

Bisphosphonat-assozierte Osteonekrose der Maxilla

Ein Fallbericht mit Literaturübersicht

Michael M. Bornstein¹, Kaspar Oberli¹, Edouard Stauffer²,
Daniel Buser¹

¹ Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie,
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern

² Institut für Pathologie, Universität Bern

Schlüsselwörter: Bisphosphonate, Osteonekrose,
Kieferknochen, Osteoporose, Therapie

Korrespondenzadresse:
Dr. Michael M. Bornstein, OA
Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie
Zahnmedizinische Kliniken der Universität Bern
Freiburgstrasse 7, 3010 Bern
Tel. 031 632 25 82, Fax 031 632 98 84
E-Mail: michael.bornstein@zmk.unibe.ch

In den letzten Jahren sind in der Literatur immer mehr Berichte über Nekrosen des Kieferknochens im Zusammenhang mit intravenös verabreichten Bisphosphonaten bei Malignom-bedingten Osteolysen (zum Beispiel Knochenmetastasen bei Mamma- oder Prostatakarzinom sowie hämatologische Neoplasien) veröffentlicht worden. Auch bei oral eingenommenen Bisphosphonaten zur Therapie/Prävention von Knochenfrakturen bei bekannter Osteoporose ist in letzter Zeit über Osteonekrosen der Mandibula und/oder Maxilla berichtet worden. Therapeutisch haben sich diese Osteonekrosen des Kieferknochens als chirurgisch schwer beeinflussbar erwiesen, oft kommt es zu Rezidiven oder gar zur Progression der Erkrankung. Anhand eines Fallberichtes einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose der Maxilla bei einer Osteoporosepatientin soll die aktuelle Literatur zur Thematik aufgezeigt und diskutiert werden. Darüber hinaus soll auch auf offene Fragen sowie potentielle Probleme für den zahnmedizinischen Praxisalltag eingegangen werden.

(Texte français voir page 1043)

Einleitung

Bisphosphonate wurden vor über 40 Jahren als Analoga natürlich vorkommender anorganischer Pyrophosphate beschrieben (Bisphosphonate = Polyphosphate; P-C-P-Bindung anstelle der P-O-P-Bindung). Es konnte gezeigt werden, dass sie die Knochenresorption inhibieren und einen bedeutenden Effekt auf den Kalziumstoffwechsel ausüben (ROGERS et al. 1997). Die Knochenresorption wird vor allem durch eine direkte Einwirkung auf die Osteoklasten gehemmt: So wird die Rekrutierung der Osteoklasten und deren resorptive Aktivität auf der Knochenoberfläche inhibiert, zudem wird auch deren Lebensdauer insgesamt verkürzt (RODAN & FLEISCH 1996). Als klinische Einsatzgebiete haben sich bei den Bisphosphonaten Malignom-bedingte Osteolysen (Knochenmetastasen bei Mamma- oder Prostatakarzinom, hämatologische Neoplasien etc.), Hyperkalzämien besonders bei

Hyperparathyroidismus, der Morbus Paget und die Behandlung der Osteoporose bewährt (HUBNER & HOUSTON 2005, MILLER 2005). Dabei wird primär die bei diesen Erkrankungen typische Osteoklasten-gesteuerte Knochenresorption unterdrückt.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen oder auch mit einem multiplen Myelom kommt es über eine erhöhte Osteoklastenaktivität zur fortlaufenden Knochendestruktion. Typische Folgeerscheinungen betroffener Patienten sind Schmerzen, pathologische Frakturen, Spinalkanalkompressionen und eine Hyperkalzämie (HORTOBAGYI et al. 1998). Die klassischen Symptome eines solchen Hyperkalzämiesyndroms reichen von Benommenheit und Lethargie über Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen bis hin zu Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen (WENZEL et al. 2004).

Die Osteoporose hat sich in den letzten Jahren, bedingt durch demografische Faktoren, zu einem bedeutenden weltweiten Gesundheitsproblem entwickelt (MATHOO et al. 2004). Bei der

Osteoporose (speziell der postmenopausalen Form) haben sich besonders zwei Bisphosphonattypen bewährt (MATHOO et al. 2004, DELMAS 2005): Alendronsäure/Alendronat (Fosamax; Merck Sharp & Dohme-Chibert AG, Glattbrugg, Schweiz) und Risedronsäure/Risedronat (Actonel; Aventis Pharma AG, Zürich, Schweiz). Bei beiden wird das Risiko einer pathologischen Fraktur (Wirbelsäule, Hüfte etc.), abhängig vom Patientenprofil, um etwa 20–50% gesenkt. Als neuerer Wirkstoff ist zudem Ibandronsäure/Ibandronat (Bonviva; F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Schweiz) kommerziell erhältlich. Bisphosphonate wirken in der Osteoporosetherapie über eine Verringerung des Knochenumsatzes und somit auch des Knochenverlustes sowie über eine Erhöhung der Knochenmineralisation (FLEISCH 2000). Noch immer sind aber einige Fragen offen: So ist die optimale Dauer einer Bisphosphonattherapie noch nicht geklärt und auch der genaue Mechanismus, über den die Bisphosphonate zur Stärkung der Knochen beitragen, ist nicht im Detail bekannt. Im vorliegenden Fallbericht soll über eine Bisphosphonat-assoziierte beziehungsweise -induzierte Osteonekrose in der Maxilla bei einer 82-jährigen Patientin mit bekannter Osteoporose berichtet werden. Klinisches, radiologisches sowie histopathologisches Erscheinungsbild und die Therapie dieser neueren Problematik sollen beschrieben und anhand der vorliegenden Literatur diskutiert werden.

Fallbericht

Die Patientin, eine 82-jährige Frau, wurde der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie der Universität Bern durch den sie im Altersheim betreuenden Privatzahnarzt zugewiesen. Dem Pflegepersonal des Altersheims war aufgefallen, dass die etwa 20 Jahre alte Oberkiefer-Totalprothese der Patientin einen zunehmend schlechten Halt aufwies. Die dadurch eingeschränkte Fähigkeit zur Nahrungsaufnahme hatte bei der Patientin zu Gewichtsverlust und damit einhergehender Reduktion des Allgemeinzustandes geführt. Dem Privatzahnarzt fiel darüber hinaus ein etwa 4 cm langer, beweglicher Knochensequester im Oberkiefer rechts in der Prämolaren-/Molarenregion auf. Dieser Sequester hatte zu einer Inkongruenz zwischen Prothesenlager und Prothesenbasis geführt. Darauf entschied der Privatzahnarzt, die Patientin an unsere Klinik zu überweisen.

Die Medikamentenliste der Patientin umfasst insgesamt acht verschiedene Präparate zur pharmakologischen Therapie diver-

ser Altersbeschwerden (Tab. I). Darunter seit Mai 2004 das Bisphosphonat Actonel (Aventis Pharma AG, Zürich, Schweiz) in einer Dosierung von 35 mg pro Woche (oral, als Tabletten) zur Vorbeugung von Knochenfrakturen bei einer Osteoporose.

Anlässlich der Erstuntersuchung an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie zeigte sich eine geistig frische, aber körperlich reduzierte Patientin. Es fiel eine deutlich seitwärts gekrümmte Haltung auf, die Patientin war auf eine Gehhilfe angewiesen. Der Hausarzt bestätigte eine Wirbelsäulendeformation (Quasi-Exartikulation zwischen dem vierten und fünften Lendenwirbelkörper). Im Oberkiefer war die Patientin durch eine Totalprothese mit Metallverstärkung über dem Gaumen versorgt. Die Prothese wies keinen retentiven Halt auf und wurde von der Patientin lediglich mit Zungen- und Wangenmuskulatur mehr schlecht als recht stabilisiert. Im Unterkiefer zeigte sich beidseits eine verkürzte Zahnreihe, zudem waren sämtliche Unterkieferzähne überkront. Am Oberkieferalveolarfortsatz regio 14–16 imponierte ein etwa 4 cm langer Knochensequester, der sich unter leichten Schmerzen bewegen liess (Abb. 1). Im Oberkiefer fanden sich darüber hinaus drei Wurzelreste (Zähne 24 und 27), die ebenfalls leicht mobil waren.



Abb. 1 Am Oberkieferalveolarfortsatz des ersten Quadranten imponierte ein etwa 4 cm langer Knochensequester, der leicht mobil war.

Fig. 1 Cet impressionnant séquestre osseux d'environ 4 cm de longueur, légèrement mobile, était situé dans le premier quadrant de la crête alvéolaire.

Tab. I Liste der durch die Patientin eingenommenen Medikamente

Wirkstoff	Präparat (Hersteller)	Indikation	Dosierung
Risedronat (Na)	Actonel (Aventis Pharma AG, Zürich, Schweiz)	Osteoporose	35 mg Tabl., einmal pro Woche
Kalzium, Vitamin C und Ergocalciferol	Calcium D Sauter (Labatec-Pharma SA, Meyrin, Schweiz)	Osteoporose	2 × täglich ein Dragée zu 500 mg
Nicorandil	Dancor 10 (Merck AG, Dietikon, Schweiz)	Angina pectoris	Eine halbe 10 mg Tabl. pro Tag
Atenolol	Tenormin submite (AstraZeneca, Zug, Schweiz)	Hypertonie	2 × täglich eine Tabl. zu 25 mg
Torasemid	Torem (Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz)	Hypertonie	2 × täglich eine Tabl. zu 10 mg
Pantoprazol (Na)	Pantozol 40 (Altana Pharma AG, Kreuzlingen, Schweiz)	Refluxösophagitis	Eine Tabl. zu 40 mg pro Tag
Ibuprofen	Irfen (Mepha Pharma AG, Aesch, Schweiz)	Chronische Rückenschmerzen	Eine Retardtabl. zu 800 mg täglich
Latanoprost	Xalatan Augentropfen (Altana Pharma AG, Kreuzlingen, Schweiz)	Glaukom	Ein Tropfen täglich beidseits



Abb. 2 Im Orthopantomogramm lässt sich der Knochensequester nur schwer erkennen. Im zweiten Quadranten finden sich drei Wurzelreste.

Fig. 2 Le séquestre osseux est difficilement visible sur l'orthopantomogramme. Trois fragments radiculaires résiduels sont visibles dans le deuxième quadrant.

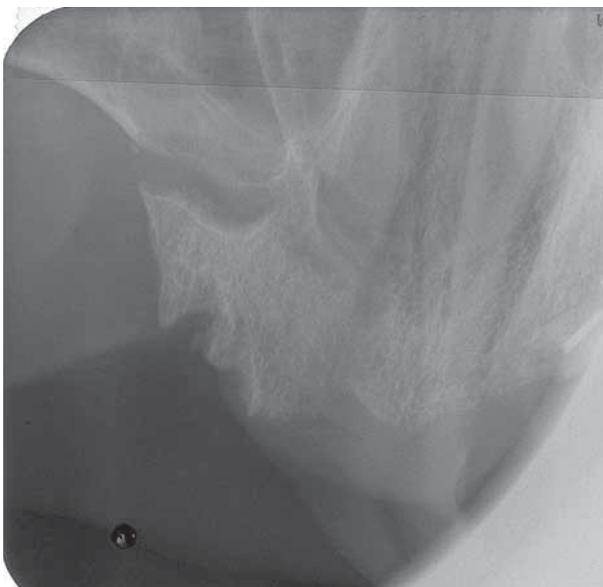


Abb. 3 Im Oberkiefer-Aufbissröntgenbild lässt sich der Sequester gut erkennen, die Abgrenzung zur Kieferhöhle ist unklar.

Fig. 3 Le séquestre osseux est bien visible sur le cliché occlusal du maxillaire supérieur; la délimitation par rapport au sinus maxillaire n'est pas claire.

Das Orthopantomogramm zeigte den Sequester nur undeutlich (Abb. 2). Bei 24 liess sich zudem apikal eine ca. drei Millimeter lange, radioopake Struktur (Verdacht auf überfülltes Wurzelfüllmaterial) erkennen. Im Unterkieferalveolarfortsatz rechts fanden sich drei radioopake, runde Gebilde regio 36 bis 38. Das Aufbissröntgenbild des Oberkiefers zeigte deutlich den Knochensequester. Zudem war zum Sinus maxillaris rechts nur eine fragile, hauchdünne knöcherne Begrenzung zu erkennen (Abb. 3). Eine Woche nach der initialen Untersuchung wurde der Knochensequester in Lokalanästhesie (4 ml Ubistesin DS 4%, 3M ESPE AG, Seefeld, Deutschland) unter perioperativer Antibiose (Dalacin C, Pfizer AG, Zürich, Schweiz; 3-mal täglich 300 mg für eine Woche) sowie Chlorhexidinspülung (Hibitane 0,1%, SSL Healthcare AG, Reinach, Schweiz; 2-mal täglich eine Minute) entfernt. Der Eingriff gestaltete sich unblutig; der Sequester liess sich komplikationslos mit der Luerzange entfernen. Es blieb eine epithelialisierte Bucht regio 14–16 zurück. Die Sondierung mit der Knopfsonde zeigte klinisch keinen exponierten Knochen und

keine Perforation zur Kieferhöhle. Das entnommene Knochenstück wurde zur histopathologischen Begutachtung an das Institut für Pathologie der Universität Bern gesandt. Im selben Eingriff wurden die drei Wurzelreste aus dem Oberkiefer links entfernt. Zur Analgesie wurde postoperativ Paracetamol (Dafalgan 500, UPSAMEDICA GmbH, Baar, Schweiz) verordnet. Dazu wurde die Patientin über das Schmeuz-/Niesverhalten instruiert (Vermeidung von Überdruck in Nasen- und Kieferhöhlen während drei Wochen). Zur Inhalation wurde Kamillin-Medipharma-Konzentrat (Iromedica AG, St. Gallen, Schweiz) abgegeben und die Mundspülung mit Hibitane sollte für eine Woche fortgeführt werden. Darüber hinaus wurde in der ersten postoperativen Woche eine Prothesenkarenz und weiche Kost verordnet.

Die histopathologische Untersuchung ergab ein vollständig nekrotisches Knochenstück ohne sichtbare vitale Osteozyten (Abb. 4, 5). In den Haver'schen Kanälen fehlten endotheliale beziehungsweise sichtbare Gefässanteile. Es imponierte im ganzen Knochensequester, besonders auch oberflächlich, eine deutlich ausgeprägte mikrobielle Besiedelung. Das mikrobiologische Spektrum reichte dabei von teils in aktinomyzesähnlichen Haufen angeordneten Gram-positiven und Gram-negativen Kokken und Stäbchen bis hin zu einigen Pilzelementen (Abb. 6, 7).

Bei der ersten Nachkontrolle eine Woche post operationem bemerkte die Patientin, dass ihr bei der Mundspülung immer etwas Flüssigkeit aus der Nase und den Rachen hinunterlaufe. Klinisch zeigte sich in der Region des vormaligen Sequesters eine kleine, etwa 3 bis 4 mm messende, runde Öffnung (Abb. 8). Der Verdacht auf eine Mund-Antrum-Verbindung wurde durch Sondierung mit der Knopfsonde bestätigt. Im Oberkiefer links regio 24 und 27 zeigte sich eine unauffällige Wundheilung.

Parallel zur Therapie an der Klinik für Oralchirurgie und Stomatologie wurde die Patientin zur Neuanfertigung der Totalprothese im Oberkiefer an die Klinik für Zahnärztliche Prothetik der Zahnmedizinischen Kliniken zugewiesen. Gemeinsam wurde besprochen, zunächst die prothetische Situation zu verbessern und die Mund-Antrum-Verbindung in einem zweiten oralchirurgischen Eingriff nach Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt zu verschliessen. Der Hausarzt setzte nach diesbezüglicher

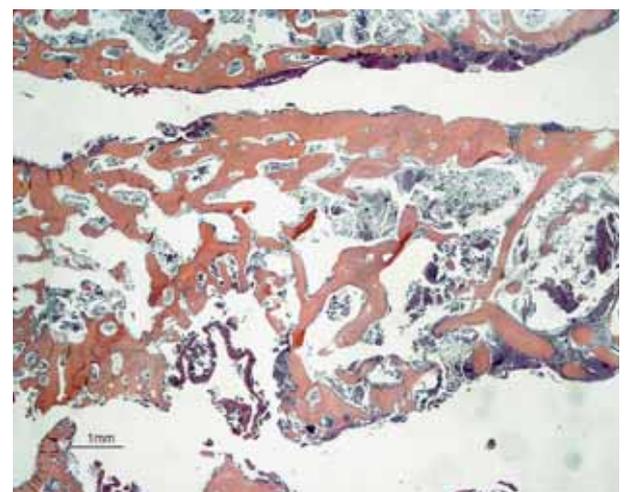


Abb. 4 Im histopathologischen Präparat zeigt sich in der Übersicht ein devitales Knochenstück (HE-/Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig. 4 A faible grossissement, la préparation histopathologique montre un fragment osseux dévitalisé (Coloration HE/hématoxyline-éosine).

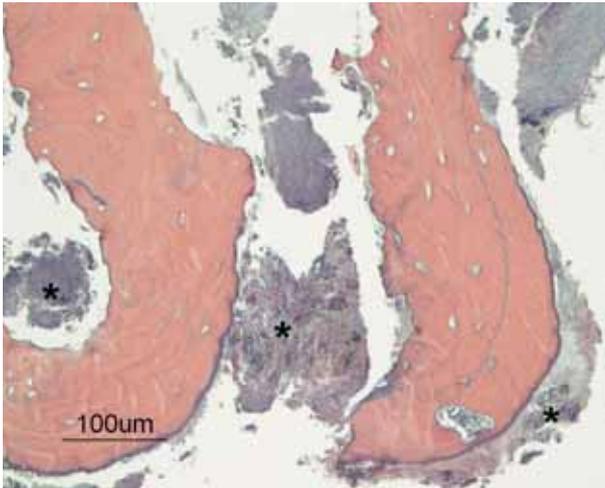


Abb.5 In der Vergrößerung wird deutlich, dass im Knochen keine Osteozyten (mehr) eingemauert sind, zudem imponiert eine mikrobielle Besiedelung (*), (HE-/Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Fig.5 A plus fort grossissement, on voit que le tissu osseux n'héberge plus d'ostéocytes; de plus, la colonisation microbienne est importante (Coloration HE/hématoxyline-éosine).

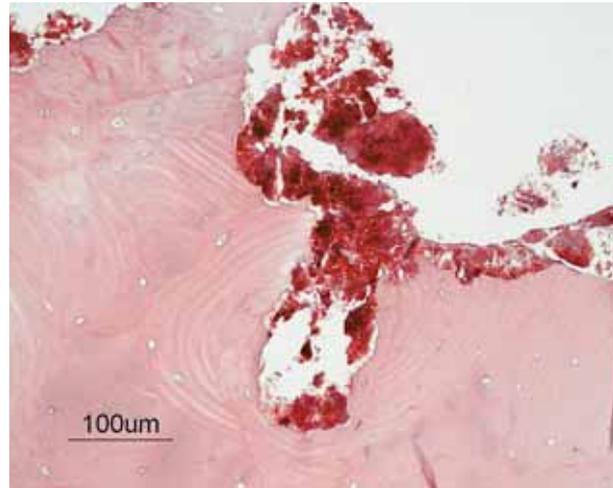


Abb.7 Auch Pilzanteile sind mit einer Spezialfärbung in Knochenlakunen zu erkennen (PAS-Färbung/Perjodsäure-Schiff-Reaktion). Osteozyten und Knochengefässe fehlen völlig.

Fig.7 Des champignons sont également visibles en coloration spéciale dans les lacunes osseuses (Coloration PAS/Periodic Acid Schiff). Absence totale d'ostéocytes et de vaisseaux sanguins.

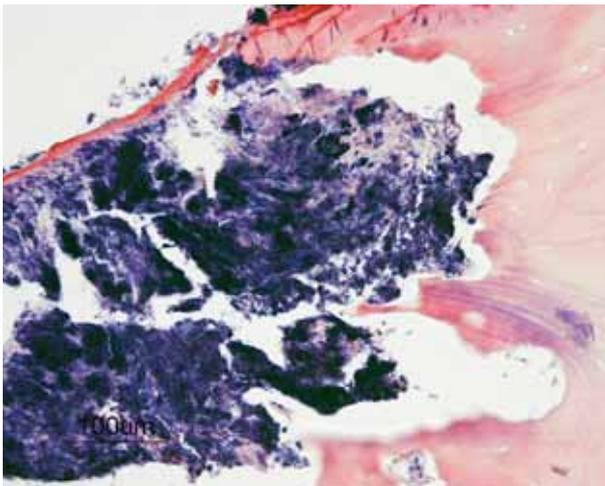


Abb.6 In der Gramfärbung zeigen sich besonders die zu Haufen angeordneten Kokken und Stäbchen, welche in den Knochenfreiräumen dominieren.

Fig.6 La coloration de Gram met particulièrement en évidence des amas de coques et de bâtonnets prédominant au niveau des espaces intertrabéculaires.



Abb.8 Anlässlich der postoperativen Kontrolle ist eine Mund-Antrum-Verbindung an der Stelle des ehemaligen Knochensequesters sichtbar.

Fig.8 Après ablation du séquestre osseux, le contrôle postopératoire met en évidence une fistule oro-antrale à ce niveau.

Information die Osteoporoseprophylaxe mit dem Bisphosphonat Actonel (Aventis Pharma AG, Zürich, Schweiz) aus.

Anlässlich der folgenden Kontrolltermine zeigte sich eine deutliche Verkleinerung der Fistelöffnung regio 15. Allerdings beklagte sich die Patientin immer noch darüber, dass ihr bei der Mundspülung Flüssigkeit aus der Nase laufe. Daher wurde gut vier Monate nach der Knochensequesterentfernung die persistierende Mund-Antrum-Verbindung in Lokalanästhesie plastisch verschlossen. Unter Aufklappung wurde die Fistel exzidiert und die knöcherne Begrenzung der Verbindung zur Kieferhöhle dargestellt (Abb. 9). Diese wurde mit einer doppellagigen Bio-Gide-Membran (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) und Fibrinkleber (Tissucl Duo S, Baxter Schweiz AG, Volketswil,

Schweiz) bedeckt und der Mukoperiostlappen dicht mit Matratzen- und Einzelknopfnähten verschlossen (Abb. 10). Die postoperative Medikation entsprach derjenigen des Ersteingriffes. Die Wundheilung gestaltete sich bisher problemlos. Knapp fünf Monate nach der Operation ist keine Kommunikation zwischen Kiefer- und Mundhöhle nachweisbar.

Diskussion

Erstmalig wurde über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Bisphosphonatentherapie und einer in der Folge auftretenden Osteonekrose – wobei ausschliesslich der Kieferknochen befallen zu sein scheint – im Jahre 2003 berichtet (MARX 2003a). In dieser Arbeit wurden 36 Fälle einer Osteonekrose in der Mandibula (29 Patienten/80,5%), der Maxilla (5/14%) oder beiden Kiefern gleichzeitig (2/5,5%) beschrieben. Alle diese Patienten durchliefen eine Therapie mit intravenös verabreichten Bisphosphonaten, entweder mit Pamidronsäure/Pamidronat (Aredia; in



Abb. 9 Nach der Aufklappung lässt sich die Kommunikation zur Kieferhöhlenschleimhaut deutlich erkennen.

Fig. 9 Après ouverture d'un volet, la communication avec la muqueuse du sinus est bien visible.

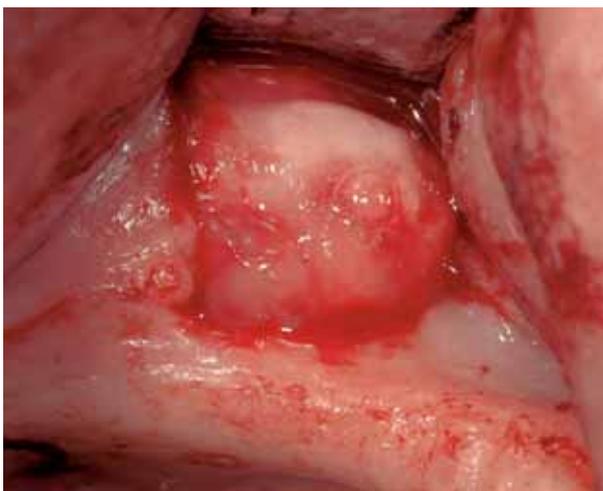


Abb. 10 Die Verbindung zur Kieferhöhle wird mit einer doppellagigen Kollagenmembran und Fibrinkleber abgedeckt.

Fig. 10 La communication avec la cavité sinusienne a été obturée par une membrane Bio-Gide® bicouche avec de la colle de fibrine.

der Schweiz vertrieben durch die Novartis Pharma AG, Bern) oder Zoledronsäure/Zoledronat (Zometa; Novartis Pharma AG, Bern). Bei 18 Patienten war die Indikation zur Bisphosphonatengabe eine Hyperkalzämie als Folge eines multiplen Myeloms, bei 17 Patienten eine Hyperkalzämie wegen Knochenmetastasen bei einem Mammakarzinom und bei einem Patienten eine Osteoporose. Keiner dieser 36 Patienten wies ausserhalb des Kieferbereiches frei liegenden, nekrotischen Knochen auf, auch konnte ein solches vorhergehendes Ereignis anamnestisch nicht eruiert werden. Der Autor erklärte sich dieses Phänomen, das heisst den ausschliesslichen Befall der Kiefer, durch die Zähne, genauer durch die Tatsache, dass der Kieferknochen über die Zähne beziehungsweise das Parodont mit der Mundhöhle (also dem externen Milieu) kommuniziert und parodontale Infektionen, dentogene Abszesse

oder auch Wurzelkanalbehandlungen zur Infektion des Kieferknochens und einem erhöhten Knochenumsatz führen. Diese Theorie wurde dadurch untermauert, dass bei 28 Patienten (77%) die Osteonekrose mit einer vorhergehenden Zahnextraktion in Zusammenhang gebracht werden konnte. Nur bei acht Patienten war die Knochennekrose des Kiefers spontan aufgetreten.

Im gleichen Jahr wurde in einem Brief an den Herausgeber des *Journal of Clinical Oncology* (MIGLIORATI 2003) über fünf Patienten berichtet, bei denen es unter Bisphosphonattherapie (Pamidronsäure oder Zoledronsäure) zu intraoralen Nekrosen des Kieferknochens gekommen war. Pathogenetisch schrieben Marx und Migliorati (MARX 2003a und b, MIGLIORATI 2003) diese Osteonekrose einer Inhibition der endothelialen Zellen zu. Dadurch könnte die intraossäre Angiogenese gestört werden, was dann zu einer avaskulären Nekrose des betroffenen Kieferknochens führt. Der so geschädigte Knochen ist dann nicht mehr fähig auf Infekte oder (chirurgische) Traumata zu reagieren, es kommt zur klinisch manifesten Osteonekrose. Die Reduktion der endothelialen Zellproliferation und die Stimulierung von Apoptosereaktionen durch Bisphosphonate wurden in experimentellen Arbeiten nachgewiesen (FOURNIER et al. 2002, WOOD et al. 2002). In den Jahren 2004 und 2005 häuften sich die Berichte in der Literatur über Osteonekrosen der Kieferknochen unter Bisphosphonattherapie. In einer retrospektiven Untersuchung (Februar 2001 bis November 2003) wurden 63 Patienten mit Bisphosphonat-induzierten Osteonekrosen des Kieferknochens identifiziert (RUGGIERO et al. 2004). Bei 24 Patienten war die Maxilla, bei 40 die Mandibula und bei 15 Patienten waren gar alle vier Quadranten betroffen. Die Bisphosphonattherapie wurde bei sieben Patienten aufgrund einer Osteoporose durchgeführt, bei den übrigen Patienten wurde sie wegen ossären Komplikationen bei malignen Prozessen (Mamma-, Prostata-, Lungenkarzinom, multiples Myelom, Leukämie etc.) eingesetzt. Bei 57 Patienten wurde Pamidronsäure (Aredia) oder Zoledronsäure (Zometa) intravenös in monatlichen Intervallen verabreicht, bei sechs Patienten mit bekannter Osteoporose wurde Alendronsäure (Fosamax) oder Risedronsäure (Actonel) peroral eingenommen. In dieser Arbeit konnte die von Marx (MARX 2003a) vorgeschlagene Theorie der Zahnpathologien als Auslöser und allfälliger Grund für die Prävalenz der Osteonekrosen im Kieferbereich unter Bisphosphonattherapie bestätigt werden: Bei 54 Patienten (86%) konnte die Osteonekrose mit einer vorhergehenden Zahnextraktion oder einem anderweitigen zahnärztlich-chirurgischen Eingriff in Zusammenhang gebracht werden. Auch eine aktuelle Fallserie berichtete bei allen neun untersuchten Patienten über vorgängige Extraktionen parodontal geschädigter Zähne (FICARRA et al. 2005). In einem anderen Fallbericht wurde gar über einen möglichen Zusammenhang zwischen endodontischen Therapien und dem Beginn einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose berichtet (SARATHY et al. 2005).

In einer anderen Arbeit wurde über vier Fälle mit Nekrosen des Kieferknochens berichtet, ohne dass bei diesen Patienten ein vorhergehender dento-alveolärer Eingriff stattgefunden hatte (MERIGO et al. 2005). Alle vier Patienten hatten eine intravenöse Therapie mit Bisphosphonaten bei bekannten Knochenmetastasen (drei Patienten) und einem multiplen Myelom. Eine weitere Fallserie berichtete über 17 Patienten, die entweder Pamidronsäure oder Zoledronsäure zur Therapie von Knochenmetastasen beziehungsweise Alendronsäure bei bekannter Osteoporose nahmen (MIGLIORATI et al. 2005a). Ähnliche Daten lieferte eine retrospektive Untersuchung der Patientendaten (September 2003 bis Dezember 2004) mit bisher ungeklärter Osteonekrose des Kieferbereiches des Washington Medical Centers (Washington,

USA), bei denen elf Patienten mit Bisphosphonat-induzierter Kiefernekrose identifiziert wurden (MELO & OBEID 2005). In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 2006 wurden 23 Patienten mit Bisphosphonat-bedingten Kieferknochennekrosen diagnostiziert (FARRUGIA et al. 2006). Alle wurden mit Zoledronsäure, Pamidronsäure oder Alendronsäure (bei fünf Patienten mit Osteoporose oder Morbus Paget) therapiert.

Klinisch imponiert die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose charakteristischerweise durch freiliegenden gelblich-weissen Knochen in der Maxilla und/oder Mandibula. Auf eine Sondierung des exponierten Knochens kommt es nicht zu einer Blutung, und der Patient verspürt im Allgemeinen auch keinerlei Schmerzen (MIGLIORATI et al. 2005a). Sekundär kann es aber bei grossflächigeren denudierten Knochenarealen zur Infektion mit nachfolgender Entzündung, Eiterbildung und Schmerzentwicklung kommen (MARX 2003b). Bei bezahnten Patienten scheint die Osteonekrose mitunter zu Beginn einer Parodontitis marginalis zu gleichen, wobei es nach der Extraktion zu Wundheilungsstörungen mit fortschreitender Knochenexposition kommt. Bei zahnlosen Patienten sind häufig krestale Alveolarfortsatzanteile im Ober- und/oder Unterkiefer betroffen, die dem direkten Kaudruck der Totalprothesen ausgesetzt sind. Diese beschriebenen klinischen Merkmale bestätigen sich auch beim vorliegenden Fallbericht, in welchem nicht der Sequester in der Maxilla selber schmerzhaft war, sondern die aus der Mobilität des betroffenen nekrotischen Knochenareales bedingte Inkongruenz zwischen Prothese und Maxilla Beschwerden, vor allem bei der Nahrungsaufnahme, bereitete.

Die so genannte Osteoradionekrose als schwere Komplikation nach Strahlentherapie im Kiefer-Gesichts-Bereich hat klinisch einige Ähnlichkeiten zur Bisphosphonat-induzierten Kieferknochennekrose. Bei beiden Erkrankungsformen liegt der Kieferknochen ohne entsprechende Symptomatik teils grossflächig frei, zudem scheinen oft vorhergehende dento-alveoläre Eingriffe Auslöser für die Entstehung dieser Prozesse zu sein. Pathogenetisch gibt es nach dem derzeitigen Wissensstand auch einige Gemeinsamkeiten: Bei der Osteoradionekrose kommt es als Folge der Strahlentherapie zu einer radiogenen Gefässschädigung, die über Endarteriitis, Hyalinisierung und Thrombosierung zur Gefässfibrose führt (MARX 1983, WANGERIN et al. 1986). Kommt es demnach während und nach der Strahlentherapie zu einer Infektion durch eine lokale Eintrittspforte über operative Eingriffe, Extraktionen (FILIPPI 1994), apikale und marginale Parodontitiden oder Prothesendruckstellen (FILIPPI 1993), kann dies zu nicht heilenden Wunden führen. Die Infektion greift auf den vorgeschädigten Knochen über und kann sich dort ungehindert ausbreiten (BORNSTEIN et al. 2001a und b). Ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Erkrankungen liegt aber in dem Verhältnis des Befalls der Mandibula beziehungsweise Maxilla. Die Mandibula ist bei der Osteoradionekrose im Gegensatz zur Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose deutlich häufiger betroffen als die Maxilla (REUTHER et al. 2003). In einer Übersichtsarbeit (PERRIER & MOELLER 1994) betrug das Verhältnis der Häufigkeit einer Osteoradionekrose zwischen Mandibula und Maxilla 24:1, was an den fehlenden Kollateralgefässen, der dichteren Knochenstruktur und der daraus resultierenden schlechteren Vaskularisierung des Unterkiefers zu liegen scheint. Bei der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose kann die Maxilla bei bis zu 48% der Fälle betroffen sein (FARRUGIA et al. 2006).

Eine effektive Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose der Kieferknochen ist bisher nicht bekannt. In den Fallserien wird immer wieder über Rezidive und Therapie-resistente Knochenareale berichtet, wobei das Therapiespektrum von konser-

vativen Massnahmen wie langdauernder Antibiotikagabe, regelmässiger Desinfektion der betroffenen Knochenareale oder Débridement der nekrotischen Oberfläche (FICARRA et al. 2005, SCHIRMER et al. 2005, VANUCCHI et al. 2005) bis hin zu radikalchirurgischen Eingriffen wie Kasten- oder Kontinuitätsresektionen reicht (RUGGIERO et al. 2004, ABU-ID et al. 2006). Auch der Einsatz und Erfolg der hyperbaren Sauerstofftherapie (allein/in Kombination mit anderen konservativen Therapiemethoden oder adjuvant zu chirurgischen Eingriffen) ist in diesem Zusammenhang nicht geklärt (MIGLIORATI et al. 2005b). Im hier vorgestellten Fallbericht kam es nach Sequestrotomie im Oberkiefer zunächst auch zu einer Wundheilungsstörung mit Bildung einer orotranchalen Fistel. Diese konnte aber in einem Zweiteingriff plastisch verschlossen werden. Ob das Absetzen des Bisphosphonates nach der ersten Operation hier zum Erfolg des Zweiteingriffes beitrug, kann nicht eindeutig beantwortet werden. In der Literatur wird der Einfluss des Sistierens intravenöser und auch oraler Bisphosphonatgaben auf die Therapieresultate bei manifester Osteonekrose als eher fraglich und ungewiss beschrieben (MIGLIORATI et al. 2005b). Ein Grund dafür könnte die lange Halbwertszeit (Jahre!) der Bisphosphonate im menschlichen Körper darstellen. Auf der Basis der ungewissen Resultate der konservativen und/oder chirurgischen Behandlung von Osteonekrosen wird von verschiedener Seite empfohlen, generell vor Beginn einer Bisphosphonatentherapie eine Zahnsanierung im Sinne einer Fokussanierung und auch danach regelmässige dentale und stomatologische Kontrollen durchzuführen, um etwaige Knochennekrosen frühzeitig zu erkennen (MIGLIORATI et al. 2005b, ABU-ID et al. 2006).

Die Osteoporose ist eine Knochenkrankung, die durch eine Verminderung des Knochengewebes bei erhaltener Knochenstruktur und damit einhergehendem erhöhtem Risiko von pathologischen Frakturen charakterisiert wird (FLEISCH 2000). Allein in den Vereinigten Staaten von Amerika sind mehr als zehn Millionen Personen über dem 50. Lebensjahr von einer Osteoporose betroffen, über 33 Millionen haben eine Osteopenie und gehören somit in die Risikogruppe potenzieller Osteoporotiker mit den entsprechenden Komplikationen (GASS & DAWSON-HUGHES 2006). In der Therapie der Osteoporose werden Bisphosphonate, zusätzlich zu Kalzium- und Vitamin D-Präparaten, zur Verminderung des Frakturrisikos verschrieben. Drei verschiedene Bisphosphonattypen werden dabei typischerweise empfohlen: Alendronsäure (in der Schweiz als Präparat zugelassen: Fosamax, Tabletten zu 10 und 70 mg; Dosierung eine Wochentablette zu 70 mg oder eine Tablette zu 10 mg täglich), Risedronsäure (Actonel, Tabletten zu 5 und 35 mg; Dosierung eine Wochentablette zu 35 mg oder eine Tablette zu 5 mg täglich) und Ibandronsäure (Bonviva, Tabletten zu 150 mg; Dosierung eine Tablette zu 150 mg monatlich/am selben Datum jeden Monats). Im hier beschriebenen Fall nahm die Patienten seit etwa eineinhalb Jahren eine Wochentablette Actonel (35 mg) bei bekannter Osteoporose ein. Interessanterweise wurden die Osteonekrosen des Kieferknochens zunächst im Zusammenhang mit intravenös verabreichten Bisphosphonaten bei der Therapie Malignombedingter Osteolysen beschrieben (MARX 2003a und b, MELO & OBEID 2005, MERIGO et al. 2005). Da bei diesen Patienten neben einer Bisphosphonatentherapie auch zytostatische Chemotherapie, Glukokortikoidgaben und auch tumorbedingte Anämien beziehungsweise Immunsuppressionen die Regel sind, wurde die Monokausalität der Bisphosphonate bei Osteonekrosen der Kiefer mitunter in Frage gestellt (RUGGIERO et al. 2004, SCHIRMER et al. 2005, ABU-ID et al. 2006). Immer mehr häufen sich aber Berichte über Kieferknochennekrosen bei chronischer ora-

ler Bisphosphonatengabe, speziell bei der Osteoporose, aber auch bei Morbus Paget und anderen Osteopathien (RUGGIERO et al. 2004, MIGLIORATI et al. 2005a, FARRUGIA et al. 2006). Bedenkt man nun, dass die Alendronsäure das wohl am meisten verschriebene Bisphosphonat und auch eines der verbreitetsten Medikamente weltweit ist (HELLSTEIN & MAREK 2005), könnte sich in Zukunft aus dieser Tatsache ein Problem von noch unklaren Ausmassen für das Gesundheitswesen im Allgemeinen und auch die Zahnmedizin im Speziellen ergeben.

Der Zusammenhang zwischen einer medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten und dem Auftreten von Kieferknochennekrosen in der Mandibula und Maxilla, oft ausgelöst durch zahnärztlich-chirurgische Eingriffe, lässt sich anhand der Fülle neuer Literatur aus den letzten drei Jahren nicht mehr von der Hand weisen. Da die Therapie einmal aufgetretener Osteonekrosen langwierig, invasiv und mit einer fraglichen Erfolgsaussicht versehen ist, muss die Prävention verbessert werden. Hierzu könnte eine Einteilung der Patienten unter Bisphosphonatherapie in zwei Risikogruppen hilfreich sein (ABU-ID et al. 2006):

- Hochrisikopatienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie und zusätzlicher Chemo-, Strahlen- oder Kortikosteroidtherapie
 - Niedrigrisikopatienten mit oraler Bisphosphonatherapie ohne begleitende Chemo-, Strahlen- oder Kortikosteroidtherapie
- Besonders bei der ersten Gruppe sollte eine Zahnsanierung vor Therapiebeginn erfolgen, was eine Abstimmung zwischen Zahnärzten und behandelnden Onkologen nötig macht, wie dies bereits aus der Fokussuche und -sanierung vor geplanter Radio-/Chemotherapie im Kopf-Hals-Bereich oder potenziellen Transplantationspatienten bekannt und etabliert ist.

Bei der zweiten Patientengruppe mit oraler Bisphosphonatherapie ergeben sich für zukünftige zahnärztliche Therapien und Eingriffe einige ungelöste Fragen. Bisher galt nämlich beispielsweise eine Osteoporose nicht als Kontraindikation zur Implantattherapie (BAXTER & FATTORE 1993, DAO et al. 1993, BUSER et al. 2000). In Zukunft sollte eine Osteoporose, die medikamentös mit Bisphosphonaten zur Frakturprophylaxe behandelt wird, bei geplanter Implantattherapie eher als Risikofaktor gelten. Da es aber über Misserfolge und Komplikationen bei implantologischer Sanierung in diesem Zusammenhang noch kaum Daten gibt (STARCK & EPKER 1995), sollten prospektive kontrollierte Studien zu diesem Themenkreis begonnen werden. Auch in der Parodontologie gilt es, vor einem in der Forschung viel diskutierten Therapieansatz zu warnen, dem Einsatz von Bisphosphonaten zur Prävention und Therapie eines fortschreitenden Knochenverlustes bei aktiver Parodontitis (TENENBAUM et al. 2002, REDDY et al. 2003, PALOMO et al. 2006). Solange die Mechanismen und Zusammenhänge des Einsatzes von Bisphosphonaten und der Kieferknochennekrose nicht besser verstanden sind und auch erfolgreiche Therapieansätze bei manifester Osteonekrose fehlen, sollte auf einen klinischen Bisphosphonateneinsatz zur parodontalen Therapie verzichtet werden. In der dentalen Traumatologie wurde wiederholt über antiresorptive Eigenschaften von Bisphosphonaten bei der Therapie avulsierter Zähne berichtet (LEVIN et al. 2001, LUTOSA-PEREIRA et al. 2006). Auch hier gilt, wie für die Parodontologie, dass unter dem derzeitigen Wissensstand von einem klinischen Einsatz der Bisphosphonate abgesehen werden sollte.

Abstract

BORNSTEIN M M, OBERLI K, STAUFFER E, BUSER D: **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla. A case report with**

review of the current literature (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 116: 1035–1042 (2006)

In recent years, a growing number of reports in the literature have linked osteonecrosis of the jaw bones with intravenously administered bisphosphonates prescribed for the treatment of hypercalcemia of malignancy due to bone lesions of multiple myeloma or bone metastases in patients with breast or prostate cancer. Furthermore, an association between chronic oral bisphosphonate use in patients with osteoporosis or Paget's disease, and bone necrosis in the mandible or maxilla has been demonstrated in numerous case reports and case series in the last couple of years. Therapeutically, osteonecrosis of the jaws seems to be difficult to treat surgically, often resulting in a recurring or even progressing lesion. In the present case report of a bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla in a patient with osteoporosis, the current literature will be discussed, and open research questions and potential problems for our daily dental practice routine will be addressed.

Verdankung

Die Autoren danken Frau Dr. Gerda Kessler-Liechti, Oberassistentin der Klinik für Zahnärztliche Prothetik an der Universität Bern, für ihre Unterstützung bei der Therapie der hier vorgestellten Patientin.

Literatur

- ABU-ID M H, AÇIL Y, GOTTSCHALK J, KREUSCH T: Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers. Mund Kiefer Gesichtschir 10: 73–81 (2006)
- BAXTER J C, FATTORE L: Osteoporosis and osseointegration of implants. J Prosthodont 2: 120–125 (1993)
- BORNSTEIN M, FILIPPI A, BUSER D: Früh- und Spätfolgen im intraoralen Bereich nach Strahlentherapie. Schweiz Monatsschr Zahnmed 111: 61–73 (2001)
- BORNSTEIN M, BUSER D, FILIPPI A: Konzepte zur Prophylaxe und Therapie strahlungsbedingter Nebenwirkungen. Schweiz Monatsschr Zahnmed 111: 962–977 (2001)
- BUSER D, VON ARX T, TEN BRUGGENKATE C M, WEINGART D: Basic surgical principles with ITI implants. Clin Oral Impl Res 11 (Suppl.): 59–68 (2000)
- DAO T T, ANDERSON J D, ZARB G A: Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? Int J Oral Maxillofac Impl 8: 137–144 (1993)
- DELMAS P D: The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 17: 462–466 (2005)
- FARRUGIA M C, SUMMERLIN D J, KROWIAK E, HUNTLEY T, FREEMAN S, BORROWDALE R, TOMICH C: Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. Laryngoscope 116: 115–120 (2006)
- FICARRA G, BENINATI F, RUBINO I, VANNUCCHI A, LONGO G, TONELLI P, PINI PRATO G: Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 32: 1123–1128 (2005)
- FILIPPI A: Osteoradionekrose des Kieferknochens durch Prothesendruckstellen. Quintessenz 44: 963–967 (1993)
- FILIPPI A: Komplikationen nach Zahntfernung im bestrahlten Kieferknochen. Quintessenz 45: 1199–1206 (1994)
- FLEISCH H: Osteoporosis. In: Fleisch H: Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. Academic Press, San Diego, pp 123–159 (2000)

- FOURNIER P, BOISSIER S, FILLEUR S, GUGLIELMI J, CABON F, COLOMBEL M, CLÉZARDIN P: Bisphosphonates inhibit angiogenesis *in vitro* and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62: 6538–6544 (2002)
- GASS M, DAWSON-HUGHES B: Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med* 119: 3S–11S (2006)
- HELLSTEIN J W, MAREK C L: Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63: 682–689 (2005)
- HORTOBAGYI G N, THERIAULT R L, LIPTON A, PORTER L, BLAYNEY D, SINOFF C, WHEELER H, SIMEONE J F, SEAMAN J J, KNIGHT R D, HEFFERNAN M, MELLARS K, REITSMA D J: Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 16: 2038–2044 (1998)
- HUBNER R A, HOUSTON S J: Bisphosphonates' use in metastatic bone disease. *Hosp Med* 66: 414–419 (2005)
- LEVIN L, BRYSON E C, CAPLAN D, TROPE M: Effect of topical alendronate on root resorption of dried replanted dog teeth. *Dent Traumatol* 17: 120–126 (2001)
- LUTOSA-PEREIRA A, GARCIA R B, DE MORAES I G, BERNARDINELLI N, BRAMANTE C M, BOTOLUZZI E A: Evaluation of the topical effect of alendronate on the root surface of extracted and replanted teeth. Microscopic analysis on rats' teeth. *Dent Traumatol* 22: 30–35 (2006)
- MARX R E: Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 41: 283–288 (1983)
- MARX R E: Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61: 1115–1118 (2003a)
- MARX R E, STERN D: Oral and Maxillofacial Pathology. A rationale for diagnosis and treatment. Quintessence Publishing Co, Inc, Chicago, pp 36–38 (2003b)
- MATHOO J M, CRANNEY A, PAPAIOANNOU A, ADACHI J D: Rational use of oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2: 17–23 (2004)
- MERIGO E, MANFREDI M, MELETI M, CORRADI D, VESCOVI P: Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 34: 613–617 (2005)
- MELO M D, OBEID G: Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. Strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 136: 1675–1681 (2005)
- MIGLIORATI C A: Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 21: 4253–4254 (2003)
- MIGLIORATI C A, SCHUBERT M M, PETERSON D E, SENEDA L M: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104: 83–93 (2005a)
- MIGLIORATI C A, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN P L, SIEGEL M A, WOO S B: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 136: 1658–1668 (2005b)
- MILLER P D: Optimizing the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: the emerging role of intermittent therapy. *Clin Therapeutics* 27: 361–376 (2005)
- PERRIER M, MOELLER P: L'ostéoradionécrose: Une revue de la littérature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 104: 271–277 (1994)
- PALOMO L, BISSADA N, LIU J: Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: clinical perspectives and review of the literature. *Quintessence Int* 37: 103–107 (2006)
- REDDY M S, GEURS N C, GUNSOLLEY J C: Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 8: 12–37 (2003)
- REUTHER T, SCHUSTER T, MENDE U, KÜBLER A: Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients – a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32: 289–295 (2003)
- RODAN G A, FLEISCH H A: Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 97: 2692–2696 (1996)
- ROGERS M J, WAITS D J, RUSSELL R G G: Overview of bisphosphonates. *Cancer* 80: 1652–1660 (2004)
- RUGGIERO S L, MEHROTRA B, ROSENBERG T J, ENGROFF S L: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 527–534 (2004)
- SARATHY A P, BOURGEOIS S L JR, GOODELL G G: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 31: 759–763 (2005)
- SCHIRMER I, PETERS H, REICHAERT P A, DÜRKOP H: Bisphosphonate und Osteonekrosen im Kieferbereich. *Mund Kiefer Gesichtschir* 9: 239–245 (2005)
- STARCK W J, EPKER B N: Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Impl* 10: 74–78 (1995)
- TENENBAUM H C, SHELEMAY A, GIRARD B, ZOHAR R, FRITZ P C: Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol* 73: 813–822 (2002)
- VANNUCCHI A M, FICARRA G, ANTONIOLI E, BOSI A: Osteonecrosis of the jaws associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 128: 738 (2005)
- WANGERIN K, HOFFMEISTER B, RANDZIO G: Zahnärztliche Chirurgie im bestrahlten Kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z* 41: 444–448 (1986)
- WENZEL C, BARTSCH R, HUSSIAN D, PLUSCHING U, LOCKER G J, SEVELDA U, ZIELINSKI C C, STEGER G G: Zoledronate in a patient with pamidronate refractory hypercalcemia syndrome. *Support Care Cancer* 12: 678–681 (2004)
- WOOD J, BONJEAN K, RUETZ S, BELLAHCÈNE A, DEVY L, FOIDART J M, CASTRONOVO V, GREEN J R: Novel antiangiogenic effects of bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 1055–1061 (2002)