



easy-graft®CRYSTAL



easy-graft®  
CRYSTAL

**Genial einfaches Handling!**

beschleunigte Osteokonduktion, nachhaltige Volumenstabilität

Vertrieb Österreich:

Medos Medizintechnik OG  
Löwengasse 3  
A-1030 Wien  
Telefon: 01 7151474  
www.medos.at

SUNSTAR  
GUIDOR®

Degradable Solutions AG  
Member of Sunstar Group  
Wagistrasse 23  
CH-8952 Schlieren/Zurich  
www.easy-graft.com

# Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer

Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über den aktuellen Wissensstand der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ) und erläutert Diagnostik, Therapie und Prävention in der Ordination. Von Priv.-Doz. Dr. Christian Walter und Univ.-Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, Mainz, Deutschland.

Vor mittlerweile über zehn Jahren wurde erstmalig in dem Lehrbuch *Oral and Maxillofacial Pathology, A Rationale for Diagnosis and Treatment* über das Auftreten von Osteonekrosen der Kiefer unter Bisphosphonattherapie berichtet.<sup>1</sup> Im September 2003 folgte eine erste Serie mit 36 Fällen im *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*,<sup>2</sup> nachdem dieser Artikel zunächst an anderer Stelle abgelehnt wurde, da ein solcher Zusammenhang unmöglich sei und es sich bei dem beschriebenen Bild um keine eigene Krankheitsentität handele. Nach Erscheinen sorgte der Artikel für Aufsehen, und neben einer Gegendarstellung, die beschrieb, wie unwahrscheinlich ein derartiger Zusammenhang sei,<sup>3</sup> erschienen kurz darauf weitere zum Teil auch größere Fallserien.<sup>4-6</sup>

Mittlerweile ist die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer eine anerkannte Krankheitsentität, zu der viel geforscht und publiziert wird. Seit dem Jahr 2006 erscheinen mehr als 100 Artikel jährlich bei zunehmendem Trend in unterschiedlichsten wissenschaftlichen Zeitschriften, die meist ihren Fokus im zahnärztlich-chirurgischen oder onkologischen Bereich haben.<sup>7</sup>

Bisphosphonate werden bei benignen Knochenstoffwechselstörungen, dem multiplen Myelom und ossären Metastasen solider Tumore verabreicht. Alleine in Deutschland leiden zwischen 8 und 10 Millionen Menschen unter Osteoporose, und jährlich werden je etwa 60.000 Neuerkrankungen für das Brust- und das Prostatakarzinom gemeldet.<sup>8</sup>

Von den vielen unterschiedlichen Definitionen hat sich die der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) durchgesetzt. Diese beschreibt die BP-ONJ rein klinisch als eine enoral freiliegende Knochennekrose, die über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen bestehen muss, bei vorausgegangener oder aktueller Bisphosphonatmedikation, ohne dass eine Kopf-Hals-Radiatio vorliegen dürfen.<sup>9</sup> Aber schon hier gibt es Kritikpunkte, ob eine Radiatio eine BP-ONJ ausschließt oder hier nicht vielmehr eine besondere Risikokonstellation vorliegt<sup>10</sup>, zumal auch histologisch Unterschiede zwischen der Osteoradionekrose und der BP-ONJ bestehen können.<sup>11</sup>

Ebenfalls nach der AAOMS wird die BP-ONJ in unterschiedliche Stadien eingeteilt (Abb. 1-3). Neben der prinzipiell mit einem Risiko behafteten Gruppe von Patienten, die Bisphosphonate zu sich nehmen, beschreibt das Stadium 0 Patienten mit Bestehen von nichtspezifischen Symptomen, ohne dass klinisch eine Nekrose verifiziert werden kann. Im Stadium I liegt symptomlos enoral nekrotischer Knochen vor, der im Stadium II mit Schmerzen und entzündlichen Veränderungen zusätz-

lich symptomatisch wird. Im Stadium III gibt es zusätzliche Komplikationen wie ausgedehnte Osteolyse, eine Beteiligung der Kieferhöhlen, pathologische Frakturen oder auch Fistelungen nach extraoral.<sup>9</sup>

## Entstehung der BP-ONJ

In der Entstehung der BP-ONJ werden unterschiedliche Pathologien diskutiert.<sup>12</sup> Am häufigsten wird das reduzierte Bone Remodelling beschrieben. Durch die Hemmung der Farnesyl-diphosphatase werden Osteoklasten geblockt, sodass hier auf der Basis des fehlenden Knochenabbaus dieser nicht durch neuen ersetzt wird. Interessant ist aber auch der Effekt auf die Osteoblasten, d.h. die knochenbauenden

nach Bindung auf dem zuständigen Rezeptor auf dem Osteoklasten den Osteoklasten aktiviert, sodass Knochen resorbiert wird. Ein rekombinanter Antikörper, das Denosumab wird eingesetzt und fängt das Signalmolekül RANKL ab, sodass dieses die Osteoklasten nicht mehr aktivieren kann. Auch unter dieser Medikation sind Osteonekrosen beschrieben worden.<sup>16</sup>

Bevacizumab ist ein Antikörper gegen VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), einem Signalmolekül, das für die Bildung neuer Blutgefäße essenziell ist, was man sich in der onkologischen Therapie zu nutze macht. Auch der Knochen ist von vielen kleinen Blutgefäßen durchzogen, die die unterschied-

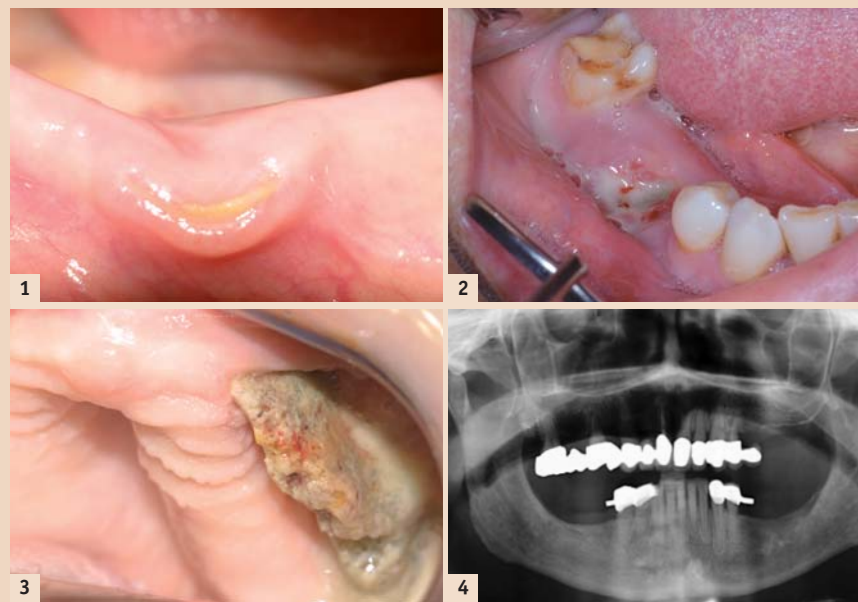


Abb. 1: BP-ONJ Stadium I. – Abb. 2: BP-ONJ Stadium II. – Abb. 3: BP-ONJ Stadium III. – Abb. 4: Panoramaschichtaufnahme einer Patientin mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz, die bereits seit mehreren Jahren mittels Bisphosphonaten behandelt wird. In der Panoramaschichtaufnahme erkennt man bisphosphonattypische Veränderungen, wie eine honigwabartige veränderte Struktur der Spongiosa mit Skleroseerscheinungen. Besonders imponant ist die verdickte Lamina dura besonders im Unterkiefer.

den Zellen, die in höheren Dosierungen ebenfalls gehemmt werden.<sup>13</sup> Durch den negativen Einfluss der Bisphosphonate auf Gefäßzellen und Gefäßstammzellen wird die Entstehung avaskulärer Nekrosen erklärt.<sup>13,14</sup> Die den Knochen bedeckenden Weichgewebe werden zusätzlich affektiert, wodurch die nicht heilende weichgewebliche Wunde erklärt wird.<sup>13,15</sup> Durch das häufige Vorliegen von Bakterien im Bereich der Nekrosen wird auch diesen eine Rolle in der Entstehung der BP-ONJ eingeräumt. Hinzu kommen noch weitere, weniger oft diskutierte Risikofaktoren.<sup>12</sup>

Interessant ist, dass auch andere Medikamente, die im Rahmen der Malignom- oder Osteoporosetherapie Einsatz finden, eine der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ähnliche Erkrankung hervorrufen. Osteoblasten und Osteoklasten sind die den Knochen umbauenden Zellen und stehen über unterschiedliche Signalmoleküle miteinander in Verbindung. Die Osteoblasten produzieren u.a. ein Protein namens RANKL, das

lichen zum Teil in den Knochen eingebauten Osteozyten ernähren. Auch unter Einsatz von Bevacizumab sind Osteonekrosen beschrieben worden.<sup>17</sup> Ein weiterer therapeutisch eingesetzter Antikörper ist das Sunitinib, ein Tyrosinkinaseinhibitor, der aufgrund der breiten Wirkung der Tyrosinkinase viele verschiedene zelluläre Funktionen hemmt. Auch unter dessen Einsatz sind Osteonekrosen in der Literatur beschrieben.<sup>18</sup>

Die Prävalenz der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ) liegt in Abhängigkeit von der Grunderkrankung bei einem niedrigen Risikoprofil, d.h. der primären Osteoporose, bei etwa 0,1 Prozent, bei einem mittleren Risikoprofil, d.h. einer therapieinduzierten Osteoporose, bei 1 Prozent, und bei einem hohem Risikoprofil, d.h. einer malignen Grunderkrankung, bei 1 bis 20 Prozent.<sup>8,19</sup>

## Die Früherkennung

Die Früherkennung der BP-ONJ wird am besten durch die





# OZONYTRON®

Mit der Natur –  
für den Menschen.  
Plasma-Medizin.



THE ORIGINAL.  
MADE IN  
GERMANY.



**NEU!**



Die preiswerte Variante für die  
Full-Mouth-Disinfection mit Plasma:

## OZONYTRON<sup>XO</sup>

**32 Parodontien** desinfiziert in wenigen Minuten  
unter einer kontrollierten Schutzatmosphäre!

**Bewährt** durch Erfahrungen mit dem Multitalent OZONYTRON-XP/OZ, biologisch mit reinem Sauerstoff, leistungsstark, blutstillend, keimeliminierend in Sekunden, effektiv, erfolgreich, nachhaltig, zuverlässig, vollautomatisch, einfach im handling, **preiswert**.

**NEU und EINZIG!**  
vorgestellt auf der  
**IDS 2013**



Ozonytron® ist eine Produktmarke von:  
is a product brand of:

**MIO**International  
OZONYTRON<sup>GmbH</sup>

E-Mail: info@ozonytron.de • www.ozonytron.de

klinische Inspektion gewährleistet, wohingegen bildgebende Verfahren in den Hintergrund rücken.<sup>8</sup> Allerdings kann man bereits an der Panoramaschichtaufnahme bei Patienten, die unter Bisphosphonattherapie stehen, entsprechende Veränderungen sehen (Abb. 4). Die Untersuchung von Knochenstoffwechsellmarkern wird in der Literatur kontrovers diskutiert, sodass hier abschließend noch keine Empfehlung ausgesprochen werden kann.<sup>8</sup> Die Idee dahinter ist, dass aufgrund der eingeschränkten Funktion der Osteoklasten, diese weniger Knochen abbauen und daher auch weniger Knochenabbauprodukte im Blut zu finden sind. Die Menge an diesen Abbauprodukten wird dann in einem zweiten Schritt mit dem Risiko der Entstehung einer BP-ONJ korreliert. Je höher die Konzentration im Blut, desto geringer das Risiko der Entstehung einer BP-ONJ.<sup>20</sup>

In Abhängigkeit vom Stadium werden therapeutisch durch die AAOMS zunächst nur symptomatische Therapieregime empfohlen. Im Stadium II werden oberflächliche Debridements empfohlen, um den

ständigen Reiz auf die Weichgewebe zu nehmen. Erst im Stadium III empfiehlt die AAOMS die chirurgische Intervention im Sinne der Nekrosenabtragung.<sup>9</sup> Die deutschen Leitlinien grenzen sich hier ab, da sie bei abwartendem Verhalten eine asymptomatische Progredienz der Nekrose erwarten und empfehlen bereits in früheren Stadien eine chirurgische Intervention.<sup>8</sup> Die Leitlinie der AAOMS datiert aus dem Jahr 2009, die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2012 und bezieht sich somit auch auf aktuellere Literatur, die sich dahingehend verdichtet, dass man immer früher chirurgisch interveniert.

### Prophylaxe

Ein besonderes Augenmerk verdient die Prophylaxe. Der klinischen Diagnosestellung einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer geht in der Regel ein Ereignis oder Zustand voraus, der mit einer enorale Wunde einhergeht. Dies können Zahnextraktionen, Prothesendruckstellen oder auch das Vorliegen eines parodontal geschädigten Gebisses sein.<sup>21</sup>

Aus diesem Grund wird die Empfehlung ausgesprochen, dass

sich alle Patienten vor Bisphosphonattherapie in zahnärztliche Behandlung begeben, um eine Sanierung aller dentalen Problemherde durchführen zu lassen, sodass möglichst unter dann laufender Bisphosphonattherapie keine Eingriffe

ANZEIGE



**FÜHREN SIE JETZT RESTAURATIVE EINGRIFFE  
IN NUR EINER SITZUNG DURCH**

  
SCANNEN

  
DESIGNEN

  
SCHLEIFEN

Tel.: 00800-4567 7654 · europedental@carestream.com · www.carestreamdental.de

mehr notwendig werden. Der Therapieumfang wird dabei nicht über den normalen Umfang hinaus ausgedehnt. Hierunter konnte die Inzidenz der BP-ONJ bereits vermindert werden.<sup>22, 23</sup> Übertragbar ist dieses Konzept auch auf die Patienten, die mit anderen Medikamenten behandelt werden, die ebenfalls mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit mit der Entstehung von Osteonekrosen

einhergehen.<sup>8</sup> Insgesamt gilt es, den Patienten zu einer verbesserten Mundhygiene anzuregen.

Sollten Eingriffe unter laufender Bisphosphonattherapie notwendig werden, so sollte deren Indikation überprüft werden und

unter strengsten Infektions- und Wundheilungskautele erfolgen, d.h. prolongierte perioperative, systemische antibiotische Absicherung,<sup>24</sup> möglichst atraumatisches Vorgehen mit Abtragung aller scharfer Kanten und primär plastische Deckung.<sup>8</sup> In diesem Zusammenhang interessant ist eine Studie, in der bei Hochrisikopatienten bezüglich der Entstehung einer BP-ONJ Zahnextraktionen durchgeführt und kleine Knochenproben entnommen wurden.

In den Fällen, in denen bereits zu diesem Zeitpunkt Zeichen einer Osteomyelitis vorlagen, entwickelte sich im weiteren Verlauf eine manifeste Nekrose.<sup>25</sup> Eine zeitlich früher durchgeführte Exzision noch vor Affektion des Knochens hätte hier ggf. die Entstehung einer BP-ONJ verhindern können, sodass notwendige Eingriffe nicht lange aufgeschoben werden sollten. Bezüglich des Absetzens ist sich die Literatur nicht einig. Die Theorie der Knochenstoffwechsellmarker beruht auf dem Absetzen der Bisphosphonate, wenn diese unter der kritischen Schwelle liegen.<sup>20</sup> Und auch der Umstand, dass die Weichgewebe durch die Bisphosphonate affiziert werden,<sup>13</sup> lässt eine Sinnhaftigkeit des Absetzens erkennen.

Schwieriger gestaltet sich die Entscheidungsfindung bei elektiven Operationen, bei denen eine genaue Risikoevaluation vorgenommen werden sollte.<sup>26, 27</sup>

Der geeignete Zeitpunkt, diese durchzuführen, ist ebenfalls vor Beginn der Bisphosphonattherapie. Von besonderem Interesse hier sind Implantationen. Durch diese kann ggf. ein tegumental getragener Zahnersatz vermieden werden, sodass Prothesendruckstellen als Triggerfaktor für die Entstehung einer BP-ONJ entfallen. Daten zum Langzeitüberleben von vor Bisphosphonattherapiebeginn gesetzten Implantaten gibt es kaum. Es werden aber Fälle beschrieben, in denen sich auf der Basis einer Periimplantitis eine BP-ONJ entwickelt hat.<sup>28</sup>


Zur Implantation unter laufender Bisphosphonattherapie gibt es einige wenige Studien, die meist zu dem Schluss kommen, dass Implantationen unter Bisphosphonattherapie möglich sind; jedoch sollte hier kritisch angemerkt werden, dass die meisten Studien bei Patienten mit primärer Osteoporose durchgeführt wurden, die häufig nur über einen kurzen Zeitraum die

Bisphosphonate erhalten haben und auch postoperativ nur kurz nachverfolgt wurden, sodass es sein kann, dass hier das Ereignis der BP-ONJ noch nicht eingetroffen ist. Patienten unter Zoledronattherapie bei Prostatakarzinom entwickeln im Schnitt nach über zwei Jahren Bisphosphonattherapie eine BP-ONJ.<sup>21</sup> In der Literatur gibt es durchaus Fälle von Osteonekrosen, die nach Implantation aufgetreten sind.<sup>26, 29, 30</sup>

Für die Planung einer Therapie empfiehlt sich daher eine genaue Risikoevaluation:

1. *BP-ONJ-Risiko* – Unterschieden werden drei Gruppen von Niedrig- zu Hochrisiko:
  - a) Primäre Osteoporose
  - b) Sekundäre Osteoporose
  - c) Malignompatienten
2. *Risiko für Implantatverlust*
  - a) Niedrig
  - b) Hoch
3. *Notwendigkeit einer Augmentation*
  - a) Nein
  - b) Ja

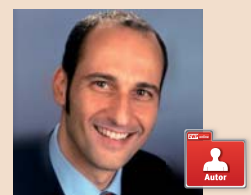
Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer BP-ONJ bei einem Patienten mit primärer Osteoporose, bei dem das Knochenangebot ausreichend ist, dürfte geringer sein als bei einem Patienten mit Malignom, bei dem ggf. noch eine Augmentation durchgeführt werden muss.

Abschließend kann man sagen, dass die BP-ONJ eine Erkrankung ist, von der man inzwischen eine Vorstellung hat, wie sie entsteht. Auf Basis dessen ist es gelungen, die Rate der Neuerkrankungen deutlich zu senken. Die erfolgreiche Implantation könnte eine Möglichkeit sein, über die Vermeidung von Prothesendruckstellen die Inzidenz weiter zu minimieren, allerdings kann durch eine Implantation bei bereits laufender Bisphosphonattherapie eine Osteonekrose auch getriggert werden. 



**Kontakt**

**Priv.-Doz. Dr. Dr. Christian Walter**  
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, plastische Operationen Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Augustusplatz 2 55131 Mainz, Deutschland  
Tel.: +49 6131 173050  
Fax: +49 6131 176602  
walter@mkg.klinik.uni-mainz.de



**Univ.-Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas**  
Leitender Oberarzt  
Tel.: +49 6131 173083  
Fax: +49 6131 176602  
al-nawas@uni-mainz.de

# Brillant

Die neue A-dec LED Lampe, als die weltweit die höchste verfeinerte OP Lampe, kombiniert einen hohen Farbwiedergabeindex für akkurate Gewebeanalysen, mit einer innovativen Polymerisationsmodus der volle Beleuchtung ohne frühzeitige Polymerisation ermöglicht.



Für ein Fachreferat über die wichtigsten Eigenschaften qualitativer Dentalbeleuchtung, kontaktieren Sie Ihren A-dec Fachhändler, oder besuchen Sie uns auf [www.A-dec.com/LED](http://www.A-dec.com/LED) für mehr Information.



**a dec**  
reliablecreativesolutions

**DENTATECH**  
AUSTRIA

DENTATECH AUSTRIA - Alfred Derntl  
A- 4020 Linz, Franzosenhausweg 49a  
Telefon 0 732 / 37 27 00 - 0  
Telefax 0 732 / 37 27 00 - 50

# simply smarter

## Innovation & Qualität mit echtem Mehrwert!

Implant Direct

100% Fairer Preis 100% Qualität  
100% Service 100% Mehrwert



**Spectra® System**  
Sechs applikationsspezifische Implantate



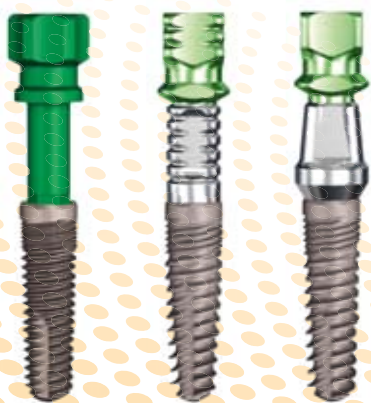
**Sechskant**



**Tri-Lobe**

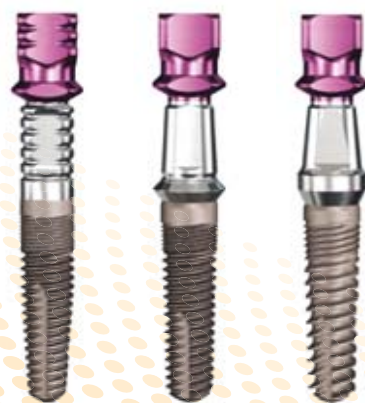


**Achtkant**



**Zimmer® Dental\***

Legacy™1 Line  
Legacy™2 Line  
Legacy™3 Line



**Nobel Biocare™\***

RePlant® Line  
RePlus® Line  
ReActive™ Line



**Straumann®\***

SwishPlus™ Line  
SwishPlant™ Line



\*Registrierte Marken von Zimmer® Dental, Nobel Biocare™ und Institut Straumann AG



[www.implantdirect.at](http://www.implantdirect.at)  
00800 4030 4030

