Nederlandse Vereniging voor
Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie

# MEDICATIE GERELATEERDE OSTEONECROSE VAN DE KAAK (MRONJ)

**Introductie**

Medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ) is een moeilijk te behandelen ontsteking/necrose van de kaak bij patiënten die botafbraakremmende medicatie (bv. bisfosfonaten, denosumab) of anti-angiogenese (bv. sunitinib, bevacizumab) medicatie gebruiken of hebben gebruikt.

De diagnose MRONJ kan worden gesteld als alle drie volgende kenmerken aanwezig zijn (1):

1. Behandeling met botafbraakremmende of anti-angiogene medicatie in het heden of minder dan 5 jaar geleden.
2. Blootliggend of sondeerbaar bot in het maxillofaciale gebied gedurende meer dan acht weken.
3. Geen voorgeschiedenis van radiotherapie op de kaak of aanwezigheid van een tumor (benigne dan wel maligne) in de kaak.

**Risicofactoren voor het ontwikkelen van MRONJ**

I. Het onderliggend lijden bepaalt in hoge mate de dosis, toedieningsweg en duur van de gebruikte medicatie: de indicatie maligniteit leidt tot een hoger risico op MRONJ dan de indicatie osteoporose; bisfosfonaten iv geeft veel hoger risico op MRONJ dan oraal; een duur van de behandeling van >2 jaar geeft veel hoger risico op MRONJ dan < 2 jaar.

II. Initiërende en predisponerende lokale factoren:

A. dentoalveolaire chirurgie: extracties, implanteren, apexresectie en parodontale ingrepen

B. lokale anatomie: prevalentie mandibula >> maxilla, gebruik (slecht passende) prothese

C. orale co-morbiditeit: ontstekingen

III. demografische en systemische factoren

Er is een hoger risico op MRONJ bij gelijktijdig gebruik van steroïden, een combinatie van anti-angiogenese middelen met botafbraakremmende middelen, anemie, diabetes, soort maligniteit, mogelijk roken.

**Behandelstrategie voor patiënten met botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie**

1. Preventie van MRONJ

Tandheelkundige screening en indien geindiceerd sanering voor aanvang van behandeling met botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie kan het risico op ontwikkelen van MRONJ verkleinen.

2. Staken van botafbraakremmende therapie

*Orale + IV bisfosfonaten*

Bisfosfonaten binden aan het bot en verzorgen zo de remming van de formatie van en apoptose van osteoclasten. Op deze manier wordt de werking van de osteoclast, de botresorptie, geremd. Vanwege de covalente binding aan het bot, hebben bisfosfonaten een lange halfwaardetijd van 5-10 jaar. De ‘zogeheten’ drugholiday, dat wil zeggen het tijdelijk staken van het gebruik van bisfosfonaten in welke vorm dan ook, heeft géén plaats in de behandeling van MRONJ vanwege de lange halfwaardetijd van bisfosfonaten en de acute behandelnoodzaak. Het blijvend staken van bisfosfonaten bij de ontwikkeling van MRONJ kan echter in overleg met de behandelaar worden gedaan. Herintroductie van botafbraakremmende medicatie kan op strikte indicatie, maar bij voorkeur niet.

*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. De door denosumab veroorzaakte veranderingen in het bot, zoals bijvoorbeeld sclerosering, zijn na 6 maanden niet verdwenen. Ook voor denosumab geldt dat een drugholiday bij de behandeling van MRONJ geen zin heeft. Het staken dient in overleg met de voorschrijvend specialist te geschieden omdat een vervolgbehandeling in principe nodig is (2). Patient dient hierop gewezen te worden. Na genezing kan in overleg worden gestart met alternatieven.

**Richtlijnen voor patiënten behandeld met botafbraakremmende of anti-angiogenese medicatie**

*Patiënten die op het punt staan om te starten*

Vóór de start met IV bisfosfonaten of denosumab heeft het de voorkeur dat patiënten tandheelkundig geëvalueerd worden en zo nodig behandeld: verwijderen niet te behouden gebitselementen, gezond parodontium. Indien de systemische conditie het toestaat, moet de start met IV bisfosfonaten of denosumab 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.

Voor anti-angiogenese medicatie is thans onvoldoende evidence aanwezig om een goed advies te geven.

*Asymptomatische patiënten met botafbraakremmende therapie*

Uit de literatuur blijkt dat MRONJ kan optreden na 24 maanden bij gebruik van orale bisfosfonaten (3) en na 6 maanden bij gebruik van intraveneuze bisfosfonaten (4-7). Dit extrapolerend naar asymptomatische patiënten lijkt het verantwoord om op deze wijze onderscheid te maken bij de asymptomatische patiënten tussen twee groepen (A/B):

A Laag risico: bisfosfonaat po <24 mnd, bisfosfonaat iv <6 mnd
B Hoog risico: bisfosfonaat po >24 mnd, bisfosfonaat iv >6 mnd, denosumab
In deze twee groepen zouden dan 2 situaties kunnen ontstaan (I/II)

I Spoed ingrepen. Er dient een gebitselement i.v.m. pathologie te worden behandeld dan wel verwijderd. In dit soort spoedgevallen heeft een drugholiday -het tijdelijk staken van de medicatie- zoals eerder genoemd geen zin. Bij laag risico patienten kan de behandeling in de 1e lijn en zonder antibioticaprofylaxe worden uitgevoerd. Bij hoog risico patiënten bij voorkeur in de 2e lijn en met antibioticaprofylaxe.

II Electieve ingrepen, zoals bijvoorbeeld implantologie.
Electieve chirurgie lijkt, gezien de kans op complicaties, gecontra-indiceerd doch indien toch noodzakelijk is te overwegen overleg te plegen met 3e lijn klinieken.
In de literatuur bestaat controverse wat betreft implantologie bij botafbraakremmende medicatie. Harde contra-indicaties worden niet genoemd. Desalniettemin is, met het oog op de risico's op MRONJ en de bijkomende morbiditeit, terughoudendheid met het plaatsen van implantaten aanbevolen. In de literatuur worden twee oorzaken van MRONJ bij implantologie genoemd: trauma bij het plaatsen van implantaten en peri-implantitis. Bot dat onder invloed staat van botafbraakremmende medicatie kan bij het plaatsen van implantaten ook MRONJ ontwikkelen. De precieze pathogenese is nog niet helder, maar wordt nog volop onderzocht. Om bovenstaande redenen zou het plaatsen met de nodige voorzorg, mondhygiëne en goede follow-up moeten worden gedaan.
Onvoldoende mondhygiëne kan leiden tot peri-implantitis en vervolgens MRONJ.

*Patiënten met MRONJ*

**Stadiering van MRONJ**

***Patiënten met risico op MRONJ:***

Asymptomatische patiënten die met botafbraakremmende of anti-angiogene medicatie behandeld zijn zonder duidelijke tekenen van necrotisch bot.

***Stadium 0:***

In de literatuur wordt met enige regelmaat stadium 0 beschreven met als definitie afwezigheid van klinische aanwijzingen voor necrotisch bot, maar aspecifieke klinische en radiologische bevindingen en symptomen. Het is de vraag of dit een echt voorstadium is of berust op bv het niet sonderen van bestaande parodontale defecten met bloot bot. Eenduidige gegevens zijn niet voorhanden.

***Stadium 1:***

Blootliggend of sondeerbaar necrotisch bot bij asymptomatische patiënten zonder tekenen van ontsteking.

***Stadium 2:***

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

***Stadium 3:***

Blootliggend of sondeerbaar 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

**Behandeling**

De recente literatuur laat zien dat genezen van MRONJ goed mogelijk is (7-10). Het oude beleid van conservatieve behandeling dient daarom gereserveerd te worden voor patiënten waarbij de algemene gezondheid van de patiënt ingrijpen niet mogelijk maakt en/of waarbij een goede kans op genezing niet opweegt tegen de nadelen/gevolgen van chirurgisch ingrijpen. Diverse, met name Europese, auteurs hebben recent goede resultaten bij vroege chirurgische interventie in combinatie met antibiotica, gepubliceerd met succespercentages van tussen de 80-100% (4,11-14). Niet tijdig ingrijpen kan de situatie doen verslechten met een gecompliceerder beloop als gevolg (15). Chirurgisch ingrijpen bij MRONJ lijkt mag dan ook worden gezien als de huidige standaard.

I Chirurgische behandeling is gebaseerd op verwijdering van dood bot en/of sequesters, verlagen en/of afronden van omgevende cortex om het ontstaan van dode ruimte te voorkomen, gevolgd door primair sluiten van de weke delen en in combinatie met de toediening van antibiotica volgens osteomyelitis protocol.

II In principe behoeft elke MRONJ chirurgische behandeling, echter niet elke patiënt. Bij een patiënt met een beperkte levensverwachting (<6 maanden) en/of co-morbiditeit kan een conservatief beleid de beste optie zijn.

**Literatuur**


1. Vrij naar : Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward B, Kademani D. Medication related osteonecrosis of the jaw - 2022 update. 2022. J Oral Maxillofac Surg. 2022 May;80(5):920-943.
2. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. J Bone Miner Res. 2017;32:1291-1296.
3. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Feb;68(2):243-53. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050. Epub 2009 Sep 24.
4. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R: Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. J Craniomaxillofac Surg 40:719 725, 2012.. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39:251-5.

5. F. Graziani, P. Vescovi, G. Campisi, G. Favia, M. Gabriele, G.M. Gaeta, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. J Oral Maxillofac Surg, 70 (2012), pp. 2501-2507
6. Pichardo SEC: Proefschrift Medication Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Diagnosis & Treatment - September 2020
7. Pichardo SE, Kuijpers SC, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II/III patients. J Craniomaxillofac Surg. 2016;44:1216-1220.
8. Fliefel R, Troltzsch M, Kuhnish J, Ehrenfeld M, Otto S: Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofacial Surg 44:568 585, 2015.
9. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J: International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 30:3 23, 2015.
10. Ourania Nicolatou-Galitis, Morten Schiødt, Rui Amaral Mendes, Carla Ripamonti, Sally Hope, Lawrence Drudge-Coates, Daniela Niepel, Tim Van den Wyngaert. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol . 2019 Feb;127(2):117-135. doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.008. Epub 2018 Oct 9.
11. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39:251-255.
12. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. J Craniomaxillofac Surg. 2012;40:303-9.
13. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C: Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). J Craniomaxillofac Surg 43:290 293, 2015.
14. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;111:153-63.
15. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M. Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2008 Apr;66(4):831-2.