensibilitätsstörung, Okklusionsstörung, Trismus)

Radiologische Befunde

- Knochendestruktion/Osteolyse
- Veränderte Knochendichte
- Sequestrierung
- Pathologische Fraktur

—> Bei der IORN handelt es sich im Vergleich zur Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose häufiger um eine singuläre klinische Läsion**

*Store, G., et al., (2000). Clin Otolaryngol Allied Sci, 25, 378-84.

**Bagan, J.V., et al., (2009). Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 14, e616-9.

Vermeidung einer IORN

(gemäß Leitlinie der DGMKG, AWMF-Registernummer: 007/046)

Zahnsanierung vor Strahlentherapie

- Die Sanierung von Infektionen und infektiologischen Eintrittspforten im Mund- Kiefer-Bereich zeitnah nach Indikationsstellung zur Strahlentherapie, um den Beginn der Strahlentherapie nicht zu verzögern.
- Die Wundheilung soll vor Beginn der Strahlentherapie weitgehend abgeschlossen sein.
- Der fachkundige Arzt, der die Indikation zur Strahlentherapie stellt und die Therapie durchführt, soll vor Beginn der Strahlentherapie die zahnärztliche Vorstellung jedes Patienten (auch des klinisch unbezahnten) veranlassen.
- Für jeden Patienten (auch den klinisch unbezahnten) soll vor Strahlentherapie eine radiologische Bildgebung des Kiefers vorliegen.
- Das Tragen von Prothesen (Druckstellenrisiko) und die Notwendigkeit von Zahnentfernungen nach Strahlentherapie stellen verifizierbare Risikofaktoren für eine IORN dar*
- Eine prophylaktische Entfernung von erhaltungswürdigen Zähnen sollte nicht erfolgen. Gleiches gilt für verlagerte Zähne ohne Hinweis auf Schlupfwinkelinfektionen. Bei Fehlen von klin. Symptomen einer Infektion sollte gegenüber der chirurgischen Therapie apikaler Osteolysen ohne klinische Symptome einer Infektion Zurückhaltung geboten werden.
- Der Umfang der Extraktion wird kontrovers diskutiert. Wenn vertretbar, sollte eine Totalsanierung vermieden werden. Insbesondere sollen, falls vertretbar, prothetisch wertvolle Pfeilerzähne erhalten werden.
- Die individuelle Indikation und das Ausmaß der Zahnsanierung sollten sich neben der Zielsetzung der Bestrahlung (kurativ vs. palliativ) und der geschätzten Lebenserwartung bzw. Heilungswahrscheinlichkeit an der Bestrahlungsdosis, dem Zielvolumen und an patientenspezifischen Parametern orientieren.

*Raguse, J.D., et al., (2016). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 121, 215-221 e1.

Zahnsanierung vor Strahlentherapie: Einteilung in 4 Gruppen

	<u>Patienteneigene Parameter</u>	<u>Maßnahmen vor Strahlentherapie</u>
1.	Zahnlose Patienten ohne enorale Weichteil-Knochen-Wunden und ohne radiologisch nachweisbare pathologische Befunde	Nach Bildgebung keine weitere Vorbehandlung
2.	Konservierend nicht sanierbarer Zahnstatus	Indikation zur Totalsanierung
3.	Konservierend therapierbare Karies und Zahnfleischtaschen <3mm Sondierung	Zurückhaltende risikoadaptierte Zahnsanierung
4.	Keine aktiven kariösen Läsionen und sehr gute Mundhygiene	Keine Zahnsanierung notwendig

Prävention unter und nach Strahlentherapie

- Unter laufender Strahlentherapie sind Zahn-Mund - und Kiefereingriffe mit einem hohen Komplikationsrisiko assoziiert. Dasselbe gilt für den Zeitraum bis zum Abheilen der radiogenen Akuttoxizitäten (ca. 6 – 8 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie)*
- Der Patient soll zu einer intensiven Mundhygiene unter Strahlentherapie motiviert und dahingehend unterwiesen werden
- Die Eingliederung eines Schleimhautretraktors soll immer dann erfolgen, wenn von relevanter lokaler Dosisüberhöhung ausgegangen werden kann (z.B. bei Schleimhautkontakt von Metall oder Zirkonoxid-Keramik)**

*Chrcanovic, B.R., et al., (2010). Oral Maxillofac Surg, 14, 81-95

**Obinata, K., et al., (2003). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 95, 246-50

Prävention unter und nach Strahlentherapie

- Bei Patienten mit erhaltenem Zahnschmelz soll die Anwendung topischer Fluoride auf Schmelz lebenslang durchgeführt werden*
 - Wechsel der Kostform (weich und kohlenhydratreich)
 - Radioxerostomie
 - direkt radiogene Zahnläsionen
 - > Risikofaktoren für das Auftreten einer Strahlenkaries
- Die Fluoridierungsprophylaxe sollte mittels Applikatorschiene durchgeführt werden**
- Bei guter Verträglichkeit der topischen Fluoridapplikation kann diese bereits unter Strahlentherapie begonnen werden.

*Lieshout, H.F., et al., (2014). Clin Oral Investig, 18, 17-24

**Sennhenn-Kirchner, S., et al., (2009). Clin Oral Investig, 13, 157-64

Prävention unter und nach Strahlentherapie

- Prothesenkarenz unter der Strahlentherapie und bei fortdauernder Mukositis*
—> Vermeidung von Druckstellen (RF für IORN)
- Nach einer Strahlentherapie operative Kiefereingriffe und Zahnentfernungen dauerhaft unter strenger Indikationsstellung unter entspr. strengen Infektionsschutzmassnahmen
—> Antibiotikagabe: Amoxicillin 1-2g oder bei oder bei Penicillinallergie 0,6 g Clindamycin**
- Idealer Zeitpunkt für einen operativen Eingriff nach Strahlentherapie:
 - nach Abheilen der Akuttoxizitäten aber
 - vor Auftreten klinisch manifester Spättoxizitäten
—> 12 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie bis 6, ggfs. 12 Monate nach Strahlentherapie

*Raguse, J.D., et al., (2016). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 121, 215-221 e1.

**Pigrau, C., et al., (2009). Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 28, 317-23.

Früherkennung / Diagnostik einer IORN

- Klinisch durch Inspektion der Mundhöhle + Anamnese
ergänzend: labor mit Entzündungswerten
- Bildgebende Verfahren + serologische Untersuchungen: kein gesicherter Stellenwert für Früherkennung bzw. als Screening-Untersuchung, jedoch hoher Stellenwert zur Diagnose einer manifesten IORN
- Falls im Rahmen der Tumornachsorge eine Bildgebung erfolgt, sollte diese auch auf Zeichen einer IORN hin betrachtet und befundet werden.
- Eine ORN kann auch bei intakter Mukosa vorliegen und sollte bei entsprechender Anamnese und klinischer Symptomatik radiologisch abgeklärt werden, um eine potentielle Infektion zu vermeiden*
—> CT+MRT besser als OPG oder DVT hinsichtlich Sensitivität+Spezifität und mittel der Wahl bei unklarer Diagnose, Vd. auf IORN und Ausschluss Tumor-Rezidiv**.
Überlegenheit von CT/MRT ebenfalls hinsichtlich Ausmass und OP-Planung
- histologische Sicherung zum Ausschluss eines malignen Geschehens bei klinischem Vd.a. IORN

*Owosho, A.A., et al., (2015). Oral Oncol, 51, e93-6

**Deshpande, S.S., et al., (2015). Clin Radiol, 70, 197-205

Therapie IORN

Umschriebene IORN

konservativ/minimalinvasiv*

- lokale antiseptische Maßnahmen
- medikamentöse Schmerztherapie
- orale systematische AB-Abschirmung
- umschriebene Dekortikation, ambulant unter Lokalanästhesie
- Prothesenkarenz

—> nur bei umschriebenen Befunde und Frühstadien der IORN

—> Heilungsraten von bis zu 66% beobachtet**

Pentoxifyllin/Tocopherol/Clodronat (PENTOCLO)

Bei Patienten mit umschriebenen IORN-Befunden im Kieferbereich, bei denen die konservative oder eine begrenzte operative Therapie nicht zum Therapieerfolg geführt hat oder nicht eingesetzt werden konnte, ist eine lokale Therapie mit Pentoxifyllin und Tocopherol zum Teil in Kombination mit Clodronat eingesetzt worden. Kleinere retrospektive Studien und Fallserien berichten von einer Ausheilung nach Anwendung von PENTOCLO von bis zu ca. 60%

(Delanian S. et al., 2005, Delanian S. et al., 2011, McLeod N. M. et al. 2012, D'Souza J. et al., 2014, Robard L. et al., 2014, Lyons A. et al., 2014)

*Calhoun, K.H., et al., (1988). Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 114, 1157-62

**Wong, J.K., et al., (1997). Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 84, 16-21

Therapie IORN

Fortgeschrittene IORN

Chirurgische Sanierung*

- Vermeidung einer Mitbeteiligung des Nervus alveolaris inferior (Taubheit der Unterlippe)
- Vermeidung eines Kontinuitätsdefekts (pathologische Fraktur)
- unter antibiotischer Abschirmung
- > Wundheilungsrate von bis zu 91% erreicht*

Allgemeines:

- Bei klinischem Vd.a. IORN —> mikrobiologische Untersuchung mit Antibiogramm
- primär Beta-Laktamantibiotika mit breitem Spektrum (*Heibel et al., 2005, Pigrau et al., 2009, Store et Olsen, 2005, Beumer et al. 1979, Andrews et Griffiths, 2001*)
- Bei nachgewiesener Aktinomyzeten-Kolonisierung: prolongierte antibiotische Therapie mit Co-Amoxicillin (*Hansen et al., 2006a, Hansen et al., 2006b. Curi et al., 2000*)

Rekonstruktion:

Mikrovaskulär gestielter Transplantate (Zahnleiche Studien verzeichnen gute Erfolge, bei erhöhte Komplikationsrate (ca. 10%) nach stattgehabter Tumortherapie
(*Santamaria E. et al., 1998, Chang D. W. et al., 2001., Ang E. et al., 2003, Okay D. et al., 2016, Lee M. et al., 2015, Zaghi S. et al., 2014, Cannady S. B. et al., 2011, Hirsch D. L. et al., 2008*)

*Alam, D.S., et al., (2009). Otolaryngol Head Neck Surg, 141, 196-201

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) *

Antiresorptiva: Gruppe der **Bisphosphonate** und **Denosumab**

Hauptindikationen

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

Definition (Trias) **

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

*S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) AWMF-Register-Nr. 007-091, Autoren: 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 letzte Aktualisierung: 12/2018, Gültigkeit bis 2023

**Ruggiero, S.L., 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): p. 2-12

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)

Einteilung der Stadien *

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: wie Stadium 2, zusätzlich eines oder mehreren der folgenden Symptome

- Exponierter, nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Regionen ausbreitet
—> Kieferhöhle, Jochbein, Unterkieferbasis
- Pathologische Frakturen
- Extraorale Fisteln
- Mund-Antrum-Verbindungen

Risikoprofile *

- niedrig: Patienten mit Osteoporose und BP- Medikation (oral oder i.v.) oder Denosumab (60 mg alle 6 Monate s.c.)
- mittel: Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren oder Therapie mit AR im Anwendungsgebiet Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Tumorerkrankungen und i.v.- BP-Medikation
- hoch: bei therapeutischen onkologischen Indikationen (z.B. Knochenmetastasen) und monatlicher i.v.-BP-Medikation oder monatlicher s.c. Denosumab-Medikation (120 mg)

AR-ONJ-Ereignisraten**

- bei Osteoporosepatienten unter AR (Bisphosphonate und Denosumab) **0,001 – 0,01 %**
- bei onkologischen Patienten **1 – 15 %**

Inzidenzen der einzelnen Risikoprofile

- niedriges Risikoprofil mit einer vermuteten Risiko-Range von 0 - 0,5%
- mittleres Risikoprofil mit einer vermuteten Risiko-Range von bis zu 1%
- hohes Risikoprofil mit einer vermuteten Risiko-Range von 1 - 21%

*S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) AWMF-Register-Nr. 007-091, Autoren: 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 letzte Aktualisierung: 12/2018, Gültigkeit bis 2023

**Khan, A.A., et al., Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. J Clin Densitom, 2017. 20(1): p. 8-24.

Prophylaxe vor AR-Therapie

- Aufklärung Patient über das Risiko einer AR-ONJ
- Empfehlung einer zahnärztlichen Vorstellung, auch der Patient sich in regelm. Kontrollen befindet
- Der Verordnende sollte den Hauszahnarzt über die für das AR-ONJ Risikoprofil relevanten Behandlungsdaten des Patienten unterrichten
- Durch Zahnarzt vor Therapie-Beginn mit antiresorptiven Medikamenten:
Fokussuche, prothetische Anpassung, Sanierung von Infektionen und Bakterieneintrittspforten aber
 - > Keine prophylaktische Entfernung Prognose-limitierter, aber erhaltungswürdiger Zähne.
 - > Keine prophylaktische Entfernung verlagerter Zähne ohne Hinweis auf Schlupfwinkelinfektionen
 - > Keine chirurgische Therapie apikaler Osteolysen ohne klinische Symptome einer Infektion
- Insgesamt: Sanierungsumfang umfasst 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.
- Der Beginn einer Osteoporosetherapie soll wegen der niedrigen AR-ONJ-Ereignisrate durch die zahnärztliche ONJ-Prophylaxe nicht hinausgezögert werden.

Prophylaxe vor AR-Therapie

Onkologisches Patientenkollektiv:

- Durch eine Mundhöhlensanierung vor Beginn einer antiresorptiven Therapie können die AR-ONJ-Ereignisraten gesenkt werden*
- Das Tragen von Prothesen (Druckstellenrisiko) und Zahnentfernungen nach Beginn der BP-Therapie stellen verifizierbare, unabhängige Risikofaktoren für eine AR-ONJ dar**
- Fokussanierung und prothetischen Anpassungen sollen vor Beginn der antiresorptiven Therapie abgeschlossen werden***
(unter Patienten-spezifischen Abwägungen)
- Eingliederung in ein Recall-Programm (risikoadaptiert aber mind. alle 6 Monate) mit Beginn der antiresorptiven Therapie***

*Sim Ie, W., et al., Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(10): p. 3887-93

**Vahtsevanos, K., et al., Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol, 2009. 27(32): p. 5356-62.

***DE Iulius, F., et al., Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. Anticancer Res, 2014. 34(5): p. 2477-80.

Denosumab (monoklonaler Antikörper)

- 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*
- Bei raschem Wirkungseintritt und kurzer Halbwertszeit ist für die Patienten vor Therapie mit einem monoklonalen Antikörpern ein Abschluss der prophylaktischen Maßnahmen **vor** Therapiebeginn anzustreben**

*Papapoulos, S., et al., The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int, 2015. 26(12): p. 2773-83

**Hamada, H., et al., A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. J Craniomaxillofac Surg, 2014. 42(6): p. 924-9

Prävention unter und nach AR-Therapie

- Strenge Indikationsstellung für operative Kiefereingriffe mit prolongierter perioperativen, systemischen antibiotischen Abschirmung
- Für die Therapie mit AR kann keine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine Therapieunterbrechung vor chirurgischen Kiefereingriffen ausgesprochen werden.
- Risiko-adaptiertes Recall inkl. prof. Zahnreinigung (Intervalle 12 / 6 / 3 Mt)

Früherkennung einer AR-ONJ

- Anamnese und Inspektion der Mundhöhle im Vordergrund*
- Bildgebende Verfahren bedarfsweise, aber von untergeordneter Bedeutung**
 - OPT, CT, DVT, MRT
Sehr begrenzter Erkenntnisgewinn hinsichtlich Früherkennung**
 - Knochenszintigraphie
gute Korrelation zu späteren AR-ONJ-Ereignissen (im Gegensatz zu PET)***

*Papapoulos, S., et al., The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int, 2015. 26(12): p. 2773-83

**Hamada, H., et al., A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. J Craniomaxillofac Surg, 2014. 42(6): p. 924-9

***O'Ryan, F.S., et al., Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(7): p. 1363-72

Diagnostik einer AR-ONJ

Diagnose erfolgt klinisch

Bildgebung bei manifeste AR-ONJ:

- DVT / OPT
 - sklerotische Veränderungen
 - Verdickungen Kieferhöhlenschleimhaut
 - Kortikaliserosionen
 - Sequestrierungen*
- SPECT-CT
 - > Bestimmung des Ausmasses
 - > Therapieplanung (Ausmass im OPT unterschätzt)**
- Histo: Ausschluss malignes Geschehen und Diagnosesicherung

*Bocanegra-Perez, M.S., et al., Bone metabolism and clinical study of 44 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2012. 17(6): p. e948-55

**Assaf, A.T., et al., Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg, 2015. 43(8): p. 1461-9

Therapie einer AR-ONJ

Primäres Behandlungsziel (sofern möglich):

- vollständige schleimhäutige Abheilung der Läsion
- Beschwerdefreiheit des Patienten
- somit wird auch eine Weiterführung Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab ermöglicht

Konservative, minimalinvasive Therapie

- langzeitige systemische antibiotische Therapien
 - oral desinfizierende Maßnahmen
 - oft in Kombination mit Unterbrechung der antiresorptiven Therapie
- > Schmerzreduktion und Verminderung der Entzündungszeichen
—> keine vollständige schleimhäutige Abheilung *

*Nicolatou-Galitis, O., et al., Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011. 112(2): p. 195-202

Therapie einer AR-ONJ

Chirurgische Therapie von fortgeschrittene / multiplen AR-ONJ Läsionen

- vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens
- Glättung scharfer Knochenkanten
- plastische Deckung der Wunden

—> **hohe schleimhäutige Abheilungsraten von über 85% - 92%***

Sämtliche invasiv chirurgischen Maßnahmen unter systemischer antibiotischer Therapie**

*Otto, S., et al., Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. J Craniomaxillofac Surg, 2010

**Wacha, H., et al., Perioperative Antibiotika-Prophylaxe, Empfehlungen einer Expertenkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Chemother J, 2010. 19: p. 70-78

Therapie einer AR-ONJ

- Möglichkeit und Dauer einer Pausierung der antiresorptiven Therapie in Abstimmung mit dem Verordner
- Rekonstruktion der Defekte mittels
 - lastragenden Osteosyntheseverfahren*
 - Mikrovaskulär chirurgische rekonstruktiven Verfahren**

*Carlson, E.R. and J.D. Basile, The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg, 2009. 67(5 Suppl): p. 85-95.

**Ruggiero, S.L., et al., Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg, 2004. 62(5): p. 527-34.