

Die bisphosphonatassoziierte Knochennekrose (BONJ)

Risiko und Bedeutung in der endodontischen Praxis

Bisphosphonate (BP) sind in aller Munde. Die Fallberichte über Knochennekrosen nach BP-Therapie nehmen seit 2003 exponentiell zu. Jedoch ist nicht die Behandlung der Knochennekrose tägliche Aufgabe, sondern die Risikoeinschätzung und die daraus folgende Therapieentscheidung.

Dr. Holger Dennhardt/Landshut

■ Bisphosphonate (BP) sind das weltweit am häufigsten verschriebene Medikament zur Behandlung der Osteoporose. Sie werden außerdem seit über 30 Jahren bei der Behandlung von Knochenmetastasen solider Tumore und den daraus folgenden Knochenschmerzen, aber auch multiplen Myelomen, Plasmozytomen, dem selten vorkommenden Morbus Paget sowie anderen Knochenstoffwechselstörungen wie der Osteodystrophia deformans und neuerdings auch zur Therapie von Mamma- und Prostatakarzinomen ohne Knochenmetastasen eingesetzt. Primärtumore, die Knochenmetastasen verursachen, sind hauptsächlich Mamma-, Prostata-, Bronchial-, Nieren- und Schilddrüsentumore. Auch andere Tumore können in seltenen Fällen Knochenmetastasen bilden. BP sollen den krankhaft gesteigerten Knochenabbau und die damit einhergehenden Knochenschmerzen verringern. Sie schützen die Patienten vor Frakturen infolge der fortschreitenden Knochenzerstörung. Knochenmetastasen der oben beschriebenen Primärtumoren finden sich am häufigsten in der Wirbelsäule und im Beckenbereich. Hier führen sie zu einer Schwächung der Wirbelkörper, die spontan frakturieren können und dadurch bei der Durchtrennung des Rückenmarks zu teilweisen bis totalen Querschnittslähmungen als finale Konsequenz führen können. Auch die Osteoporose kann zu vermehrter Frakturanfälligkeit mit ebenso dramatischem Ausgang führen. Bisphosphonate helfen dies zu vermeiden. Daher ist der Einsatz von Bisphosphonaten sinnvoll und erforderlich. Bei einer Prävalenz der Osteoporose von 30% bei Frauen über 50 Jahre und aufgrund der verbesserten Behandlungserfolge und damit auch erhöhten Lebenserwartung insbesondere bei Prostata- und Mammatumoren, werden wir daher tagtäglich in unserer Praxis mit Patienten konfrontiert, die eine BP-Therapie erhalten. Seit etwa 2003 erscheinen in der zahnärztlichen Fachliteratur zunehmend Fallberichte über erhebliche Probleme nach der zahnärztlichen Behandlung (insbesondere nach chirurgischen Interventionen) von Patienten, die zuvor Bisphosphonate erhalten haben. Typischerweise wird von nicht heilenden Wunden zumeist nach Extraktion, Osteotomien und Implantation sowie seltener bei chirurgischer Parodontitistherapie berichtet. Aber auch spontan auftretende Knochennekrosen, hervorgerufen durch Druckstellen an Prothesen oder sogar nur durch offensichtlich

mangelnde Mundhygiene auftretende Parodontalabszesse, führen bei Patienten, die eine Bisphosphonattherapie erhalten, zu nicht heilenden nekrotisierenden Wunden. Diese seltenen Komplikationen werden als bisphosphonatassoziierte bzw. -induzierte Knochennekrose=BONJ (bisphosphonat associated/induced osteonecrosis of the jaw) bezeichnet. BONJ tritt ausschließlich im Kieferknochen auf. Es ist gekennzeichnet durch zumeist aber nicht immer avaskuläre Nekrosen und den Verlust oder Zerstörung des Kieferknochens. Sowohl Ober- als auch Unterkiefer sind betroffen.

Ganz im Gegensatz dazu steht die Darstellung der BONJ in internistischer/onkologischer Fachliteratur und Vorträgen auf internationalen Kongressen, die der zahnärztlichen Problematik auch bei expliziter Nachfrage nur eine untergeordnete Bedeutung beimessen. Dieses ambivalente Verhalten stellt den allgemein zahnärztlichen Kollegen vor ein Dilemma in der Wertung der ihm vorliegenden Anamnese für seine Therapieentscheidung.

Die Diagnose BONJ basiert auf drei Kriterien: a) die Patienten müssen mit BP behandelt worden sein, b) eine Wundheilungsstörung in der Mundhöhle, in 70–80% assoziiert mit einem exponierten, nekrotischen Kieferknochen, besteht seit länger als acht Wochen, und c) eine vorangegangene Radiotherapie des Kopf-Hals-Bereiches hat nicht stattgefunden. Die Zeitdauer der Wundheilungsstörung wurde in den Leitlinien von sechs auf acht Wochen „verlängert“, um sicherer von anderen Knochennekrosen differieren zu können und die Wundheilungskarenz herauszustellen. Das Krankheitsbild ähnelt klinisch der Osteoradionekrose, ist dieser jedoch verschieden. Die beste Therapie der BONJ ist die Vermeidung derselben. Einmal aufgetreten ist es ein dramatischer mit langwierigen umfangreichen Operationen verbundener Prozess, wobei eine Heilung nicht immer erreicht werden kann.

In einer Konsensuskonferenz 2009 wurde festgestellt, dass es keinen klinischen Unterschied bei Fällen einer spontan auftretenden BONJ und Fällen, die nach einem chirurgischen Eingriff auftraten, festgestellt werden konnten. Die Experten vertraten die Ansicht, dass erste Knochenveränderungen, die zu einer BONJ führten, bereits vor den chirurgischen Maßnahmen sich entwickelt haben mussten und die Chirurgie somit nur als Cofaktor gelten könne. Jegliche andere Maßnahme, die zu einem freiliegenden infizierten Knochen führt, kann somit

ebenfalls für das Erscheinungsbild einer BONJ verantwortlich sein. Hierzu zählen insbesondere Infektionen der Gingiva und des Parodontiums, aber auch Traumata sowie Frakturen und abszedierende akute periapikale Prozesse. Insbesondere dem Biofilm bei Parodontitiden kommt offensichtlich dabei besondere Bedeutung zu. Die Vermeidung von Infektionen steht somit an erster Stelle bei der Prävention und Therapie.

Anamnese

Häufig wird dem Zahnarzt vom Patienten die Einnahme verschiedener Medikamente „unterschlagen“, die seiner Meinung nach für den Zahnarzt von untergeordneter Bedeutung wären. Dazu zählen unter anderem auch Bisphosphonate, solange sie zur Behandlung allgemeiner Erkrankungen, bspw. zur Behandlung der Osteoporose, eingenommen werden. Da Osteoporose als Erkrankung älterer Frauen gilt, ist auch hier mit einer gewissen Versagerquote zu rechnen. Zumeist erst auf Nachfragen werden solche Medikamente bei der zahnärztlichen Anamnese angegeben. Hier hilft die direkte Erkundigung nach anderen Medikamenten, insbesondere Kalziumpräparaten (Calcitonin), die ein weiteres Insistieren erfordern. Ebenso sind Berichte über die Behandlung von Knochenschmerzen ein Anhaltspunkt, weiter nachzufragen. Dem Patienten sind die Wechselwirkungen von Medikamenten und zahnärztlicher Therapie häufig nicht bewusst. Allerdings ist auch Zahnärzten manchmal nicht bewusst, welche Auswirkungen ihre Therapie auf die anderen Krankheitsbilder des Patienten haben können. Gerade bei der BONJ kann dies dramatische Auswirkungen haben. Man muss konstatieren, dass die Lebenserwartung bei Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumore häufig extrem eingeschränkt ist. Die Situation ist immer palliativ, das heißt eine Heilung kann nicht erwartet werden, die Lebenserwartung dennoch viele Jahre betragen. Eine verbesserte Koordination zwischen Hausarzt und Zahnarzt vor allem bei der wachsenden Anzahl von multimorbiden Patienten wäre wünschenswert. Der erste Ansprechpartner sollte hierbei immer der Hausarzt sein, da diesem neben den speziellen onkologischen/internistischen Befunden auch weitere wichtige Informationen zugänglich sind. Diese Zusammenarbeit ist in Deutschland verbesserungswürdig. Ein Grund dafür kann in der unterschiedlichen Gewichtung des jeweiligen Arztes der Notwendigkeit einer zahnärztlichen Behandlungsbedürftigkeit dieser Patienten liegen. Somit ergeben sich für den Zahnarzt folgende Handlungsschemata:

1. Festlegen des Risikos bei Patienten mit BP-Therapie/Risikobestimmung.
2. Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit **niedrigem, erhöhtem** oder **hohem Risiko**.
3. Notfallmaßnahmen bei BONJ.

Risikoprofil

1. Bisphosphonate

Das Risiko, BONJ zu entwickeln, scheint vom Medikament, der Dosierung, der Dauer der Einnahme und von der Einnahmeart abzuhängen. Bisphosphonate werden oral, intravenös und selten auch intramuskulär gegeben. Bei oraler Gabe variiert die Dosierung von täglich über wöchentlich bis zu monatlich einmaliger Gabe. Intravenös wird zumeist einmal monatlich, einmal vierteljährlich und seit neuestem auch einmal jährlich i.S. eines Depot gegeben. Die Einnahmeverfahren der BP sind nicht einfach und müssen vom Patienten penibel befolgt werden. Entsprechend der Compliance des Patienten wird die Dosierungsempfehlung vom Hausarzt/Onkologen gegeben. Aufgrund des Arzneimittelbudgets in Deutschland wird, wenn möglich, die Einnahme oral bevorzugt, da i.v. Mittel wesentlich teurer sind. Bisphosphonate sind chemische Verbindungen, die über zwei Phosphonat-Gruppen verfügen. Als Wirkstoffe führen sie im Namen die Endsilbe -dronat. Die Bisphosphonate können in zwei

DREI VON JADENT.*

JADENT – Ihr kompetenter Partner
für Microdentistry.



KAPS balance.

Die neue Dentalmikroskop-Serie.

Schwerelos beweglich durch die Free Motion Magnetkupplung. Komfortable Handhabung mit innovativen Handgriffen. Entspannter Behandlungsablauf mit dem Varioskop. Perfektes Upgrade vom Einstieg zum Master.



JADENT Prophy G optalis® TTL.

Die federleichte Lupenbrille.

Höchster Tragekomfort bei minimalem Gewicht. Erstklassige Optik mit optalis® Linsensystem. Perfekte Umfeldorientierung durch OverViewControl. Überzeugende Beleuchtung mit DIOLight II.



B&L Hotshot.

Die kabellose Obturation.

Effiziente warme vertikale Abfülltechnik bei variabler Temperatur-Einstellung. Komfortables Behandeln mit dem kabellosen Obturationsgerät. Sichere Handhabung durch optimiertes ergonomisches Design.

A_01_10_EJ



* Viertausendneunhundertsech- undachtzig weitere innovative Produkte für die Zahnheilkunde finden Sie in unserem aktuellen Verkaufsprogramm.



JADENT Dentalvertrieb
Wirtschaftszentrum
Ulmer Straße 124
73431 Aalen

Fon 0 73 61 / 37 98 - 0
Fax 0 73 61 / 37 98 - 11
info@jadent.de
www.jadent.de

Gruppen eingeteilt werden: die stickstofffreien Substanzen wie Etidronat (welches in der Verordnung eine immer geringer werdende Rolle spielt) und Clodronat und die stickstoffhaltigen und zumeist sehr potenten Substanzen wie Alendronat (Fosamax), Ibandronat (mit stark steigenden Verordnungszahlen), Risedronat und Zoledronat (typisches Produkt Zometa). Das Wirkprinzip der stickstoffhaltigen Bisphosphonate beruht auf der Hemmung der osteoklastären Knochenresorption. Stickstofffreie BP sind toxisch für Osteoklasten und führen zur Apoptose.

Alendronat zählt zu den Medikamenten, bei denen eine entsprechend KV-Protokoll 80%ige Generikaquote erreicht werden muss, um einem möglichen Arzneimittelregress des Hausarztes vorzubeugen. Alendronat wird häufig bei Osteoporose verschrieben. Daher werden die für Osteoporose verschriebenen Mittel Generika von Alendronat sein, die in Tablettenform wöchentlich oder täglich einzunehmen sind.

2. BP oral/parenteral

Das 2005 zur Behandlung der Osteoporose zugelassene Ibandronat kann anstatt einmal monatlich oral auch vierteljährlich i.v. verabreicht werden. Das bedeutet, dass BP auch bei Osteoporose i.v. verabreicht werden.

Zur Behandlung von Knochenmetastasen wird ausschließlich die parenterale Gabe verwendet. Bei Tumorpatienten mit Knochenmetastasen besteht eine palliative Situation. Die zahnärztliche Therapieentscheidung sollte sich hierbei am Allgemeinzustand orientieren. Die Lebenserwartung muss im Sinne des Lebenskomforts bei diesen zumeist multimorbiden Patienten berücksichtigt werden. Das Gespräch mit dem Onkologen/Hausarzt kann helfen, die Gesamtsituation des Patienten besser abzuschätzen. Vielmehr scheint die Wirkung und Akkumulation der BP von Bedeutung zu sein. BP hemmen oder/und unterdrücken die Aktivität der Osteoklasten. Offensichtlich verhindert die hohe Affinität der BP zu Knochenoberflächen das Andocken der Osteoklasten in den Resorptionslakunen. Gleichzeitig unterdrücken sie deren Aktivität und Vermehrung durch Hemmung der DNA-Replikation. Sie haben einen antiangiogenetischen Effekt, verhindern somit die Neubildung von Gefäßen.

Die Dosierung und Verabreichungsform ist abhängig von der Grunderkrankung und der Compliance der Patienten. Während man bei Osteoporose mit sehr kleinen Mengen auskommt, die zumeist oral rezeptiert werden, ist die Dosis bei der Behandlung der Knochenmetastasen 10- bis 15-mal so hoch. Die absolute Bioverfügbarkeit ist sehr niedrig und liegt zwischen 0,6 % (Alendronat, Risedronat) bis zu maximal 6 %. 20–50 % des resorbierten Medikaments werden im Knochen gespeichert, die Halbwertszeit beträgt mehrere Jahre.

Für die Dauer der Einnahme gibt es keine Leitlinien, jedoch sollte von einer drei- bis fünfjährigen Höchstdauer ausgegangen werden. Bei gleichzeitiger Kortisontherapie (bspw. COPD) kann diese Zeitspanne jedoch auch wesentlich überschritten werden. Hinzu kommt, dass letztlich aufgrund der hohen Belastung der Hausärzte es zu einer unbeabsichtigten drastisch verlängerten Einnahmedauer dieser Medikamente kommen kann.

Infolge der langen Halbwertszeit wird ein hoher BP-Spiegel über Jahre im Knochen aufgebaut, unabhängig ob bei oraler oder i. v. Medikation. Das bedeutet aber auch, dass die teilweise berichtete Simplifizierung, dass die i. v. Gabe das Risiko erhöht, während die orale Einnahme ein geringeres Risiko darstellt, nicht aufrecht erhalten werden kann.

Es hat sich gezeigt, dass bei i. v. Gabe die zwei- bis dreimalige Einnahme ausreicht, eine BONJ auszulösen, während bei oraler Einnahme sämtliche Berichte von längerer, mindestens zweijähriger kontinuierlicher Dauer ausgehen.

„Ein besonders gehäuftes Auftreten dieser Nebenwirkung (BONJ – Anm. d. Verfassers) wurde bei dem Präparat Zoledronat (Zometa®) beobachtet, unter Pamidronat (Aredia®) traten ebenfalls des Öfteren Kiefernekrosen auf, jedoch seltener als bei Zoledronat. Unter Ibandronat (Bondronat®-) Therapie waren Kieferosteonekrosen als Komplikation bisher selten zu finden, bei Patienten, die Clodronat (Ostac®) erhielten, wurden bisher keine Kieferosteonekrosen beobachtet.“ (Aus: Universität Bonn, Aufklärungsblatt für BP Patienten.)

3. Risikobestimmung

Das Risiko zur Entwicklung einer BONJ hängt also von verschiedenen Faktoren ab. Neben der Einnahme/Dauer/kumulativen Dosis der BP ist die Mundhygiene von entscheidender Bedeutung. Der Biofilm bei unzureichender Mundhygiene führt zu Parodontitiden, die wiederum auch spontan zu BONJ führen können, ohne dass ein zahnärztlicher Eingriff erfolgte. Eine regelmäßige Prophylaxe ist daher bei allen BP-Patienten dringend erforderlich. Co-Faktoren wie Rauchen, Alter, Geschlecht oder genetische Dispositionen scheinen allerdings keine Rolle zu spielen.

Während das als gering zu bezeichnende Risiko einer BONJ bei oraler Einnahme und niedriger Dosierung in der Literatur mit 0,0004–0,006 % angegeben wird, existiert eine neuere australische Studie, die ein Risiko von 4 % bei oraler BP-Therapie angibt. Allgemein erhöht sich das Risiko immer erheblich, wenn immunsuppressive Maßnahmen dazukommen. Diese Therapie kann (wie bei Knochenmetastasen), muss aber nicht im Zusammenhang mit der BP-Therapie stehen, sondern kann ebenso durch andere Erkrankungen erforderlich sein. Die erwähnte australische Studie scheint insbesondere ein solches risikobehaftetes Klientel betrachtet zu haben. Leider wurden darüber keine Aussagen gemacht. Jedoch zeigt dies auch, dass ganz offensichtlich bei multimorbiden Patienten auch bei geringer Dosierung und oraler Einnahme von mehr als zwei Jahren von einem zumindest erhöhten Risiko ausgegangen werden muss. Von einem hohen Risiko kann immer dann gesprochen werden, wenn Bisphosphonate über mehr als drei Jahre und einer begleitenden Kortison- oder Immuntherapie (bspw. bei COPD) oder i.v. (hier genügen schon zwei bis dreimalige Anwendungen) genommen wurden. Bei Knochenmetastasen haben wir immer eine palliative Situation. Natürlich sind Patienten mit bereits überstandener BONJ hoch risikobehaftet. Besonders gefährdet sind Patienten während und kurz nach der i.v. Therapie,

da die Toxizität der Bisphosphonate aufgrund der hohen Konzentration erhöht ist. Notwendige Maßnahmen sollten also kurz vor oder so lang wie möglich nach i.v. Therapie durchgeführt werden.

Therapiemaßnahmen

Die Inzidenz der Entwicklung einer BONJ bei i.v. BP-Therapie bei Knochenmetastasen wird mit 0,8% bis 12% angegeben, während bei oraler Therapie die Inzidenz um den Faktor 2.000 niedriger ist. Das BONJ-Register in der Chirurgie (Prof. Felsenberg) listete 2007 insgesamt vier Fälle mit Verdacht auf BONJ bei oraler Therapie auf.

Die Therapie bei Patienten, die mit BP behandelt werden, richtet sich entscheidend nach dem festgestellten Risikopotenzial. Während bei geringem Risiko zahnärztliche – und auch chirurgische – Therapien in den allermeisten Fällen ohne Probleme verlaufen, sollte dennoch auf eine gute Mundhygiene geachtet werden. Die Vermeidung von Druckstellen ist eine einfache Möglichkeit, Knochennekrosen vorzubeugen. Bei notwendigen chirurgischen Maßnahmen kann mit dem Internisten/Hausarzt ein sogenannter Drug Holiday für die Dauer von zwei bis drei Monaten vereinbart werden. Die Entscheidung darüber sollte immer gemeinsam getroffen werden, auf keinen Fall eine Unterbrechung ohne Rücksprache allein vom Zahnarzt. Es sollte alles versucht werden, ossäre Infektionen, wie apikale Parodontitiden und Fistulationen, konservativ zu behandeln. Besondere Bedeutung kommt hierbei der endodontischen Therapie zu. Eine optimale Bakterienreduktion ohne Verlagerung der Bakterien über den Apex hinaus stellt sich als primäres Ziel dar. Überfüllungen sind strikt zu vermeiden. Gegebenenfalls sollte auch bei einfachen Fällen eine Überweisung zum Spezialisten in Erwägung gezogen werden.

Bei erhöhtem Risikopotenzial ist sowohl der Mundhygiene, aber auch der prothetischen Prophylaxe mit Vermeidung von Druckstellen erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Chirurgische Maßnahmen sollten soweit als möglich vermieden werden. Unabdingbare Maßnahmen können zuvor als Probe-OP getestet werden, wobei die Heilungstendenz begutachtet werden kann, ohne größere Probleme hervorzurufen. Implantationen und offene PA-Behandlungen sollten quadrantenweise vorgenommen werden. Ansonsten gelten die gleichen Aussagen wie bei geringem Risiko. Bei endodontischen Maßnahmen ist darauf zu achten, dass die Kofferdamklammern den marginalen Knochen nicht verletzen. Ein Drug Holiday wird das Risiko minimieren.

Bei hohem Risiko müssen wir die akute Schmerztherapie und die Erhaltungstherapie unterscheiden. Die prophylaktischen Leistungen werden sich auf die Vermeidung von Druckstellen durch Prothesen, aber auch auf die penible nichtinvasive Plaquekontrolle beschränken. Im Gegensatz zu der Osteoradionekrose ist die Anfertigung von Röntgenkontrollaufnahmen ohne Probleme möglich. 3-D-Aufnahmen können das Ausmaß einer Schädigung genauer aufzeigen. Pulpitische Beschwerden, aber auch periapikale Abszesse und Fistelung stellen eine

klare Indikation für ein konservativ orthograd endodontisches Vorgehen dar. Die Vermeidung von periapikalen Bakteriämien hat oberste Priorität. Sollten Pulpitis oder Pulpanekrose oder bereits apikale Parodontitiden festgestellt werden, so ist die Überweisung zu einem Endodontiespezialisten sinnvoll. Die endodontische bakterielle Infektion muss bestmöglich eliminiert werden, ohne dabei Keime über den Apex hinaus zu transportieren. Auch bei vorhandener Fistulation oder Abszedierung ist eine konservative endodontische Behandlung, und hierbei sind Revisionen explizit eingeschlossen, einer chirurgischen Therapie vorzuziehen. Dabei erscheint es unerheblich, ob medikamentöse Einlagen oder eine vollständige Füllung inseriert werden. Es gelten die allgemeinen endodontischen Prinzipien, dass der dichte koronale Verschluss wichtiger als das Füllmaterial ist. Adhäsive Füllungen nach endodontischer Behandlung sind daher zu bevorzugen. Alle Maßnahmen sollten auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität des Patienten ausgerichtet sein. Die Therapie bei akuten Beschwerden mittels Antibiotikagabe (Amoxicillin und Clavulonsäure oder Clindamycin) und Analgetika sowie bei Bedarf Inzision und Drainage stellen Erstmaßnahmen dar. BP sind nierenschädigend. Eine operative Therapie, unterstützt durch konservative Maßnahmen wie lokale Wundpflege und Antiseptika, sollte unbedingt folgen. Die alleinige Antibiotikagabe wird als nicht Erfolg versprechend beschrieben. Die operative Therapie gehört in die Hände qualifizierter Einrichtungen wie Uni-Kliniken oder qualifizierter MKG-Ärzte in entsprechend ausgestatteten Krankenhäusern. Sie erfolgt gemeinhin in ITN, wofür eine stationäre Aufnahme dringend zu empfehlen ist. Die Prophylaxe, Nachsorge und Betreuung kann durchaus auch ambulant allgemein zahnärztlich erfolgen. Der Zahnarzt hat somit die Aufgabe der Erkennung und schnellen Überweisung in eine entsprechende Klinik. Ein Abwarten ist kontraproduktiv. An praktisch jeder Universitätsklinik gibt es eine Spezialabteilung BONJ. Bei vorhandenem abnehmbaren Zahnersatz sollte dem Patienten empfohlen werden, diesen nicht zu tragen, falls Druckstellen nicht gänzlich ausgeschlossen werden können.

Bei einem hohen Risiko sollten jegliche chirurgische Interventionen, insbesondere Implantationen vermieden werden. Konservierende Maßnahmen sind zu bevorzugen. Die Therapie einer bereits diagnostizierten BONJ gehört ausschließlich in die Hände spezieller Zentren, die sich zumindest in allen Universitätskliniken befinden. Die Nachsorge dieser Patienten kann in enger Absprache in der Allgemeinpraxis erfolgen. ■

ZWP online
Eine Literaturliste steht ab sofort unter www.zwp-online.info/fachgebiete/endodontologie zum Download bereit.

■ KONTAKT

Dr. Holger Dennhardt

Innere Münchener Straße 15

84036 Landshut

E-Mail: info@praxiszahnheilkunde.de

Web: www.praxiszahnheilkunde.de