

Kieferosteonekrose bei Bisphosphonattherapie

Tipps zur Erkennung und Vorbeugung

von Fredy Lienhard

WINTERTHUR – Eine erst seit Kurzem bekannte, schwerwiegende Komplikation der Bisphosphonattherapie beunruhigt Zahnärzte, Ärzte und Patienten mit Tumorleiden oder Osteoporose. Wenn sich die Bisphosphonat-induzierte Osteochemonekrose des Kiefers einmal entwickelt hat, ge-

staltet sich die Behandlung oft sehr schwierig. Von umso grösserer Bedeutung sind daher Prävention und Patientenbetreuung vor und während der Bisphosphonatbehandlung.

Erst gut vier Jahre ist es her, seit Robert Marx, Miami, die

durch Bisphosphonate induzierte avaskuläre Kiefernekrose erstmals beschrieb und eine „wachsende Epidemie“ voraussagte. Seither nahm das wissenschaftliche Interesse an dieser schwerwiegenden Nebenwirkung gemessen an der Zahl neu erscheinender Publikationen explosionsartig zu. In den USA haben sich bereits zahlreiche Anwälte auf Kieferosteonekrose-Haftpflichtfälle spezialisiert und bieten ihre Dienste im Internet an, berichteten Dr. Dr. Marc Baltensperger und Dr. Dr. Richard Lebeda, Fachärzte FMH für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Winterthur, an einer Interdisziplinären Fortbildung für Ärzte und Zahnärzte, die von der Firma Streuli Pharma unterstützt wurde.

Die Osteochemonekrose in Zusammenhang mit Bisphosphonaten ist ein brandaktuelles Thema, das Erinnerungen an eine ähnliche Problematik wachruft, die im 19. Jahrhundert in England und den USA epidemisches Ausmass annahm. Bei der manuellen Streichholzherstellung unter Verwendung von weissem Phosphor erkrankten damals zahlreiche junge Frauen an Osteochemonekrosen des Kiefers.

Als Komplikationen von Radiotherapien im Kopf- und Halsbereich sind bei Krebspatienten Osteoradionekrosen des Unterkiefers bekannt. Bei dieser Form der Kiefernekrose schädigt die Bestrahlung das Endothel und beeinträchtigt die Blutversorgung. Bei der Bisphosphonat-induzierten Osteochemonekrose der Kiefer dagegen ist der Mechanismus der Kieferschädigung noch nicht völlig geklärt. Fest steht bislang, dass Bisphosphonate in unterschiedlichem Ausmass den Knochenstoffwechsel erheblich stören und dadurch Nekrosen auslösen können. Diskutiert werden zusätzliche infektiöse Einflüsse.

Hauptsächlich Krebspatienten betroffen

Das Risiko einer Osteochemonekrose des Kiefers betrifft hauptsächlich Krebspatienten mit multiplem Myelom oder mit Knochenmetastasen bei Mamma- oder Prostatakarzinom, die zur Schmerzlinderung und Frakturvorbeugung in der Regel intravenös mit Aminobisphosphonaten (vor allem Zoledronat und Pamidronat) behandelt werden. Ibandronat ist ein weiteres Aminobisphosphonat, das zur intravenösen und peroralen Behandlung von Patientinnen mit Knochenmetastasen bei Mammakarzi-

nom zugelassen ist, aber noch wenig gebraucht wird. Nur in 6% von insgesamt 368 publizierten Fällen handelte es sich um Patienten mit Osteoporose oder Morbus Paget, die ein orales Aminobisphosphonat (meist Alendronat) erhielten¹.

Dass die Osteochemonekrose praktisch nur im Unterkiefer (zwei Drittel der Fälle) und Oberkiefer (ein Drittel) vorkommt, hängt wahrscheinlich mit zusätzlichen Einflüssen zusammen (z.B. dentoalveoläre Traumen, reichhaltige bakterielle Flora der Mundhöhle und zugleich immunologische Infektabwehrschwäche bei Krebspatienten). In mehr als der Hälfte der publizierten Fälle (60%) entstand die Kieferknochennekrose nach Zahnextraktionen oder anderen dentoalveolären Eingriffen.¹ Gefährdet sind auch Areale mit Druckstellen von Prothesen.²

Kiefernekrosrisiko bei hochpotenten Aminobisphosphonaten

Bisphosphonate sind synthetische Analoge des Pyrophosphats mit zwei variablen Seitenketten. Während die eine Seitenkette (R1) die Affinität zum Knochen bestimmt, ist die andere (R2) für die antiresorptive Potenz und auch für Nebenwirkungen wie die Kiefernekrose verantwortlich. Eine Aminogruppe als R2 verstärkt die Potenz des Bisphosphonats bis 20.000-fach (Zoledronat). Aufgrund ihrer sehr starken chemischen Affinität zu Hydroxylapatit reichern sich Bisphosphonate im Knochen an. Sie werden von Osteoklasten aufgenommen und hemmen deren Rekrutierung, Differenzierung, Adhäsion an den Knochen und die Resorptionsfunktion. Schliesslich regen sie die Apoptose der Osteoklasten an. Überdies hemmen sie die

Angiogenese und die Entzündung und entfalten verschiedene Antitumoreffekte. Weil gleichzeitig die Osteoblasten funktionstüchtig bleiben, resultiert insgesamt eine Zunahme der Knochenmasse. Das Osteochemonekrose-Risiko nimmt mit zunehmender Anwendungsdauer des Aminobisphosphonats erheblich zu. Es steigt bei Krebspatienten, die mit Zoledronat behandelt werden, von 1% im ersten Behandlungsjahr (Pamidronat 0%) auf 21% (Pamidronat 4%) nach drei Jahren an.¹

Freiliegender Knochen als typischer Befund

Etwa zwei Drittel der Patienten mit Bisphosphonat-induzierter Osteochemonekrose suchen den Zahnarzt oder Arzt wegen Schmerzen bei freiliegendem Knochen auf (Abbildung 1). Bei einem Drittel verursacht die freiliegende Knochenstelle keine Schmerzen. Der absterbende Knochen weist eine weiss-gelbliche, graue oder grünliche Farbe auf und ist manchmal übel riechend. Nicht selten betrifft die Osteochemonekrose gleichzeitig mehrere Stellen sowohl am Unter- als auch am Oberkiefer, sagte Dr. Baltensperger in seinem Referat. Bei einem Viertel der Patienten sind bewegliche Zähne feststellbar. Schlechte Wundheilung nach Extraktionen ist ein wichtiges Alarmsymptom. Als Frühsymptom kann sich im Kiefer ein Druckgefühl oder dumpfer Schmerz bemerkbar machen. Das umgebende Weichteilgewebe wird in Mitleidenschaft gezogen, wenn die Durchblutung zunehmend schlechter wird und eine sekundäre Infektion auftritt. Als Komplikationen können Eiteransammlungen, Abszesse, pathologische Frakturen, Fisteln und ausgedehnte Osteolysen entste-



Abb. 1: Bisphosphonat-induzierte Osteochemonekrose des Unterkiefers. 60-jährige Patientin mit metastasierendem Mammakarzinom, deren Knochenmetastasen mit Zoledronat behandelt wurden. © Dr. M. Baltensperger



Abb. 2: Panoramaröntgenbild (OPG) derselben Patientin. © Dr. M. Baltensperger



Abb. 3: Das Computertomogramm zeigt noch deutlicher die beginnende Sequesterbildung mit Osteolyse und teilweiser Sklerosierung. Fotos: Dr. Dr. med. Marc Baltensperger



Dr. Dr. med. Marc Baltensperger

hen, welche auf eine zusätzliche Infektion des nekrotischen Knochens (Osteomyelitis) hindeuten.

Im Frühstadium kann das Röntgenbild unauffällig sein.¹ Eine Verbreiterung des Periodontalspaltes, die Verdichtung der Lamina dura, eine prominente Kontur des Canalis mandibularis und Sklerosierungen sind verdächtige Zeichen. Fortgeschrittene Osteochemonekro-

sen sind erkennbar an mottenfrassähnlichen Aufhellungen (fleckförmige Osteolysen), manchmal mit röntgendichten Knochensequestern, welche auf einen zusätzlichen Knocheninfekt hindeuten. Zur Erhärtung der aufgrund von Klinik und OPG-Röntgenbild (Abbildung 2) gestellten Verdachtsdiagnose gilt das Computertomogramm als Goldstandard im Rahmen der bildgebenden Diagnostik der Kiefer-Osteochemonekrose (Abbildung 3).

So wenig wie möglich operieren

Bei kleinflächig freiliegendem Knochen ohne Sequestration und ohne Progression genügt oft „scharfes Beobachten“ (regelmässige klinische und radiologische Kontrollen). Gleichzeitig muss für eine optimale Mundhygiene gesorgt werden. Es ist nicht geklärt, ob die Bisphosphonatbehandlung bei Patienten mit Kiefernekrose gestoppt oder weitergeführt werden soll. Weil Bisphosphonate

aufgrund ihrer sehr langen Halbwertszeit bis 12 Jahre im Körper nachweisbar bleiben, bringt das Absetzen möglicherweise keine Vorteile.

Bei Progressionszeichen (Sequester, Abszess) kommen Antibiotika zum Einsatz (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure, Clindamycin, Metronidazol) und oft werden dann chirurgische Eingriffe unumgänglich. Bei der kieferchirurgischen Behandlung gilt der Grundsatz: So viel wie nötig

Generika seit Generationen!

Auch heute, in der fünften Generation, steht der Name Streuli für ein erfolgreiches Schweizer Familienunternehmen. Der Produktionsstandort Schweiz sichert über 300 Arbeitsplätze sowie einen optimalen Kundendienst.

Die Motivation ist stets dieselbe geblieben: qualitativ hochwertige Produkte zu fairen Preisen anzubieten.

und so wenig wie möglich. Das Débridement soll sehr sparsam durchgeführt werden (z. B. nur Entfernung des abgestorbenen Knochensequesters).

In einer Arbeit aus der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Zürich wird berichtet, dass die Progression der Kiefernekrose bei 10 von 14 Patienten durch konservative oder chirurgische Therapie gestoppt werden konnte.³ Bei den übrigen vier Patienten machte die Progression der Kiefernekrose weitere chirurgische Eingriffe erforderlich. Bei den insgesamt 14 Patienten handelte es sich ausschliesslich um Krebskranke, die mit Zoledronat und teilweise auch mit Pamidronat behandelt wurden (7 Männer mit multiplem Myelom, 1 Mann mit Prostatakarzinom, 6 Frauen mit Mammakarzinom).

Vorbeugung ist das A und O

Bevor bei Tumorpatienten eine intravenöse Bisphosphonatbehandlung begonnen wird, sollte der Zahnarzt eine gründliche Herdabklärung und Herdbehandlung durchführen (aktive Herde wie apikale Läsionen, aktive Parodontitis, Karies, beherrdete verlagerte Zähne und potenzielle Herde wie nicht-beherrdete verlagerte oder wurzelgefüllte Zähne). Oralchirurgische Eingriffe sollten möglichst 6 bis 8 Wochen vor der Bisphosphonatgabe vorgenommen werden. Dabei ist darauf zu achten, dass freiliegender Knochen und Traumatisierungen des Parodonts und des Alveolarknochens vermieden werden. Bei Prothesen sollten keine Druckstellen vorhanden sein und grosse Tori sollten entfernt werden.

Es ist wichtig, die Mundhygiene zu optimieren und während der Bisphosphonatbehandlung regelmässig (alle 3 bis 4 Monate) zusammen mit dem oralen Zustand zu kontrollieren. Zu den Eingriffen, die während der Bisphosphonattherapie vermieden werden sollten, gehören:

- Orale und kieferchirurgische Eingriffe
- Zahnextraktionen
- Knochenbiopsien
- Implantate. [\[4\]](#)

Literatur

- 1 Woo S et al.: Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 755–761.
- 2 Chaudhry A et al.: Osteonecrosis and bisphosphonates in oral and maxillofacial surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2007; 19: 199–206.
- 3 Dannemann C et al.: Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteochemonecrosis of the jaws. *Swiss Medical Weekly* 2006; 136: 504–509.

ANZEIGE

Streuli Pharma

Wirkt seit Generationen



Rudocain® und Rudocain® forte Lokalanästhetikum mit Vasokonstriktor für die Zahnheilkunde

- Intensive Wirkung und stark analgetischer Effekt
- Einsatz bei Risikopatienten möglich (niedrige Adrenalinkonzentration)
- Rasch eintretende Wirkung (1–3 Min.)



Wirkstoffe: Articaini hydrochloridum, Adrenalinum ut Adrenalini hydrochloridum **Zusammensetzung:** 1 ml Rudocain® enthält: Articaini hydrochloridum 40 mg, Adrenalinum 5 µg ut Adrenalini hydrochloridum. 1 ml Rudocain® forte enthält: Articaini hydrochloridum 40 mg, Adrenalinum 10 µg ut Adrenalini hydrochloridum. **Indikationen:** Infiltrations- und Leitungsanästhesie in der Zahnheilkunde **Dosierung:** Zangenextraktion von Oberkieferzähnen: Vestibuläres Depot von 1,7 ml pro Zahn, ggf. Nachinjektion von 1–1,7 ml. Schnitt oder Naht am Gaumen: Palatinales Depot von ca. 0,1 ml pro Einstich. Zangenextraktionen von Unterkiefer-Prämolaren: Terminalanästhesie von 1,7 ml pro Zahn, ggf. vestibuläre Nachinjektion von 1–1,7 ml. Bei Kindern von 4–12 Jahren soll die Dosis 5 mg/kg KG nicht überschritten werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen einen Wirk- oder Hilfsstoff, Allergie auf Lokalanästhetika vom Typ Säureamid, Sulfid-Allergie, Asthma bronchiale. Intravenöse Anwendung, Kinder unter 4 Jahren. Paroxysmale Tachykardie, Arrhythmien, Engwinkelglaukom, dekompensierte Herzinsuffizienz, schwere Hyper- bzw. Hypotonie, Hyperthyreose, Phäochromozytom, dekompensierte diabetische Stoffwechsellage. Anästhesie im Endstrombereich. **Unerwünschte Wirkungen:** Dosisabhängige zentralnervöse toxische Störungen, Herz-Kreislaufstörungen, Schock und Herzversagen, Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, Kopfschmerzen durch Adrenalin **Interaktionen:** Trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer oder nicht-kardioselektive Betablocker: Blutdrucksteigerung. Bestimmte Inhalationsnarkotika wie Halothan: Arrhythmien. Wirkungsverminderung oraler Antidiabetika. Gerinnungshemmer: Erhöhte Blutungsneigung. **Verkaufskategorie B.**

Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz.

Streuli Pharma AG | Bahnhofstrasse 7 | CH-8730 Uznach
Telefon +41 (0)55 285 92 92 | Fax +41 (0)55 285 92 90 | www.streuli-pharma.ch