

# Bisphosphonate und andere antiresorptive Medikamente

Relevante Aspekte für den zahnärztlichen Praxisalltag. Von PD Dr. Dr. Heinz-Theo Lübbers, Winterthur, Schweiz.

In den letzten zehn Jahren ist das Thema „Bisphosphonate“ im zahnärztlichen Behandlungsalltag zunehmend wichtiger geworden. Neben den bekannten Kiefernekrosen als schwerwiegendes therapeutisches Problem stellt sich vor allem die Frage, ob und wie zu deren Vermeidung bei Patienten mit einer entsprechenden Medikamentenanamnese vorgegangen werden muss. Braucht es spezielle Abklärungen, angepasste Therapiekonzepte oder zumindest begleitende Maßnahmen? Der vorliegende Artikel soll für die häufigsten Fragen im zahnärztlichen Alltag Lösungen aufzeigen.

## Einleitung

Der Begriff der „antiresorptiven Therapie“ umschreibt eine medikamentöse Behandlung, welche durch ihre Beeinflussung des Knochenstoffwechsels zu einer „Verdichtung“ des Knochens führt. Eingesetzt wird diese Therapie sowohl bei malignen Tumoren (v.a. multiples Myelom, Mamma- und Prostata-Karzinom) als auch bei der Osteoporose und dem Morbus Paget.<sup>1</sup> Die hierbei eingesetzten für Zahnärzte relevanten Medikamentengruppen sind Bisphosphonate und monoklonale Antikörper (Tab. 1).

Ihr Wirkmechanismus unterscheidet sich je nach eingesetztem Medikamententyp und ist im Detail auch nicht vollständig geklärt. Allen diesen Medikamenten ist jedoch gemein, dass sie den Knochenstoffwechsel vorwiegend durch Hemmung der Osteoklasten so verän-

dern, dass eine positive Bilanz zugunsten des Knochenaufbaus entsteht. Besonders stark ist dieser Effekt konsequenterweise in Bereichen mit erhöhtem Turnover (Tumormetastasen, Traumata).<sup>2</sup> Einfach gesagt und auch klinisch-chirurgisch beobachtbar, resultiert ein sehr kompakter, kaum durchbluteter

len.<sup>3</sup> Für diese hat sich heute die offener Bezeichnung der „medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers“ (engl. „medication-related osteonecrosis of the jaw“ = MRONJ) durchgesetzt. Die Behandlung der MRONJ ist in jedem (!) Stadium anspruchsvoll und benötigt umfassendes Know-how. Auch bei optimaler

Prozent mit gezielter Inspektion.<sup>1,7</sup> Man muss davon ausgehen, dass diese Tatsache insbesondere der oft völligen Schmerzlosigkeit der Läsionen geschuldet ist. Dies ist jedoch selbstverständlich überhaupt kein Grund, entsprechende Nekrosen nicht aktiv zu suchen oder sie bei Entdeckung gar zu ignorieren.

zu sanierenden Foci gemäß<sup>1</sup> gibt Tabelle 4.

Unstrittig ist auf jeden Fall, dass eine Vorstellung beim Zahnarzt oder MKG-Chirurgen zur Herdabklärung und Sanierung durchgeführt werden muss. Dies natürlich grundsätzlich vor Beginn der antiresorptiven Therapie. Hierzu wurde auch ein entsprechender Laufzettel der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie entwickelt.<sup>9</sup> Er kann für die entsprechende zahnärztliche/fachärztliche Abklärung zur Anwendung kommen.<sup>1</sup> Wurde die Herdabklärung vor Therapiebeginn „verpasst“ oder war sie z.B. aufgrund hoher Dringlichkeit bei der Behandlung der Grunderkrankung nicht rechtzeitig durchführbar, so sollte sie schnellstmöglich nachgeholt werden.

## Die Rolle der DVT

Mit der Entdeckung der Röntgenstrahlung<sup>10</sup> und dann vor allem der Einführung der Computertomografie<sup>11</sup> wurde die Beurteilung der individuellen Patientenanatomie möglich.<sup>12</sup> Für die Zahnmedizin bahnbrechend war diesbezüglich die Digitale Volumentomografie (DVT).<sup>13</sup> Sie ist mittlerweile breit verfügbar und ermöglicht bei zunehmend geringer Strahlenbelastung die dreidimensionale Darstellung von Hartgeweben mit Ortsauflösungen von unter 0,1 mm.<sup>14</sup> Aufgrund dieser Eigenschaften ist die DVT Bildgebungsmethode der Wahl für immer mehr Situationen in der Zahnmedizin.<sup>15,16</sup> Zur initialen Standortbe-

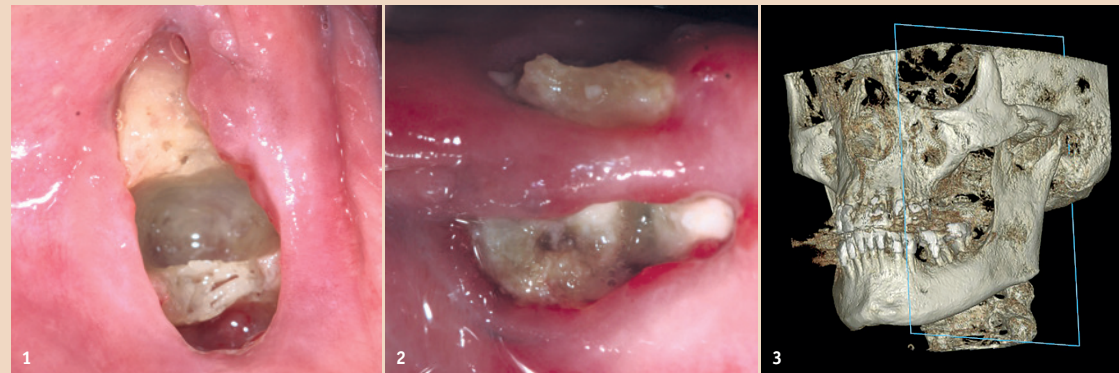


Abb. 1: Nicht heilende Extraktionsalveole einen Monat nach Zahnextraktion unter Bisphosphonaten (zehn Jahre i.v.-Gabe wegen Osteoporose). Typisch kreidig weißlicher Knochen. – Abb. 2: Befund aus Abbildung 1. Nun gut ein halbes Jahr später. Weiterhin keine adäquate Heilung. Knochen zwischenzeitlich grünlich verfärbt. Ein operativer Verschluss wird von der Patientin abgelehnt. – Abb. 3: Radiologische Kontrolle einer nicht behandelten Jochbeinfraktur links zwölf Monate nach dem Trauma. Frakturspalten bei nicht adäquater Knochenheilung unverändert gut abgrenzbar. (Patientin unter oralen Bisphosphonaten seit zwei Jahren.)

Knochen, welcher mechanisch stabil und außerdem widerstandsfähig gegen Tumormetastasen ist.

Der (zahnmedizinische) Preis ist bekanntermaßen eine verminderte biologische Widerstandsfähigkeit des Knochens. Schon bei vergleichsweise banalen Traumata wie Zahnextraktionen ist die Regenerationsfähigkeit des Kieferknochens unter Umständen überfordert. 2005 wurde erstmals über „bisphosphonatinduzierte“ Kieferknochennekrosen berichtet, welche äußerst schlecht heil-

Behandlung ist aber mit höheren Rezidivraten als bei anderen Knochenkrankungen zu rechnen.<sup>1</sup> Konsequenterweise gilt für die MRONJ noch mehr als für andere Erkrankungen: „Vorbeugen ist besser als Heilen.“

Der vorliegende Artikel zeigt, wo und wie im zahnärztlichen Alltag Behandlungskonzepte angepasst resp. ergänzt werden müssen, um Misserfolgen und Komplikationen bei Patienten unter antiresorptiver Therapie vorzubeugen. Er basiert im Wesentlichen auf den mittlerweile zahlreich verfügbaren Richtlinien und Konsensuspapieren.<sup>1,4-6</sup>

## Risikoprofile

Durch die Vielzahl der verfügbaren Medikamente (Tab. 1) ist es oft nicht ganz einfach abzuklären, ob ein Patient überhaupt antiresorptive Medikamente einnimmt. Dazu kommt, dass je nach Häufigkeit und Dosierung verschiedene Risikogruppen unterschieden werden müssen. In der Regel unterteilt man heutzutage die Risikogruppen 1 (meist Osteoporosebehandlungen) bis 3 (vor allem Tumorerkrankungen). Diese Gruppen unterscheiden sich neben dem MRONJ-Risiko auch bezüglich Indikation, Dosierung und Modalität der Medikamentengabe. Die Einteilung ist eine wichtige Entscheidungsgrundlage im Zusammenhang mit zahnärztlichen Behandlungen. Eine Übersicht gibt Tabelle 2. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Risiken auch innerhalb der jeweiligen Gruppe noch variieren können. Dies unter anderem deshalb, weil das Risiko mit zunehmender Behandlungsdauer auch bei ansonsten unveränderten Parametern ansteigt. Auffallend ist zudem, dass es eine deutliche Zunahme der beobachteten Osteonekroseprävalenz gibt, sobald gezielt nach solchen gesucht wird. So steigt beispielsweise die Prävalenz einer MRONJ bei Multiplem Myelom von 4,9 Prozent ohne Inspektion auf 20,5

Über die obige Einteilung hinaus hat sich der radiologische Verlauf der Knochenheilung beispielsweise in Extraktionsalveolen als wertvolles und gleichzeitig einfach zu erhebendes Kriterium für die Regenerationsfähigkeit des Knochens erwiesen.

Weitere Kriterien wie z.B. die Messung der Knochendichte<sup>8</sup> oder auch die Bestimmung von Knochenmarkern im Blut (CTX)<sup>1</sup> haben sich nicht als wissenschaftlich haltbar oder für den klinischen Alltag hilfreich erwiesen.

zahnmedizinisch	Invasive Zahnbehandlungen Parodontale Erkrankungen Lokale Eiterherde Schlecht sitzende Zahnprothesen
medizinisch	Bestrahlungstherapie der Kopf-Hals-Region Chemotherapie Glukokortikoid-Therapie Anämie Dialysepflichtigkeit
patientenseits	Rauchen, Diabetes, Osteoporose Mangelnde Mundhygiene Alter über 65 Jahre

Tabelle 3: Risikofaktoren für die Entstehung einer MRONJ.<sup>4,32</sup>

## Herdabklärung vor antiresorptiver Therapie

Kernstück der MRONJ-Prophylaxe ist eine sorgfältige zahnärztliche Abklärung vor Beginn der antiresorptiven Therapie, um bekannte dentale Risiken (Tab. 3) auszuschalten.

Im klinischen Alltag wird dabei immer wieder diskutiert, wie weit die Herdsanierung gehen soll. Sicher müssen akute und chronische Herde saniert und die Mundhygiene optimiert werden.<sup>4</sup> Unauffällige wurzelgefüllte Zähne und auch Zahnimplantate können hingegen problemlos verbleiben. Avitale Zähne sollten einer Wurzelkanalbehandlung unterzogen werden.<sup>1</sup> Schwieriger wird die Entscheidung bei klinisch unauffälligen apikalen Veränderungen an wurzelgefüllten Zähnen. Einen Überblick über die

stimmung ist die DVT erwägenswert aber der klinischen Untersuchung nachgeordnet. Je nach klinischer Fragestellung<sup>17,18</sup> kommt sie aber zur sicheren und umgehenden Fokuserkennung eher großzügiger zur Anwendung als bei Patienten ohne antiresorptive Therapie. Ab Stadium I der MRONJ ist eine dreidimensionale Bildgebung empfohlen. Dies insbesondere, wenn eine operative Therapie im Raum steht resp. konkret geplant ist.<sup>1</sup>

## Grundsätze der Behandlung bei laufender antiresorptiver Therapie

Insbesondere dentoalveoläre Operationen sind der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Osteonekrose. In über der Hälfte der Fälle war verschiedenen Studien zufolge eine Zahnextraktion Auslöser

BISPHOSPHONATE	
Wirkstoff	Markenname
Alendronsäure/Alendronat	Fosamax®, Fosavance®, Tevanate®, Tevabone®, verschiedene Generika
Ibandronsäure/Ibandronat	Bondenza®, Bondronat®, Bonviva®, Destara®, verschiedene Generika
Risedronsäure/Risedronat	Actonel®, verschiedene Generika
Zoledronsäure/Zoledronat	Aclasta®, Zoledro-Denk®, Zometa®

MONOKLONALE ANTIKÖRPER	
Wirkstoff	Markenname
Bevacizumab	Avastin®
Denosumab	Prolia®

Tabelle 1: Übersicht über die gebräuchlichsten Wirkstoffe und Markennamen (Deutschland, Österreich und Schweiz) hinter denen sich für die Zahnmedizin relevante antiresorptive Medikamente verbergen.

Risikoprofil	Indikation der antiresorptiven Medikation	Dosierung	Prävalenz von Kieferosteonekrosen
Niedrig	primäre Osteoporose	oral (z.B. Alendronat) oder i.v. (z.B. Zoledronat) 5 mg alle 12 Monate)	0,1% BP-Medikation < 4 Jahre: 0,04 % BP-Medikation > 4 Jahre: 0,21 % Tw. Prävalenzen bis 4% beschrieben!
Mittel	Therapie-induzierte Osteoporose	i.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 6 Mo.)	1 %
Hoch	Ossäre Metastasen solider Tumore, Multiples Myelom	i.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 4 Wochen)	1 bis 19 %

Tabelle 2: Risikoprofile bei der Einnahme antiresorptiver Medikamente.<sup>1</sup>

