



## Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 38

# Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie

KNUT A. GRÖTZ, INGO J. DIEL

Ein altbekanntes Medikament präsentiert neue Nebenwirkungen: Bisphosphonate (BP) werden seit über 20 Jahren erfolgreich in der Therapie von Störungen des Knochenstoffwechsels eingesetzt, 2003 erschienen die ersten Fallberichte von Kiefernekrosen unter BP-Langzeittherapie. Der genaue Entstehungsmechanismus dieser Kiefernekrosen und die pathogenetische Bedeutung der BP sind bislang noch unklar. Jeder, der BP verordnet oder appliziert, sollte sich dieser Nebenwirkung bewusst sein. Da manifeste Kiefernekrosen schwierig zu therapieren sind, muss eine gezielte interdisziplinäre Prophylaxe gefordert werden.

**D**ie bereits in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erstmals synthetisierten Bisphosphonate (BP) werden seit über 20 Jahren erfolgreich bei Osteoporose und anderen Knochen- und Kalziumstoffwechselstörungen eingesetzt. Rasch progrediente Erkrankungsverläufe beim multiplen Myelom oder bei ossärer Metastasierung gynäkologischer, urologischer und anderer Tumoren können zuverlässig behandelt werden.

Chemisch ähneln die BP dem Pyrophosphat, das u.a. als endogener Regulator der Knochenmineralisation Bedeutung hat. Im Gegensatz zu dessen P-O-P-Bindung weisen alle BP eine gegenüber enzymatischer Spaltung sehr stabile und gegenüber saurer Hydrolyse resistente P-C-P-Bindung im Zentrum der Strukturformel auf.

Aufgrund der Struktur unterscheidet man Aminobisphosphonate (z.B. Ibandronat, Alendronat, Pamidronat, Zoledronat, Risedronat) und Alkylbisphosphonate (z.B. Clodronat, Etidronat) mit unterschiedlicher molekularer Wirkungsweise. Die Alkyl-BP werden intrazellulär zu toxischen ATP-Analoga verstoffwechselt und beeinflussen damit den Zell-Metabolismus bis hin zur Apoptose

der Osteoklasten. Die Wirkungsweise der Amino-BP scheint vielfältiger, komplexer und mehr dosisabhängig zu sein. Neben der über die Enzym-Hemmung im Mevalonatstoffwechsel induzierten Apoptose der Osteoklasten sind bei niedriger Konzentration Hemmungen der Proliferation, Differenzierung, Migration und Zytoplasmaverschmelzungen von Osteoklastenvorstufen nachgewiesen. Im Unterschied dazu wirken die BP ohne Aminogruppe nur auf reife Osteoklasten (Rogers et al. 2000).

Durch die Hemmung der Osteoklasten-Tätigkeit resultiert eine insgesamt positive Bilanz im Knochenumbau („bone-remodeling“), so dass die Progre-

dienz von Osteolysen gestoppt und der Knochenwiederaufbau gefördert werden kann.

BP werden intravenös oder oral verabreicht. Das Nebenwirkungsprofil wird seit Jahren als günstig beurteilt. Orale BP können zu Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie und Diarrhoe führen. Parenterale BP können, meist nur nach der ersten Verabreichung, eine Akute-Phase-Reaktion (Fieber, Leukozytose, grippeähnliche Symptome) auslösen. Nephrotoxische Nebenwirkungen (Kreatinin-Anstieg, Nierenversagen, Exitus) werden ebenfalls bei intravenösen BP beschrieben, insbesondere bei zu kurzen Infusionszeiten oder -intervallen. Weitere bereits länger bekannte Nebenwirkungen (okuläre Störungen, Asthmaanfälle, Geschmacksänderungen) spielen aufgrund der geringen Inzidenz klinisch kaum eine Rolle.

### Kiefer-Osteonekrosen

In der zweiten Jahreshälfte 2003 erschienen die ersten Fallberichte von Kiefernekrosen unter einer BP-Langzeittherapie (Carter und Gross 2003, Marx 2003, Migaliorati 2003).

Das klinische Erscheinungsbild der 36 von Marx beschriebenen Fälle (Marx 2003) ähnelt mit den Charakteristika langfristig freiliegender Kieferknochen ohne spontane Sekundärheilungstendenz und Therapieresistenz gegenüber etablierten chirurgischen und medikamentösen Behandlungskonzepten beunruhigend den geläufigen Manifestationen einer



**Abb. 1:** Intraorale Fotodokumentation einer Kiefernekrose (freiliegender, nicht vaskularisierter, avitaler Knochen) im rechten Unterkiefer zum Vestibulum hin bei BP-Langzeittherapie (Zoledronat) und niedrig dosierter, kleinvolumiger Bestrahlung (20 Gy) einer Mamma-Ca-Metastase im rechten aufsteigenden Unterkiefer-Ast.



**Abb. 2:** Röntgenbild (Panoramaaufnahme der Kiefer) bei Erstvorstellung August 2003. Osteolyse in der Regio des entfernten Zahnes 47. Dentogen-entzündliche Osteolysen an den Wurzeln der Zähne 26, 27 (linker Oberkiefer), 37 (linker Unterkiefer) und dem der Kiefernekrose benachbarten 46 (rechter Unterkiefer).



**Abb. 3:** Röntgenbild (Panoramaaufnahme der Kiefer) nach Revision der Kiefernekrose und Sanierung der dentogenen Entzündungsherde unter Intubationsnarkose mit systemischer antiinfektiver Therapie (Amoxicillin und Clavulansäure) und primär-plastischer Deckung des Kieferkammes.



**Abb. 4:** Röntgenbild (Panoramaaufnahme der Kiefer) 14 Monate nach der Operation und engmaschiger Nachbehandlung. Vollständige knöcherne Konsolidierung im linken Ober- und Unterkiefer; fehlende knöcherne Durchbauung im Areal der Kiefernekrose 047 und der Alveole des entfernten Zahnes 46 (rechter Unterkiefer).

infizierten Osteoradionekrose (Grötz 2001a, 2001b), wenn auch die Foudroyanz des Erkrankungsverlaufs weniger ausgeprägt erscheint.

Bei den ersten publizierten Falldarstellungen wurden ausschließlich Patienten mit Amino-BP-Langzeittherapie (Pamidronat, Zoledronat, Alendronat) genannt. Ein überwiegender Teil der Patienten litt an einer onkologischen Erkrankung und in einem Großteil der Fälle waren chirurgische Maßnahmen der Manifestation der Kiefernekrose vorausgegangen. Vor diesem Hintergrund nahm die pharmazeutische Industrie in einem „Letter to the editor“ Stellung (Tarrasof und Csermak 2003) und stellte den kausalen Zusammenhang zwischen BP und Kiefernekrosen in Frage.

Eine retrospektive Übersichtsarbeit (Ruggiero et al. 2004) berichtete im Frühjahr 2004 von Kiefernekrosen bei 63 Patienten unter BP-Langzeittherapie dar. Erstaunlicherweise rekrutierte sich das Kollektiv aus einem Beobachtungszeitraum von nur 34 Monaten (Februar 2001 bis November 2003) und aus nur zwei Krankenhäusern (Long Island Jewish Medical Center und University of Maryland). Patienten mit primären Kopf-Hals-Malignomen, Zustand nach Kopf-Hals-Bestrahlung und dem Nachweis von Kiefermetastasen wurden nicht berücksichtigt, so dass wichtige, potenzielle kausale Kofaktoren einer Kiefernekrose ausgeschlossen waren.

Unter diesen strengen Einschlusskriterien fanden sich 44% Patienten mit

multiplen Myelom, 32% Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom sowie Erkrankte mit Prostatakarzinom (5%) und anderen Tumoren (6%). Beunruhigenderweise litten 13% der betroffenen Patienten an keiner onkologischen Erkrankung, sondern erhielten BPs wegen einer Osteoporose. Alle Patienten hatten ein Amino-BP erhalten (Pamidronat, Zoledronat bei TU-Patienten, Alendronat, Risedronat bei Osteoporose).

Bei allen Patienten war eine Keimkontamination des Knochens (dentogene Infektionen) oder eine kieferbezügliche Weichteilknochenwunde (Zahnextaktionen, Kieferoperationen) der Manifestation der Kiefernekrose vorausgegangen.

### Hypothesen zur Entstehung der Kiefernekrosen

Der Entstehungsmechanismus dieser Kiefernekrose und die pathogenetische Bedeutung der BP sind unklar. Von allen Autoren werden Erklärungsansätze, mehr oder weniger spekulativ, angeboten. Folgende ätiologische interessante Fakten stehen im Raum:

► BP entfalten ihre Wirkung nicht selektiv an den Osteoklasten, sondern auch an anderen Zellen und auch an den Osteoblasten. Lediglich die ausgeprägtere Senkung der Osteoklasten-Aktivität gegenüber der der Osteoblasten resultiert in einer positiven Gewebebilanz. Damit geht aber unweigerlich ein Herunterregulieren des „bone-modeling“ insgesamt einher, so dass die

kontinuierliche ossäre Reparatoren vermindert ist. Mikrofrakturen und andere Läsionen können so als loci minores resistentiae entstehen.

► Den BP wird potenziell eine antiangiogenetische Wirkung zugeschrieben. Diesem Effekt muss in der negativen Gewebebilanz, die sich in der ausbleibenden Heilung nach chirurgischen Maßnahmen präsentiert, eine hohe Bedeutung beigemessen werden, da eine ausbleibende oder verminderte Neoangiogenese, die ordnungsgemäße Neubildung der Mikroarchitektur mittels Osteone verhindert. Die pathogenetische Bedeutung findet sich bereits in den wichtigen Publikationen zum sogenannten 3-H-Gewebe (Hypoxie, Hypozellularität, Hypovaskularität) bei der Osteoradionekrose (Marx 1983a, 1983b).

► Bislang ungeklärt ist die Wirkung der BP auf die Osteozyten und deren synzytialen Zellverband. Durch eine Störung der interzellulären Kommunikation, ähnlich der early-lesions, wie sie im Rahmen einer Strahlentherapie vermutet wird (Al-Nawas et al. 2004), kann es über weite Strecken des makroskopisch intakten Knochens zu einem latenten Schaden kommen, der auf eine weitere Läsion hin die Einleitung reparativer Vorgänge verhindert oder verzögert.

► Bislang ist als Manifestationsort nur der Kieferknochen beschrieben. Hierfür können folgende Faktoren kausal bedeutsam sein:

- Der Kieferknochen ist, wie auch die Schädelkalotte, desmalen Ursprungs und entsteht durch direkte Ossifikation (direkte Umwandlung von Vorläuferzellen zu Osteoblasten) und nicht durch enchondrale Ossifikation, wie das übrige Skelett.
- Der Kiefer ist die einzige Stelle im Körper, in der mit hoher Inzidenz Keimkollonisierungen, auch ohne Epitheldeckendefekt durch dentogene Infektionen (periapikal, marginal), stattfinden können.
- Der Kiefer ist die klassische Stelle des Körpers, an dem aufgrund der normalerweise extrem guten Abwehrlage der Mundhöhle (männigfaltige antiinfektive Wirkungen des Speichels), üblicherweise Weichteil-Knochen-Wunden (z.B. nach Zahnextraktionen) einer Sekundärheilung überlassen werden. Bei kompromittiertem Kieferknochen kann dieses Vorgehen fatale Folgen haben.
- Am Kiefer können sich versteckte Epitheldeckendefekte, z.B. durch Prothesendruckulzera, scharfe Knochenkanten etc., herausbilden. Hierdurch besteht ein Risiko der Keimkollonisierung, das ggf. fälschlicherweise als „spontane aseptische“ Kiefernekrose fehlinterpretiert wird.

Auch wenn die Pathogenese bislang noch nicht geklärt ist, so gibt es doch zahlreiche Hinweise darauf, dass die Kiefernekrose nach BP-Langzeittherapie, ähnlich der Osteoradionekrose, ein multifaktorielles Geschehen ist. Das Zusammentreffen von BP-Langzeittherapie und

- ▶ enossaler Infektion / Keimbesiedlung (dentogene periradikuläre oder marginale Infektionen) und/oder
- ▶ Weichteil-Knochen-Wunden (Extraktionen, chir. Eingriffe, Druckstellen, Mikrotrauma) und/oder
- ▶ Kopf-Hals-Strahlentherapie und/oder
- ▶ Osseodestruktion durch enossale Metastasen im Kiefer und/oder
- ▶ systemische Chemotherapie und/oder
- ▶ Immuntherapie und/oder
- ▶ Kortison-Langzeittherapie muss als Risiko-Konstellation unterschiedlicher Ausprägung für eine Kiefernekrose angesehen werden.

### Klinisches Erscheinungsbild

Die beschriebene Symptomatik ähnelt beunruhigend der Manifestation einer Osteoradionekrose (Grötz 2001a, 2001b). Auch hier ist der langfristig freiliegende Knochen ohne Tendenz zur Sekundärheilung das Leitsymptom. Schmerzen können zunächst ausbleiben und treten offensichtlich dann regelmäßig hinzu, wenn sich eine akute Infektion oder eine akute Exazerbation einer chronischen Entzündung einstellt.

Begleitende Symptome betreffen die anatomische Nachbarschaft mit z.B. Sensibilitätsstörungen im Ausbreitungsgebiet des dritten Trigeminusastes (N. alveolaris inferior), der durch seinen enossalen Verlauf (Can. mandibularis) per continuitatem von Infektionen leicht erreicht werden kann.

Die weiteren Weichgewebs-Symptome, wie Mukositis, Mukosaschwellungen, Abszedierungen etc., unterscheiden sich offensichtlich nicht relevant von dentogenen und Kieferentzündungen anderer Genese.

### Behandlungsempfehlungen

Alle Behandlungsempfehlungen, die zum jetzigen Zeitpunkt an die Hand gegeben werden können, basieren auf einer nur sehr begrenzten Datenlage. Isofern müssen diese Empfehlungen dem Kenntniszugewinn angepasst und aktualisiert werden.

### Prophylaxe vor Bisphosphonat-Langzeittherapie:

Solange die Pathogenese nicht weiter geklärt ist, sollten alle Patienten, bei denen eine BP-Langzeittherapie vorgesehen ist, vorher bezüglich enoraler Entzündungsauslöser untersucht und saniert werden. Grundsätzlich sollte dies folgendes Vorgehen umfassen: Der behandelnde Arzt (Onkologe) veranlasst die Vorstellung des Patienten bei einem Zahnarzt mit entsprechendem Tätigkeitsschwerpunkt oder einem Mund-Kiefer-Gesichts-(MKG)-Chirurgen. Dieser evaluiert das individuelle Risikoprofil unter Berücksichtigung evtl. allgemeiner Kofaktoren (Chemotherapie Radiatio, Kortisontherapie etc.) und legt einen prätherapeutischen Sanierungsplan fest:

- ▶ Evaluation des individuellen Risikoprofils

- ▶ Beratung und Aufklärung über das Risiko der Kiefernekrose
- ▶ Sanierung aller potenzieller Infektionsherde (nach weniger strengen Kriterien, wie eine Sanierung vor Kopf-Hals-Radiatio [Grötz 2002, 2003])
- ▶ Sanierung scharfer Knochenkanten
- ▶ Sanierung der erhaltungswürdigen Zähne und Intensivierung konventioneller Mundhygienemaßnahmen
- ▶ Überprüfung des tegumental getragenen Zahnersatzes auf das Risiko von Druckstellen
- ▶ Einbinden in ein kontinuierliches Recall.

### Prävention unter laufender Bisphosphonat-Therapie:

Patienten mit einer BP-Langzeittherapie sollten sich nach der initialen, prätherapeutischen Sanierung möglicher Infektionsherde der Mundhöhle regelmäßig alle sechs Monate bei ihrem Hauszahnarzt vorstellen. Bei allen Behandlungen sollte den konservativen Therapieansätzen gegenüber operativen Maßnahmen der Vorzug gegeben werden.

Wenn aber chirurgische Eingriffe indiziert sind, sollten diese nicht verzögert werden und unter den gleichen Kautelen erfolgen, wie nach einer Kopf-Hals-Be-strahlung.

Folgende Empfehlungen können hierzu gegeben werden:

- ▶ langfristiges Fortführen des Recalls
- ▶ Eingehende Instruktion und Sensibilisierung der Patienten, so dass entsprechende Symptome zeitnah einer gezielten Diagnostik und Therapie zugeführt werden
- ▶ Konservative Sanierung von Infektionsherden:
  - avitale Zähne – frühzeitige, hochwertige endodontische Behandlung
  - Parodontopathien – konservative Therapie inklusive PZR (regelmäßige professionelle Zahnreinigung im Recall)
- ▶ Falls Operationen erforderlich: Eingriffe grundsätzlich durch einen MKG-Chirurgen oder Zahnarzt mit entsprechendem Tätigkeitsschwerpunkt unter folgenden Kautelen:
  - möglichst atraumatische Operationstechnik
  - keine Sekundärheilungen, wie bei dentoalveolären Eingriffen sonst

häufig üblich (Zahnextraktionen!!), sondern plastische Deckung der Kieferkammwunde anstreben

- ggf. epiperiostal plastische Deckung zur Vermeidung einer weitergehenden Minderung der periostalen Nutrition des Kieferknochens (Wagner et al. 1986)
- systemische antiinfektive Therapie bis zum Abschluss der primären Wundheilung (Nahtentfernung).

### Therapie der manifesten Osteonekrose:

Die manifeste Kiefernekrose ist sehr schwierig zu therapieren. Da sie auf lokale Revisionen und medikamentöse Behandlung kaum mit Sekundärheilung anspricht, kann eine Kieferteilresektion erforderlich werden. Auch wenn diese Maßnahme dann zur klinischen Ausheilung der Kiefernekrose führt, so sind die Folgerungen für die Kaufunktion, ggf. auch für die Sprech- und Schluckfunktion, ausgesprochen ungünstig. Folgende Empfehlungen können gegeben werden:

- ▶ Therapie durch chirurgische Einrichtung mit der Möglichkeit zur Behandlung unter Allgemeinnarkose, stationärer Betreuung und parenteraler, antiinfektiver Therapie, wobei die jeweilige Therapieindikation vom Behandler abgewogen wird
- ▶ schonende Entfernung nekrotischen, freiliegenden Knochens und obligatorisch histologische Aufarbeitung des Materials (auch Ausschluss einer Metastase oder eines Rezidivs im Rahmen einer onkologischen Therapie)
- ▶ sichere plastische Deckung unter zwangloser Mobilisierung ausreichender Weichgewebe oder – falls erforderlich – Lappenplastiken
- ▶ Mechanische Schonung des Operationsgebietes, insbesondere bezüglich der Nahrungspassage (nasogastrale Ernährungssonde, PEG)

### Ausblick

Zum aktuellen Zeitpunkt sind drei Anliegen besonders relevant:

- ▶ Die Tatsache, dass ein lange Zeit eingeführtes und augenscheinlich bezüglich seines Nebenwirkungsprofils bekanntes Medikament eine neue unerwünschte Wirkung präsentiert, muss in das Bewusstsein aller gehoben werden, die

BP verordnen bzw. applizieren (Diel 2004).

- ▶ Da es sich um eine Therapiefolge handelt, die sich an einem anderen Organ(system) manifestiert, als dem primären Therapieort, muss die interdisziplinäre Kommunikation und die gemeinsame Betreuung betroffener Patienten gefördert werden. Ziel muss dabei die Etablierung einer langfristigen, peritherapeutischen Betreuung sein. Hierzu soll auch diese Publikation einen Beitrag leisten.
- ▶ Weitere Ursachenforschung ist dringend geboten, um die genaue Pathogenese aufzudecken. Einen hierfür wichtigen Beitrag können Fallsammlungen manifesten Kiefernekrosen unter einer BP-Langzeittherapie in einem Register sein, wie sie aktuell Fachgesellschafts-übergreifend initiiert werden (Felsenberg 2005).

### Literatur

1. Al-Nawas B et al. Early cellular Alteration in Bone after Radiation Therapy and its Relation to Osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1045.
2. Carter GD, Gross AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003; 48: 268.
3. Diel IJ. Kieferknochenosteonekrose – Nebenwirkung unter Bisphosphonattherapie. In *Fo Onkologie* 2004; 7: 328–30.
4. Felsenberg D. Osteonekrosen des Kiefers und Bisphosphonat-Langzeittherapie – Einrichtung eines Zentralregisters. *DGZMK.de* 2005; 1: 14–5.
5. Grötz KA et al. Ätiologie der infizierten Osteoradionekrose des Kiefer-Gesichts-Bereiches: Einfluss der periradiotherapeutischen Betreuung. *Dtsch Zahnärztl Z* 2001a; 56: 43–6.
6. Grötz KA. Prophylaxe und Therapie der Folgen therapeutischer Tumor-Bestrahlung im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich. *Quintessenz Berlin* 2001b.
7. Grötz KA. Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung (Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK und DEGRO). *Dtsch Zahnärztl Z* 2002; 57: 509–11 u. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 275–8.
8. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983b; 41: 351–7.
9. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 1983a; 41: 283–8.
10. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–7.
11. Migaliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 22: 4253–4.

12. Ruggiero SL et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–34.
13. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: Risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238–9.
14. Wagner W et al. Der bestrahlte Patient als Risikopatient bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1986; 41: 440–3.

### Autoren:

Priv.-Doz. Dr. Dr. K.A. Grötz, Wiesbaden  
Prof. Dr. I.J. Diel, Mannheim

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. Knut A. Grötz  
MKG-Chirurgie der HSK Dr. Horst Schmidt  
Klinik Wiesbaden  
Burgstr. 2–4, 65183 Wiesbaden  
E-Mail: groetz@emailone.de

Empfehlungen des Arbeitskreises Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) zum Behandlungsmanagement.  
[www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de)

### Termine zum Thema Supportivtherapie

**17.–19.03.05**  
in Ft. Lauderdale, Florida/USA

**Palliative Medicine 2005**  
[www.clevelandclinicmeded.com](http://www.clevelandclinicmeded.com)

**14.–17.05.05**  
in Orlando, Florida/USA

**ASCO Annual Meeting**  
[www.asco.org](http://www.asco.org)

**30.06.–02.07.05**  
in Genf, Schweiz

**MASCC/ISOO**  
**17th International Symposium**  
[www.mascc.org](http://www.mascc.org)

**29.09.–01.10.05**  
in Genf, Schweiz  
**6th Meeting of SIOG**  
[www.cancerworld.org](http://www.cancerworld.org)

**30.10.–03.11.05**  
in Paris, Frankreich

**ECCO 13 –**  
**The European Cancer Conference (ESTRO 24)**  
[www.fecsc.be](http://www.fecsc.be)