



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): Diagnosis and treatment

Pichardo, S.E.C.

Citation

Pichardo, S. E. C. (2020, September 22). *Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): Diagnosis and treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136855>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/136855>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

|13

Dutch Summary
Samenvatting

SAMENVATTING

Dit proefschrift richt zich op de diagnose en behandeling van medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ). Deel I concentreert zich op de diagnose en deel II focust zich vooral op de chirurgische behandeling van MRONJ. Zowel de oorsprong als de behandeling van MRONJ zijn controversieel en nog altijd in de literatuur bediscussieerd. Het is een moeilijk te behandelen aandoening, die tot verlies van delen van de kaak kan leiden en de bijbehorende morbiditeit en invaliditeit. Het doel van dit proefschrift is om meer inzicht te verschaffen in de diagnose en de optimale behandeling van MRONJ en om richtlijnen te bieden voor (tandheelkundige) behandelaars.

HOOFDSTUK 1 is de inleiding van dit proefschrift. De inleiding begint met een korte introductie over de ‘phossy jaw’, een eeuwenoud fenomeen, dat klinisch sterke overeenkomsten vertoont met de MRONJ. Daarnaast beschrijft het hoofdstuk kort iets over het ontstaan, de werkingsmechanismen en de indicaties voor het gebruik van de anti-resorptieve medicatie. Het klinisch beeld, de diagnose, beeldvorming en behandeling worden kort toegelicht en er wordt stilgestaan bij de tot nu toe bekende literatuur. Ten slotte wordt het kader geschetst waarin dit proefschrift is geschreven.

HOOFDSTUK 2 is de eerste studie naar de oorsprong van MRONJ. In onze groep patiënten werden de medische en tandheelkundige voorgeschiedenis bestudeerd en werden alle luxerende momenten geanalyseerd. Extracties, het plaatsen van implantaten, tandheelkundige behandelingen, parodontitis en apicale granulomen werden beschouwd als ‘zeker’ dentogeen focus. Drukplekken ten gevolge van slechtzittende prothesen, of veroorzaakt door een zeer smalle processus alveolaris de zogeheten ‘knife edge ridge’ of een prominente linea mylohyoidea werden gezien als ‘vermoedelijk’ dentogeen focus. De resultaten toonden bij 44 van de 45 patiënten een zeker, dan wel een vermoedelijk dentogeen focus. Een luxerend moment lijkt te leiden tot MRONJ. Nagenoeg alle patiënten hadden een herleidbaar dentogene oorsprong. Daarom valt een dentogeen focus onderzoek voor de start van anti-resorptieve medicatie aan te bevelen.

HOOFDSTUK 3 bestudeert de relatie tussen implantaten en MRONJ. In een cohort van 150 patiënten werden de patiënten met implantaten in het bijzonder bestudeerd. 77.8% van de patiënten hadden implantaten voor de start van hun anti-resorptieve therapie. Deze patiënten ontwikkelden peri-implantitis, die leidde tot MRONJ. De resterende 22.2% hadden implantaten die tijdens of na anti-resorptieve therapie waren geplaatst. Deze patiënten ontwikkelden MRONJ binnen 6 maanden na het plaatsen van de implantaten. Alle patiënten werden vervolgens chirurgisch behandeld. Implantaten in de necrose gingen verloren; de meeste waren al verloren gegaan tijdens de eerste presentatie, de rest werd verwijderd tijdens de behandeling. Over het plaatsen van implantaten bij het gebruik van anti-resorptieve therapie bestaat in de literatuur grote controverse. Harde contra-indicaties worden niet genoemd. Desalniettemin, met het oog op de risico's op MRONJ en de bijkomende morbiditeit, is enige terughoudendheid met het

plaatsen van implantaten aanbevolen. Daarom zou het plaatsen van implantaten bij deze patiëntengroep met de nodige voorzorg, goede mondhygiëne en follow-up worden gedaan.

HOOFDSTUK 4 toont de resultaten van de vergelijking tussen de radiologische bevindingen tussen denosumab gerelateerde osteonecrose van de kaak (DRONJ) en bisfosfonaat gerelateerde osteonecrose van de kaak (BRONJ). De aanwezigheid van sequesters, subperiostale botvorming en lyse van de cortex zijn indicatief voor osteonecrose. Daarom werden deze kenmerken gescoord in 2 groepen van 17 patiënten met DRONJ en BRONJ. Denosumab toont een statistisch significant verschil voor de aanwezigheid van sequesters ($p=0.015$) en lyse van de cortex ($p=0.033$). Er was geen verschil wat betreft de aanwezigheid van subperiostale botvorming tussen de denosumab- en bisfosfonaatgroep. Dit was de eerste studie die een statistisch significant verschil aantoonde tussen de radiologische kenmerken tussen DRONJ en BRONJ. Deze studie benadrukt dat onderschatting kan ontstaan, als DRONJ zich niet duidelijk presenteert zoals verwacht bij BRONJ. Onderschatting kan ten onrechte leiden tot een conservatief beleid, dat dan weer zou kunnen leiden tot een slechter en moeilijker beloop van de ziekte.

HOOFDSTUK 5 toont de eerste ervaring met DRONJ. Dit was één van de eerste gerapporteerde casus in de gehele literatuur. Het betreft een 74-jarige man met in de voorgeschiedenis diabetes mellitus, angina pectoris, bypassen, hypertensie en lymfome en ossaal gemetasteerde prostaatkanker. De prostaatkanker werd volgens protocol behandeld. Maar hij werd nooit behandeld met bisfosfonaten. In plaats daarvan werd hij geïncorporeerd in een fase III gerandomiseerde dubbel blinde multicenter studie, die het effect van denosumab vergelijkt met die van bisfosfonaten bij de behandeling van botmetastasen bij hormoon resistente prostaatkanker. Pas 7 maanden na start van de denosumab ontstonden er infectieuze symptomen, gevolgd door invasie van de mandibula. Ondanks chirurgische behandeling persisteerden fistula's en bloot bot. Deze casus illustreert dat het gebruik van denosumab kan leiden tot een type van osteonecrose zoals die van bisfosfonaatneecrose.

Deel II concentreert zich op de chirurgische behandeling van MRONJ. De chirurgische behandeling blijft nog altijd controversieel. De volgende hoofdstukken bespreken de optimale behandeling.

HOOFDSTUK 6 evalueert de behandeling van BRONJ volgens ons eerder gepubliceerd behandelprotocol. Een sequestrectomie is gebaseerd op de basale principes van de behandeling van chronisch purulente osteomyelitis. Deze zijn verwijdering van de dood bot, grondige 'saucerization' en afronden van scherpe randen. Alle patiënten werden behandeld met een sequestrectomie in combinatie met intraveneuze antibiotica. Er werden 74 patiënten bestudeerd. Succes werd gedefinieerd als een gesloten mucosa zonder verdere klachten. In 92,3% was de behandeling succesvol met een follow-up van 6-96 maanden. Ondanks de relatieve beperkte chirurgische benadering -in plaats van de internationaal geadviseerde grote chirurgie met resectie- werden patiënten toch genezen. Deze resultaten promoten een vroege en grondige behandeling van BRONJ.

HOOFDSTUK 7 toont de eerste publicatie in de literatuur van een klein cohort patiënten met DRONJ. Een serie van 11 patiënten werd bestudeerd. Alle patiënten werden behandeld volgens de basale principes zoals bij BRONJ. Negen van de elf patiënten werden genezen met deze chirurgische behandeling. Twee stierven aan hun onderliggende ziekte en konden geen tweede behandeling krijgen. De pathogenese is nog steeds niet duidelijk, net zoals bij BRONJ. DRONJ lijkt klinisch sterk op BRONJ. Bij alle patiënten kon een dentogeen focus worden gevonden. In de literatuur wordt DRONJ samen met BRONJ beschouwd als medicatie gerelateerde osteonecrose van de kaak (MRONJ). Initieel leek DRONJ moeilijker te behandelen, maar dat kon niet worden bevestigd in deze studie. Met deze resultaten in ogenschouw, is het belangrijk om goede preventie programma's te ontwikkelen en om patiënten te blijven motiveren om een goede mondhygiëne en dentitie te hebben alvorens te starten met denosumab. Nader onderzoek is noodzakelijk om de exacte pathogenese te verlichten.

HOOFDSTUK 8 beschrijft de 3D analyse van een chirurgische techniek bij 30 patiënten. De chirurgische techniek werd geobjectiveerd door enkele principes van de behandeling van het bot te analyseren op cone beam CT (CBCT) scans. Twee groepen patiënten werden geselecteerd. Groep 1 bestond uit patiënten die elders niet succesvol waren behandeld. Groep 2 bestond uit patiënten die enkel in onze kliniek met onze gerapporteerde chirurgische techniek-gebaseerd op de behandeling van chronisch purulente osteomyelitis- werden behandeld. De post-operatieve scan werd beoordeeld op de behandeling van aangedaan bot, buccale en linguale cortex, de aanwezigheid van dode ruimte en het frontale aspect. De patiënten van elders toonden voornamelijk behandeling van de buccale cortex, aanwezigheid van sequesters en dode ruimte. Een sufficiënte behandeling van aangedaan bot en behandeling van buccale en linguale cortex met goede afronding van scherpe randen vergemakkelijkt primair sluiten in lagen met zo min mogelijk dode ruimte als mogelijk. Nagenoeg alle patiënten werden genezen met onze chirurgische benadering, 93,3% in groep 1 en 100% in groep 2. Therapie resistente MRONJ blijft een probleem, dat vele chirurgen tergt. De resultaten van deze studie tonen dat de behandeling volgens onze chirurgische techniek een hoog succespercentage heeft in alle stadia van MRONJ. De techniek is gebaseerd op een paar relatief eenvoudige chirurgische principes, zoals uitgebreide 'saucerization' en afronden in combinatie met primair sluiten. Deze techniek vindt aansluiting bij de literatuur en is in lijn met andere auteurs met vergelijkbare uitkomsten.

HOOFDSTUK 9 bestudeert de behandeling van stadium III MRONJ met pathologische fractuur van de mandibula. De behandeling van deze groep patiënten is uitdagend. In ons cohort van 150 patiënten presenteerden 17 zich met een pathologische fractuur. Deze patiënten werden behandeld afhankelijk van hun dentale staat (al dan niet edentaat) met winterspalen of conservatief met een zacht dieet. Essentieel voor de behandeling was een sequestrectomie met verwijdering van dood bot en primaire sluiting in lagen in combinatie met antibiotica. Patiënten met stadium III MRONJ en een fractuur zijn meestal ouderen veelal met comorbiditeiten en/of gemetastaseerde ziekte. De resultaten tonen dat in 84% genezing of een pseudoarthrose kon worden verkregen. Deze patiënten werd een resectie al dan niet met reconstructie- zoals

aanbevolen in de literatuur- bespaard, die ook niet altijd de voorkeur verdient in deze populatie. De uitkomst van deze chirurgische techniek icm intermaxillaire fixatie bij dentaten of een conservatief beleid bij edentaten toont zeer acceptabele klinische resultaten.

HOOFDSTUK 10 toont een zeldzame casus van een 'autoreconstructie' van de mandibula en illustreert een patiënt met een zeer excessieve hoeveelheid van subperiostale botvorming en een necrotische mandibula. De mandibula was tot aan de onderrand necrotisch, maar bij deze patiënt had het lichaam gezorgd voor zijn eigen reconstructie. De hoeveelheid van subperiostale botvorming aan de linguale zijde was dermate veel, dat na verwijdering van de necrotische mandibula (symfyse) de continuïteit toch gewaarborgd kon blijven. Voor een heel jaar had de patiënt een gesloten mucosa zonder klachten, maar overleed toen aan de onderliggende borstkanker. Deze casus toont de capaciteit van het kaakbot om te regenereren ondanks het bisfosfonaatgebruik.

HOOFDSTUK 11 bediscussieert de conclusies, klinische implicaties en toekomstperspectieven van dit proefschrift.

