

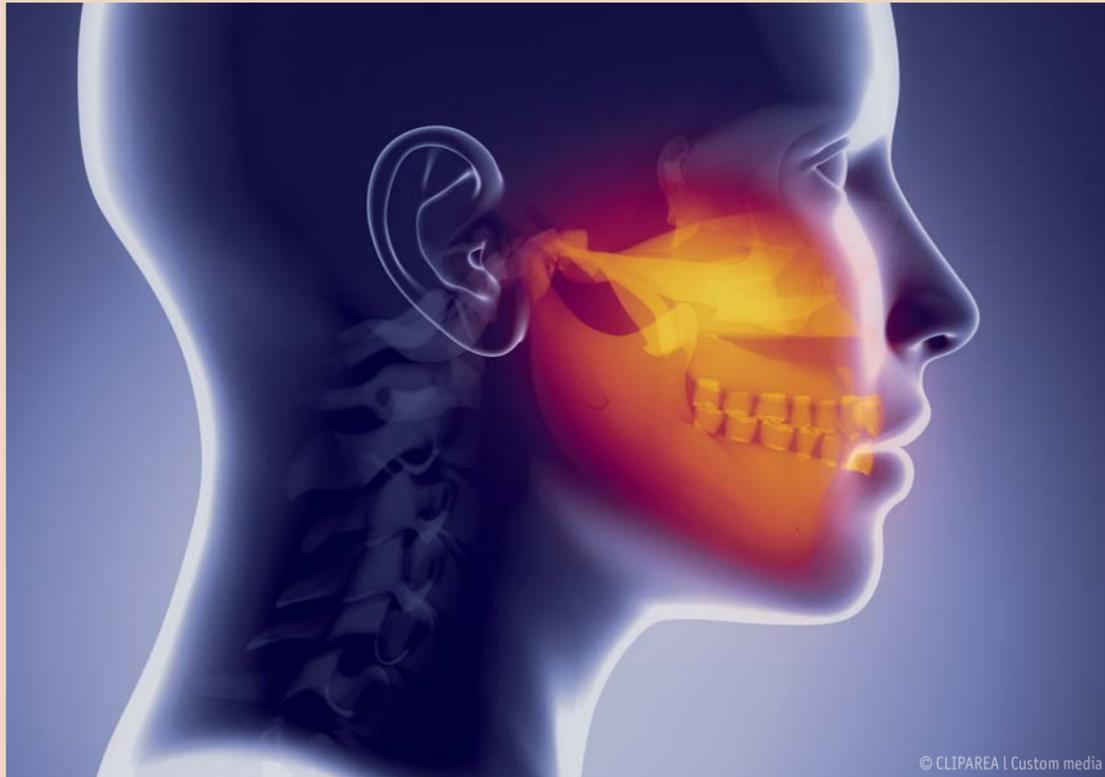
# Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer

Seit 2006 wird in der Literatur vermehrt über die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ) berichtet.

Zunehmend erreicht diese Problematik nun auch die breite Öffentlichkeit. Der folgende Beitrag gibt einen Überblick über den aktuellen Wissensstand dieser Erkrankung und erläutert Diagnostik, Therapie und Prävention in der zahnärztlichen Praxis. Von Priv.-Doz. Dr. Dr. Christian Walter und Univ.-Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas, Mainz.

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 Gegenüberstellung, 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>



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

tens 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

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 Sta-

durch neuen ersetzt wird. Interessant ist aber auch der Effekt auf die Osteoblasten, d.h. die knochen-aufbauenden 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 affiziert, 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 nach Bindung auf dem zuständigen Re-



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 honigwabenartige veränderte Struktur der Spongiosa mit Skleroseerscheinungen. Besonders imponant ist die verdickte Lamina dura besonders im Unterkiefer.

Bisphosphonate werden bei benignen Knochenstoffwechselstörungen, dem multiplen Myelom und ossären Metastasen solider Tumore verabreicht. Alleine in Deutschland leiden zwischen

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 mindes-

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>

dium 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 zusätzlich symptomatisch wird. Im Stadium III gibt es zusätzliche Komplikationen wie ausgedehnte Osteolysen, 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

zeptor 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 zunutze macht. Auch der Knochen ist von vielen kleinen Blutgefäßen durchzogen, die die unterschiedlichen zum Teil in den Knochen eingebauten Osteozyten ernähren. Auch unter Einsatz von Bevacizumab sind Osteonekrosen beschrieben worden.<sup>17</sup> Ein weiterer therapeutisch eingesetzter Anti-

ANZEIGE

M1 SL

**SECOND LIFE:**  
...GEWOHNT E BEDIENUNG,  
DER KLASSIKER MIT NEUEM HERZ

Support vor Ort über unsere Partner  
im Dental- Handel





Qualität aus Deutschland  
Informationen unter: [www.dent-unit.de](http://www.dent-unit.de)

90537 Feucht · Brückkanalstraße 3 ·  
☎ 09128 / 92 66 -60 · ☎ 09128 / 92 66 -88 · info.anteray.de

ANTERAY

FirmenGruppe



# AbsoLute Haftfestigkeit, AbsoLute Stärke.



## Stark. Vielseitig. Zuverlässig.

AbsoLute™ ist ein selbstätzender, selbstadhäsiver, dualhärtender Komposit-Befestigungszement, dessen Rezeptur speziell für das Befestigen von Kronen, Brücken, Inlays, Onlays und Wurzelstifte vorgesehen ist. Bei der Automix-Dual-Spritzenabgabe ist keine Mischung von Hand erforderlich, wodurch eine direkte Abgabe in die Restauration möglich ist. AbsoLute™ ist ein Fluorid-freisetzender Paste/Paste-Befestigungszement, der keine Ätzung, Grundierung oder Bonding der präparierten Oberflächen benötigt. Der Zement lässt sich leicht anwenden, benötigt nur eine kurze Behandlungszeit und stellt ein gutes Bonding mit den meisten Dentalmaterialien her. Der Zement ist röntgenopak und in den Farben Transluzent und Opak erhältlich.

**BEIM KAUF VON 2  
ABSOLUTE ERHALTEN SIE  
EIN PRODUKT GRATIS!**

Dieses Angebot gilt bis zum 31. Mai 2013

Rufen Sie unter **0800 2368749** an, nennen Sie den folgenden Code und geben Sie Ihre Bestellung auf: **DTG-ABS-413**

Weitere Informationen finden Sie unter [centrixdental.de](http://centrixdental.de)



FINDEN SIE UNS  
AUF FACEBOOK  
Centrix, Inc



FOLGEN SIE UNS @  
CentrixInc



**centrix**®

*Macht Zahnheilkunde einfacher.™*

körper 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 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 Knochenstoffwechselmarkern wird in der Literatur kontrovers diskutiert, so dass 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 enoralen 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 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 Knochenstoffwechselmarker 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. 



**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

ANZEIGE

## 3Shape Dental System™

Die zeitlose Lösung, die nicht älter, sondern stärker wird



### Model Builder

Erstellen Sie Labormodelle direkt von TRIOS® und intraoralen Scans von Drittanbietern. Konstruieren Sie Implantatmodelle und alle Arten von gesägten Modellen, die direkt auf Modellfertigungsgeräten ausgegeben werden können.



### Ein Abdrucks- und Modellscanner für jedes Labor

Der D800 Scanner bietet mit seinen zwei 5,0-MP-Kameras höchste Genauigkeit, bei der auch Textur und Stiftmarkierungen erfasst werden. Der schnelle und robuste D700 ist für hohe Produktivität ausgelegt, während der D500 ein benutzerfreundliches Einstiegsgerät für die Arbeit mit CAD/CAM darstellt.



### Implantatbrücken und mehr

Konstruieren Sie virtuell die endgültige Prothese, komplett mit Gingiva, Zähnen und Implantatverbindern. Profitieren Sie auch von Prothesen-Konstruktionen, dem Neuen Abutment Designer™, Stiftaufbauten, Sekundärteleskopen, kieferorthopädischen Vorrichtungen und vielem mehr.



### TRIOS® Inbox & 3Shape Communicate™

Dental System™ umfasst die kostenlose Verbindung mit TRIOS® Systemen in Dentalpraxen und -kliniken, damit die Labore Abdruckscans direkt empfangen können. Intelligente Kommunikationswerkzeuge verbessern die Zusammenarbeit mit dem Zahnmediziner.

Melden Sie sich für unsere nächsten Webinare an!

Scannen Sie zum Anmelden den QR-Code.  
Oder gehen Sie zu  
<http://3shapedental.com/Webinar>



Folgen Sie uns auf:



INTRODUCING

# Two Striper<sup>®</sup>

## DER P.B.S.<sup>®</sup> BOND- VORTEIL

### LANGLEBIGSTER BOHRER

- Dauerhaft verbundene Diamantkristalle verhindern, dass sich die Diamanten lösen.

### SCHNELLE, GLATTE SCHNITTE

- Größere Anzahl frei herausragender Diamanten für eine höhere Exposition.

### SCHNELLE ENTFERNUNG

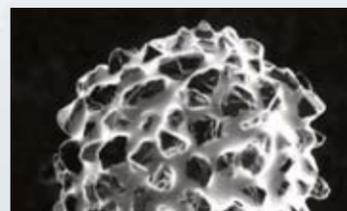
- Gleichmäßige Verteilung und eine hohe Konzentration der Diamantkristalle.

### WIRTSCHAFTLICHER WEGBEREITER

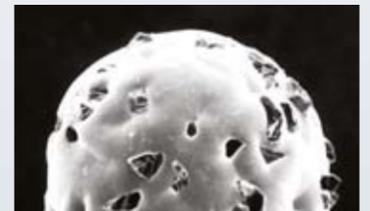
- Der Diamantbohrer ist der einzige Bohrer, der mittels des P.B.S.<sup>®</sup> Bonding-Prozesses hergestellt wird.



#### Neue Diamant-Bohrerspitze



Neue Two Striper<sup>®</sup> Bohrerspitze



Neue galvanisierte Bohrerspitze

#### Benutzte Diamant-Bohrerspitze



Benutzte Two Striper<sup>®</sup> Bohrerspitze



Benutzte galvanisierte Bohrerspitze



**abrasive  
technology**



**PRECISELY<sup>®</sup>**

USA 1.740.548.4100 | [www.abrasive-tech.com](http://www.abrasive-tech.com)