

## Die Bisphosphonat-Therapie als mögliche Ursache für Kiefernekrosen

M. Fröhlich

### Konsequenzen bei der Verordnung

#### Einführung

Als synthetische Substanzen sind Bisphosphonate in der Industrie schon lange z.B. als Wasserenthärter bekannt. Als Analoga des Pyrophosphats haben die verschiedenen Generationen von Bisphosphonaten in Abhängigkeit von ihrer chemischen Struktur unterschiedliche Wirksamkeit (Tab. 1), Verträglichkeit und Applikationsweise (Nemetz u. Schubert-Zsilavec 2001). In den letzten Jahren werden Bisphosphonate zunehmend häufiger bei Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen von soliden Tumoren bzw. Osteolyse beim multiplen Myelom, zur Senkung des Kalziumspiegels bei malignen Erkrankungen und bei der Osteoporose therapeutisch eingesetzt. Auch bei der Behandlung des Morbus Paget sind Bisphosphonate ein wichtiger Pfeiler der Pharmakotherapie (Minne 2001, Schmidt et al.

2001). Einmal im menschlichen Organismus aufgenommen, beträgt die Körperhalbwertszeit der Bisphosphonate über ein Jahr; eine Biotransformation findet nicht statt (Lin zit. n. Nemetz u. Schubert-Zsilavec 2001). Im Jahre 2003 berichtete Marx erstmals über das Auftreten von Kieferknochennekrosen im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von Bisphosphonaten. Seither ist eine Vielzahl von Publikationen mit kasuistischen Beiträgen erfolgt, die einen ähnlichen Inhalt aufweisen. Eine Metaanalyse der internationalen Literatur von 2003-2005 ergab 349 Fallberichte über bisphosphonatassoziierte Kiefernekrosen (Abu-Id et al. 2006).

Die folgende Darstellung soll auf Veränderungen der Knochenbiologie unter Bisphosphonatgabe eingehen und nach Fallpräsentationen entsprechende Schlussfolgerungen für die Praxis ableiten.

#### Die Wirkungsweise der Bisphosphonate

Die osteopathischen Zustände, bei denen Bisphosphonate zum Einsatz kommen, sind dadurch charakterisiert, dass es zu einer Verschiebung des physiologischen Gleichgewichts zwischen kontinuierlich verlaufenden

dem Auf- und Abbau von Knochen-Substanz in Form eines Überwiegens des Knochenabbaus kommt. Deshalb steht die antiosteolytische Wirkung der Bisphosphonate im Mittelpunkt des therapeutischen Interesses. Bisphosphonate sind sehr potente Inhibitoren der Knochenresorption. Es scheint mehrere Wirkungsmechanismen (Abb.1, s. S. 75) zu geben, die sich alle über Osteoklasten realisieren und möglicherweise gleichzeitig wirksam werden können (Fleisch 2002). Bisphosphonate binden sich an Apoptikristalle des Knochens, lagern sich bevorzugt unterhalb der Osteoklasten in den Resorptionslakunen ab und werden bei der Knochenresorption lokal freigesetzt und von den Osteoklasten dann aufgenommen. Durch Hemmung der Rekrutierung und Reifung von Osteoklasten aus ihren Vorstufen und einer Induktion der Apoptose kommt es zu einer Verkürzung der Lebensdauer und einer Verringerung der Anzahl der Osteoklasten. Außerdem senken Bisphosphonate die Adhäsion und Aktivität der Osteoklasten durch eine Veränderung des Bürstensaums und des Zytoskeletts und einer Abnahme der Säureproduktion und Enzymaktivität (Fleisch 2001).

Die Bisphosphonate greifen dafür im Zytoplasma der Osteoklasten in die

Präparat	Relative Wirkpotenz	Verabreichungsform	Indikationen
Etidronat (Diphos®, Didronel®)	1	per os	Morbus Paget, Knochenmetastasen, (Plasmozytom)
Clodronat (Ostac®, Bonefos®)	10	per os, intravenös	tumorbedingte Hypercalcämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom, (Osteoporose)
Tildronat (Skelid®)	10	per os	Morbus Paget
Pamidronat (Pamidronat®, Aredia®)	100	intravenös	tumorbedingte Hypercalcämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom
Alendronat (Fosamax®)	100	per os, intravenös	Morbus Paget, Osteoporose, tumorbedingte Hypercalcämie, (Plasmozytom)
Risedronat (Actonel®)	5000	per os	Osteoporose, Morbus Paget
Ibandronat (Bondronat®)	10.000	per os, intravenös	Knochenmetastasen, tumorbedingte Hypercalcämie, (Osteoporose, Plasmozytom)
Zoledronat (Zometa®)	20.000 – 100.000	intravenös	Knochenmetastasen, tumorbedingte Hypercalcämie, Plasmozytom, (Osteoporose)

Tabelle 1: Klinisch eingesetzte Bisphosphonate, deren relative Wirkpotenz, Verabreichungsform und Indikationen. aus: Hoefert S u. Eufinger H: Zahnärztl Mittl 2004; 94: 2469

Biosynthese der Isoprenoide ein (Jeroseh et al. 2001). Bei den Bisphosphonaten der ersten Generation soll diese Wirkung über die Bildung zytotoxischer Adenosintriphosphatana-loga vermittelt werden (Hoefert u. Eufinger 2005). Die Aminobisphosphonate hingegen sollen die Farnesyl-Pyrophosphat-Synthetase im Mavelon-säure-Stoffwechsel hemmen. Dadurch wird die Bildung der Isoprenoide inhibiert, die für die Bildung weiterer Signalmoleküle dieses Stoffwechselweges (Ras, Rho, Rac) wichtig sind. Die Verminderung des Angebotes von Produkten der Mavelonkette wie Farnesyl-Pyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat (Abb.1, s. S. 75) ist für die Hemmung der Knochenresorption verantwortlich (Coxon et al. zit. n. Fleisch 2001).

#### Pathogenese von Kieferosteonekrosen

Bisphosphonate kommen häufig in Kombination mit Chemo-, Radio- und Steroidtherapie bei Menschen mit tumorösen Erkrankungen mit Knochenbeteiligung zum Einsatz. Die Abwehrlage dieser Patienten ist nicht selten erheblich beeinträchtigt und es besteht so eine Prädisposition für Osteonekrosen. Die Inzidenz für Osteonekrosen des Kiefers ist für Tumorpatienten ohne Bisphosphonatapplikation nicht bekannt. Der Beweis für einen kausalgenetischen Zusammenhang zwischen einer Bisphosphonatgabe und dem Auftreten von Knochennekrosen am Kiefer ist deshalb ausgesprochen schwierig. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in zwei Mitteilungen (2004/2005) allerdings über den Anfangsverdacht, d.h. darüber, dass die Verursachung von Knochennekrosen durch Bisphosphonate nicht völlig unwahrscheinlich ist, informiert. Im Jahre 2005 hat auch die Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer (Schindler und Kirch)

über das Auftreten von Osteonekrosen des Kiefers unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet.

Der Reparationsreiz, der von Osteozyten bei mechanischer Belastung (Mikrofrakturen) des Knochens ausgeht, kann durch die Osteoklasten nicht umgesetzt werden. Durch den fehlenden Abbau von geschädigtem Knochen werden keine Wachstumsfaktoren freigesetzt, die zur Aktivierung und Reifung von Osteoblasten und zur Knochenreparation führen. In Versuchen mit Endothelzellen wurde eine verstärkte Apoptose und eine verminderte Kapillarbildung, d.h. eine antiangiogenetische Wirkung der Bisphosphonate nachgewiesen (Ruggiero et al. 2004), woraus eine Ischämie des Knochens resultieren kann (Eckert et al. 2005). Es kommt somit zum Ausbleiben eines suffizienten Remodellings (Hoefert u. Eufinger 2005). Die für die Osteoradionekrose typischen Veränderungen wie Alteration der Gefäßversorgung des Kieferknochens, eine Verminderung der Zellzahl und ein hypoxischer Stoffwechsel weisen Ähnlichkeiten mit den Befunden bei Nekrosen unter Bisphosphonatgabe auf (Melo u. Obeid 2005).

#### Klinisches Bild / eigenes Patientengut

Klinisch tritt nicht selten im zeitlichen Zusammenhang mit einer aufgrund unklarer Symptomatik vorgenommenen Zahnextraktion oder einem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff eine Wundheilungsstörung auf. Bei unterschiedlich ausgeprägter Schmerzsymptomatik klagen die Patienten über Entzündungen des Zahnfleisches, frei liegenden Knochen, Fisteln, Foetor ex ore und Druckstellen durch vorhandenen Zahnersatz. Selbst bei größeren freiliegenden Kieferabschnitten sind schmerzfreie Verläufe über längere Zeiträume möglich. Eine Allgemeinsymptomatik

(Fieber etc.) ist meist nur bei akuten Exazerbationen von chronischen Begleitentzündungen, die mit den klassischen Lokalsymptomen einhergehen, nachweisbar.

Die Röntgendiagnostik zeigt speziell am Unterkiefer wolkige Strukturen mit osteolytischen und osteosklerotischen Bezirken, Sequestrierungen sind möglich, wobei die Demarkation gering ausgebildet ist (Abb.2, s. S. 75). Histologische Untersuchungen belegen das Vorliegen einer Knochennekrose mit osteomyelitischen Veränderungen. Mikrobiologische Tests weisen ein unspezifisches Erregerspektrum aus, bisweilen gelingt der Nachweis einer Aktinomykose.

Im Jahre 2005 wurden in unserer Praxis drei Patienten (s. Tab. 2) vorgestellt, bei denen Osteonekrosen der Kiefer unter Bisphosphonattherapie aufgetreten waren. Weitere 9 Patienten wurden 2006 überwiesen.

Ebenso wie von anderen Autoren (Hoefert u. Eufinger 2005, Walter et al. 2005, Schirmer et al. 2005) berichtet, lagen auch bei unseren Patienten die Nekrosen im Oberkiefer vor (Abb.3, 5–7, s. S. 76). Bei Osteoradionekrosen ist diese Lokalisation selten. Bei einem Patienten waren Ober- und Unterkiefer (Abb. 3, 4, s. S. 76) betroffen. In Übereinstimmung mit Literaturangaben (Walter et al. 2005) erhielten auch unsere Patienten die Bisphosphonatbehandlung unter Verwendung von hochpotenten Präparaten als intravenöse Applikation im Rahmen einer Tumortherapie. Eingriffe der dentoalveolären Chirurgie sind als auslösendes Moment einer Osteomyelitis mit frei liegenden Knochenabschnitten bei vorbestehender Osteonekrose nachweisbar.

#### Prophylaktische Erwägungen

Sowohl in den Empfehlungen des US-amerikanischen Expertengremiums

Patienten (n=3)	Alter	Geschlecht	Indikation für Bisphosphonatgabe	applizierte Bisphosphonate	Lokalisation der Nekrose
K., P.	68	männlich	atypisches IgG-Plasmozytom	Zometa seit 1/2001	OK rechts und UK bds.
K., W.	72	männlich	ossär metastasiertes Rektum-Ca	Zometa seit 1/2003 Aredia seit 6/2004	OK bds.
R., K.	74	weiblich	ossär metastasiertes Mamma-Ca	Aredia seit 6/2001	OK rechts

Tabelle 2: Eigene Patienten mit Kieferosteonekrosen bei Bisphosphonatgabe

### Empfohlene zahnärztliche Maßnahmen vor Bisphosphonatgabe

- Erhebung des klinischen und röntgenologischen (OPG) Status
- Hygienisierung der Mundhöhle
- Hygieneinstruktion des Patienten
- Karies- und Parodontalbehandlung
- Extraktion nicht erhaltungsfähiger Zähne, Sanierung von Infektionen (Zysten etc.)
- Prüfung und evtl. Korrektur des Zahnersatzes, um Druckstellen sicher zu vermeiden
- Aufnahme ins Recall

Kasten 1

### Empfohlene Maßnahmen bei vorliegender Osteonekrose

- intermittierende oder kontinuierliche systemische Antibiose entsprechend der Keim- und Resistenzbestimmung
- Hygienisierung der Mundhöhle, Mundspülungen mit Chlorhexidinlösung
- Korrektur des vorhandenen Zahnersatzes, um prothesenbedingte Reizzustände zu minimieren und die Knochenläsion abzudecken
- hyperbare Sauerstofftherapie hat sich als nicht wirksam erwiesen (Expert Panel Recommendations 2004)
- minimales Debridement des freiliegenden Knochens, nur Abtragung scharfer Kanten, um Verletzungen der tangierenden Weichteile (Zunge, Lippen, Wangen) zu vermeiden
- Sequestrotomien und Dekortikationen, großzügige Resektionen unter Verwendung der intraoperativen Sauerstoffpartialdruckmessung zur Verifizierung der ossären Ischämien mit anschließender sorgfältiger Weichteildeckung unter Verwendung von Muskellappen

Kasten 2

vom Juni 2004 als auch in der im November 2004 überarbeiteten Fachinformation von Novartis Pharma zum Präparat Zometa wird auf prophylaktische Maßnahmen auf zahnärztlichem Gebiet hingewiesen, die bei Patienten vor Beginn einer Bisphosphonatbehandlung erwogen werden sollten und die über die Gesamtbehandlungsdauer regelmäßig zu wiederholen bzw. kontinuierlich fortzusetzen sind (Kasten 1).

Nach Beginn der Bisphosphonatgabe sollte auf operative zahnärztlich-chirurgische Maßnahmen, die Anlass für eine Osteomyelitis sein könnten, verzichtet werden. Nach Zahnextraktionen unter antibiotischer Prophylaxe erfolgt ein dichter Nahtverschluss der Extraktionswunde (Eckert et al. 2005).

### Therapeutische Erwägungen

Da es sich um eine relativ neue klinische Entität handelt, gibt es in der Literatur keine ausreichend abgesicherte, Erfolg versprechende Behandlungsstrategie. Fest steht, dass sich die Therapie dieser Osteonekrosen schwierig und langwierig gestaltet. Ein bloßes Absetzen der Bisphosphonate scheint in Anbetracht der langen Verweildauer der Pharmaka im Knochen nicht ausreichend. Die Therapieempfehlungen (Kasten 2) reichen von weitgehend konservativem Vorgehen (Marx 2003, Krimmel et al. 2005, Marx et al. 2005), über zurückhaltende Dekortikationen mit plastischer Deckung (Walter et al. 2005) bis zu radikalchirurgischen Maßnahmen im Sinne von Kieferresektionen (Eckert et al. 2005, Stränger et al. 2005).

### Unklarheiten, Probleme und Schlussfolgerungen

Der kausalgenetische Zusammenhang zwischen Bisphosphonatgabe und Osteonekrosen der Kieferknochen ist (noch) nicht bewiesen. Eine sichere Vermeidung scheint selbst bei Berücksichtigung aller prophylaktischen Maßnahmen nicht möglich. Es ist unklar, ob eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht und ob die Verabreichung von Präparaten aller Bisphosphonatgruppen, deren Wirkungsmechanismen gewisse Unterschiede aufweisen, ein gleich hohes Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer Kieferknochennekrose bedingen, oder ob die hochpotenten, intravenös zu verabreichenden Aminobisphosphonate dabei von besonderer Bedeutung sind, wie es die Auswertungen von Marx et al. (2005) vorgeben. Aufgrund der breiten Anwendung von Bisphosphonaten hoher Wirksamkeit im Rahmen von Tumorbehandlungen ist in Zukunft mit einem gehäuftem Auftreten von Kieferknochennekrosen zu rechnen, allerdings werden auch Osteonekrosen bei Patienten unter Bisphosphonatgabe zur Osteoporosebehandlung beschrieben (Marx et al. 2005). Unklar bleibt bislang die tatsächlich zu erwartende Inzidenz; die Recherchen von Bamias et al. (2005) zeigen, dass von 252 Patienten, die wegen Knochenmetastasen mit Bisphosphonaten behandelt wurden 17 Patienten (6,7%!) eine Kieferknochennekrose entwickelten. In Anbetracht dieser prognostizierten Häufigkeit und der Schwere dieser Arzneimittelnebenwirkung wird über eine Beschränkung des Einsatzes bzw. eine Dosisreduktion von Bisphosphonaten bei den verschiedenen Indikationen zu entscheiden sein.

Die Bedeutung von prädisponierenden oder Kofaktoren bei der Entstehung von Knochennekrosen ist nicht hinreichend geklärt. Zweifellos spielt die dünne, vulnerable Weichteilbedeckung des Alveolarfortsatzes und die nach jeglicher Verletzung stets im keimbeladenen Biotop Mundhöhle ablaufende Wundheilung eine Rolle für die Entwicklung einer Entzündung auf der Basis einer präexisten-

ten Nekrose bzw. die weitere Nekrotisierung des Gewebes durch die Infektion. Warum die Nekrosen speziell am Kieferknochen auftreten und hier im Unterschied zur Osteoradionekrose häufig auch der Oberkiefer betroffen ist, bedarf dennoch weiterer Untersuchungen.

Die angegebenen prophylaktischen Maßnahmen sind aus zahnmedizinischer Sicht prinzipiell zu begrüßen, setzen aber eine enge Kooperation mit den behandelnden Onkologen, Orthopäden, Internisten und Allgemeinpraktikern voraus. Eine entsprechende Aufklärung der Patienten vor Verabreichung von Bisphosphonaten erscheint notwendig. Grundsätzlich sollte jeder Patient vor der Verordnung von Bisphosphonaten durch ärztliche Kollegen einem Zahnarzt, Oralchirurgen oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen in ähnlicher Weise zu therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen vorgestellt werden, wie es schon lange bei Patienten, die im Kiefer-Gesichts-Bereich bestrahlt werden, üblich ist. Dies verlangt selbstverständlich eine entsprechende Compliance des Patienten.

Die Zahnärzteschaft wird im Rahmen der Anamneseerhebung dieser Medikation mehr Beachtung schenken müssen. Bis eine weitere Klärung der Probleme erfolgt ist, scheinen Empfehlungen gerechtfertigt, wonach Insertionen zahnärztlicher Implantate bei mit hochdosierten langfristig mit Bisphosphonaten behandelten Patienten mit malignen Erkrankungen kontraindiziert sind. Diese Empfehlungen gehen aus einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Grötz und Kreuzsch 2006) hervor.

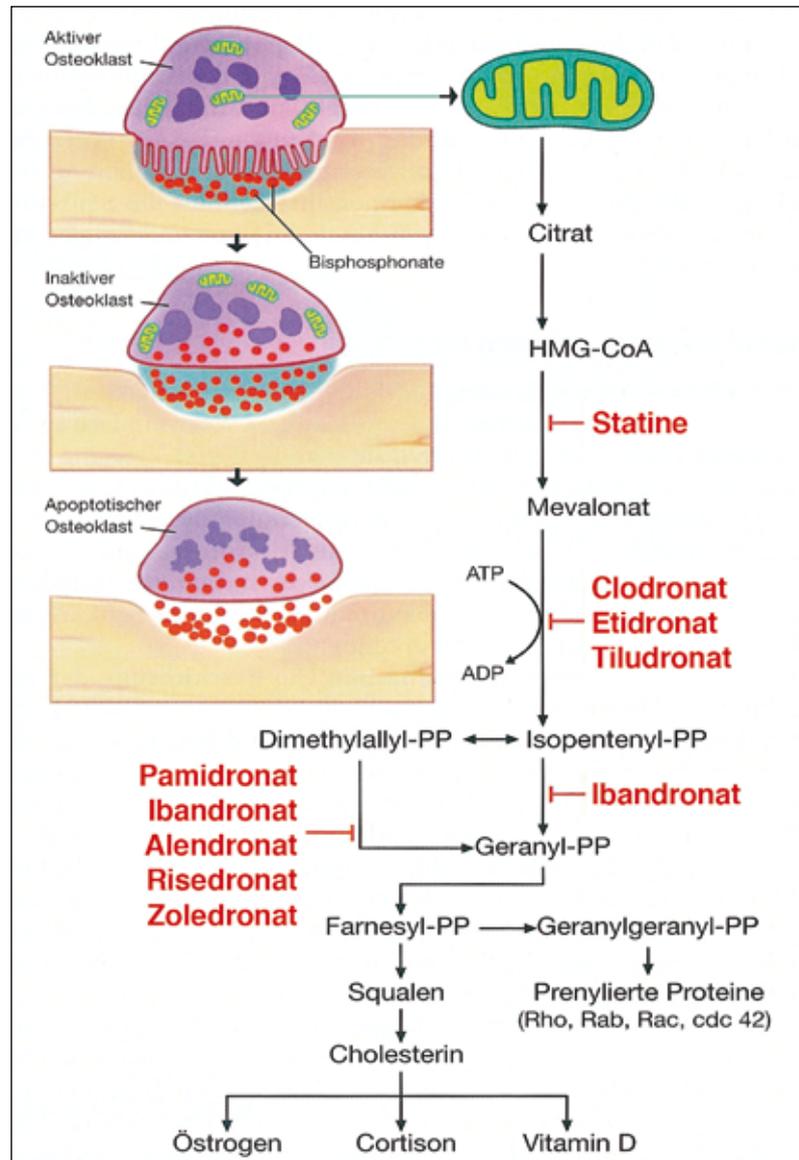


Abbildung 1: Zelluläre und biochemische Wirkungsmechanismen von Bisphosphonaten im Osteoklasten  
aus: Bartl R u. Frisch B: Das Bisphosphonat-Manual.  
Blackwell Wissenschafts- Verlag Berlin – Wien 2002; S. 35.



Abbildung 2: Orthopantomogramm des Patienten K., P. mit Osteonekrose im Oberkiefer rechts und Unterkiefer beidseits



Abbildung 3

Abbildungen 3/4: Osteonekrose am Oberkiefer rechts (Abb. 3) und Unterkiefer links (Abb.4) (Patient K., P.)



Abbildung 4



Abbildung 5: Osteonekrose am Oberkiefer links (Patient K., W.)



Abbildung 6: Osteonekrose am Oberkiefer rechts (Patientin R., K.)



Abbildung 7: Osteonekrose am Oberkiefer rechts (Patientin R., K.)

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:  
Doz. Dr. med. habil. M. Fröhlich  
Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie  
Plastische Operationen  
Praxis: Dr.-Külz-Ring 15, 01067 Dresden