

# Bisphosphonate - die (un-)erkannte Gefahr

**B**isphosphonate (BP) sind Diphosphat-Analoga, die, wie der Name schon sagt, über 2 Phosphonat-Gruppen verfügen. Sie ähneln chemisch dem Pyrophosphat, das beim Menschen die Knochenmineralisierung reguliert. Bisphosphonate besitzen eine P-C-P-Bindung im Zentrum und sind resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse.

Man unterscheidet die sogenannten Alkyl-BP (Clodronat, Etridronat) von den neueren Amino-BP (Ibandronat, Alendronat, Pamidronat, Zoledronat, Risedronat).

Die Resorptionsquote beträgt nach oraler Einnahme 1 - 10 % der eingenommenen Dosis. Davon werden 20 - 50 % im Knochen gespeichert. Die Halbwertszeit im Skelett beträgt vermutlich viele Jahre.

## Klinik

Die erste klinische Anwendung erfolgte 1969 bei einem Kind mit Myositis ossificans, dessen extraossäre Verkalkungen durch Etridronat erfolgreich behandelt werden konnten. Die heutigen modernen BP sind bis zu 100.000fach stärker. Sie sind von Nutzen bei der Therapie der Osteoporose, bei tumorbedingter Hypercalcämie, bei Knochenmetastasen und bei Morbus Paget. Bevorzugte Anwendung finden heute die Amino-BP, deren Wirkung auf einem Funktionsverlust (Apoptose) der Osteoklasten und auf einer Hemmung der Angiogenese mit Vitalitätsverlust des Knochenmarkes beruht. Die klinische Wirkung hält in Abhängigkeit von Therapiedauer und Präparat auch nach Abset-

zen des Medikamentes noch über Jahre im Knochen an. Das anvisierte Ziel dieser Therapie ist eine positive Bilanz im Knochenbau mit Verhinderung der tumorbedingten Hypercalcämie. Die Progredienz von Osteolysen soll gestoppt und der Knochenwiederaufbau gefördert werden.

## BP-Nebenwirkung

Im Jahr 2003 erschienen erste Fallberichte von Kiefernekrosen (Osteonecrosis of the jaw - ONJ) unter BP-Medikation (Carter und Goss, 2003; Marx 2003), die häufig nach zahnärztlichen und kieferchirurgischen Maßnahmen auftraten. Daraufhin stellte die Pharmaindustrie in einem „Letter to the editor“ den kausalen Zusammenhang zwischen BP-Therapie und Kiefernekrosen in Frage. Im Frühjahr 2004 berichteten Ruggiero et al. von 63 Patienten mit Kiefernekrosen bei BP-Langzeittherapie im Zeitraum 2001 - 2003 aus nur zwei amerikanischen Krankenhäusern. Patienten mit Kopf-Hals-Malignomen wurden nicht berücksichtigt. Übrig blieben 44 % Patienten mit multiplen Myelomen, 32 % Frauen mit Mammacarcinom, 5 % Männer mit Prostatacarcinom und 6 % Erkrankte mit anderen Tumoren. 13 % der Patienten litten ausschließlich an Osteoporose. Bei 38 % der Patienten war der Oberkiefer, bei 63 % der Unterkiefer und bei 23 % beide Kiefer betroffen.

Allen Patienten gemeinsam war eine vorausgegangene Keimkontamination des Kieferknochens durch dentogene Infektion oder oralchirurgische Maßnahmen. Im Jahr 2006



→ Abb. 1: OSTENEKROSE DES OBERKIEFERS



→ Abb. 2: OSTENEKROSE DES UNTERKIEFERS

berichteten Abu-Id et al. in einer Literaturübersicht von 422 betroffenen Patienten.

## Symptomatik

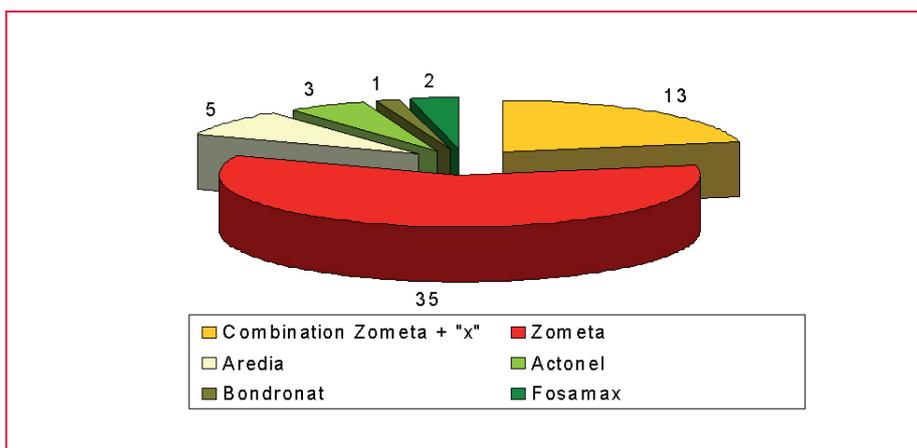
Leitsymptom ist der langfristig freiliegende Knochen ohne Tendenz zur Sekundärheilung (Abb. 1, 2, Quelle Prof. Dr. Karli Döring), gefolgt von eitriger Sekretion und extra-, intraoraler Fistelbildung sowie Mund-Antrum-Fistel und Vincent-Symptom (Hyp- oder Parästhesie). Häufig liegt ein Foetor ex ore vor.

Auslösende Faktoren sind in der Regel zahnärztlich/chirurgische Maßnahmen aber auch Prothesendruckstellen. Vom spontanen Auftreten der ONJ wird ebenfalls berichtet.

Abb. 3 zeigt die Häufigkeit der verwendeten Präparate eines Patientenkollektives mit BP-assoziiierter ONJ des Klinikums Chemnitz.

Die Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und Erstsymptomatik betrug in diesem Kollektiv bei Actonel im Mittel 48 Monate, bei Aredia 72 Monate und bei Zometa und Fosamax 24 Monate. Die häufigste Lokalisation war der Unterkiefer. Radiologisch können pathologische Veränderungen vollständig fehlen.

→ Abb. 3



Häufig ist der Befund der persistierenden Alveolen (Abb. 4) und der Parodontalspaltverbreiterung von Zähnen. Weitere diagnostische Möglichkeiten ergeben sich durch CT, MRT und Szintigraphie.

### Therapie

Die Therapie stützt sich auf die Behandlungsempfehlungen der DGZMK. Sie beinhaltet grundsätzlich für jeden Patienten die Erstellung eines individuellen Risikoprofils unter Berücksichtigung der Applikationsart, Dosis, Therapiedauer, BP-Typ und von Cofaktoren wie dentogene Infektionen, Weichteilknochenwunden, Strahlentherapie, systemische Chemotherapie, etc. Grundsätzlich anzustreben ist die Prophylaxe vor BP-Medikation. Dabei überweist der BP-verordnende Arzt den Patienten an einen mit der Thematik vertrauten ZA/Oral- oder MKG-Chirurgen zur Evaluation des individuellen Risikoprofils und Erstellung eines Sanierungsplanes auf Grundlage des klinischen und radiologischen Befundes.

Die Prävention und Früherkennung unter laufender BP-Therapie fordert einen langfristigen Recall, eine eingehende Sensibilisierung und Instruktion des Patienten über das ONJ-Risiko sowie eine konservative Sanierung von potentiell infektgefährdeten Veränderungen. Das beinhaltet eine vorsichtige Zahnreinigung und eine frühzeitige, exakte endodontische Therapie.

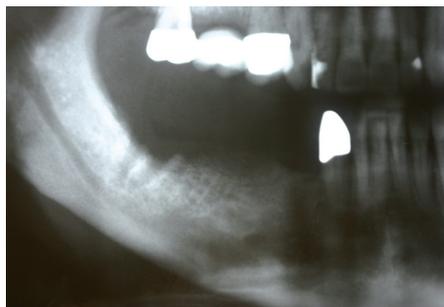
Ein notwendiger dentoalveolärer Eingriff sollte gekennzeichnet sein durch eine atraumatische OP-Technik mit plastischer Wunddeckung und Nahtentfernung nicht vor dem 10. postoperativen Tag. Sekundärheilungen müssen unbedingt vermieden werden. Begleitend ist eine systemische antiinfektive Prophylaxe bis zum Abschluss der primären Wundheilung erforderlich.

### ONJ-Therapie

Die Therapie der BP-assoziierten ONJ ist schwierig und die Prognose unsicher. Bei kleinen Befunden soll zuerst eine lokale Revision mit ggf. offener Nachbehandlung versucht werden.

Führt diese Maßnahme zum Misserfolg oder liegen große Befunde vor, so wird eine Knochenresektion in einer chirurgischen Einrichtung mit Möglichkeit zur ITN - und stationären Betreuung angeraten. Ziel ist die schonende und vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens mit Histologie und abschließender sicherer plastischer Deckung des Wundgebietes.

Postoperativ sollte das OP-Gebiet mechanisch geschont werden (Prothesenkarenz,



→ **Abb 4:** PATIENTIN W.R. 60 JAHRE - BONEFON/AREZIA; 9 MONATE NACH EXTRAKTION 47

Magensonde, etc.). Eine Evidenz für eine Unterbrechung der BP-Therapie gibt es z. Zt. nicht. Unverzichtbar erscheint die Abstimmung sämtlicher Behandlungsmaßnahmen mit dem behandelnden Onkologen.

Zusammengefasst ist die BP-assoziierte Osteonekrose der Kiefer eine Erkrankung, deren Ätiologie, Verlauf und Therapie wissenschaftlich noch nicht ausreichend erforscht ist. Das Erkrankungsrisiko ist vielen Patienten, Ärzten und Zahnärzten noch unbekannt.

Von den sechs am häufigsten in einer Paderborner Innenstadt-Apotheke verkauften BP-Präparaten weist nur eines (Aredia) im Beipackzettel einen Hinweis auf die Gefahr der Kiefernekrose und Wundheilungsstörung nach Zahnextraktion auf. Dringlichstes Ziel ist dementsprechend die umfassende Aufklärung aller Beteiligten, um im Voraus sämtliche Möglichkeiten zu ergreifen, die einen Eintritt der Erkrankung vermeiden helfen. ◆

DR. ULRICH GOOS