

# Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers

## Empfehlungen zu Abklärung und Behandlung

Alec Robertson<sup>a</sup>, Marius E. Kraenzlin<sup>b</sup>, Hans-Florian Zeilhofer<sup>a</sup>, Christian Meier<sup>b</sup>

Universitätsspital Basel

<sup>a</sup> Klinik für Kieferchirurgie, <sup>b</sup> Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung



### Quintessenz

- Kieferknochennekrosen treten assoziiert mit dem Einsatz von Amino-bisphosphonaten auf; die genauen pathogenetischen Mechanismen sind unklar.
- Gut 95% der Kiefernekrosen treten bei intravenöser, hochdosierter Bisphosphonatbehandlung auf; 85% der betroffenen Patienten leiden an einem Multiplen Myelom oder einer metastasierenden Tumorerkrankung als Grundleiden.
- Kieferknochennekrosen treten nur äusserst selten bei Patienten auf, die wegen einer Osteoporose mit oralen Bisphosphonaten behandelt werden. Aufgrund der signifikanten Reduktion des Frakturrisikos (mit entsprechender Senkung der frakturassoziierten Morbidität und Mortalität) sollte diesen Patienten eine Bisphosphonatbehandlung nicht aus falscher Angst vor Kiefernekrosen vorenthalten werden.
- Wichtige prädisponierende Faktoren sind Infektionen in Ober- und Unterkiefer, vorausgegangene zahnärztliche Eingriffe, Chemotherapie, Radiotherapie oder Glukokortikoidtherapie.
- Vor einer geplanten Bisphosphonattherapie sollten Patienten bezüglich enoraler Infektionsherde untersucht und behandelt werden. Im weiteren sind eine regelmässige Zahn- und Mundhygiene und regelmässige zahnärztliche Kontrollen zu empfehlen (mindestens 6–12 monatlich bei hochdosierter parenteraler Bisphosphonattherapie).
- Die Behandlung manifester Kieferknochennekrosen muss jedem Patienten individuell angepasst werden und soll interdisziplinär erfolgen. Die Behandlungsstrategie ist auf Schmerzlinderung, Infektbehandlung und lokales Wunddebridement ausgerichtet. Zusätzliche invasive Eingriffe können eine bestehende Nekrose verschlimmern.

### Summary

#### Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Recommendations for diagnosis and treatment

- *An association between long-term bisphosphonate treatment and osteonecrosis of the jaw has recently been identified. While the pathophysiological mechanisms remain largely unclear, preexisting dental pathology or interventions seem to be critical.*
- *This potentially serious side effect has been seen chiefly (85%) in patients with multiple myeloma or breast cancer bone metastases who receive high-dose intravenous bisphosphonate treatment.*
- *Osteonecrosis of the jaw is only rarely associated with oral bisphosphonate therapy for osteoporosis. Oral bisphosphonates are highly efficacious in patients with established osteoporosis; the significant benefits that bisphosphonates offer, particularly in patients with existing fractures or at high risk of fracture, clearly outweigh the risk of potential adverse effects.*

### Einleitung

Bisphosphonate werden dank ihrer potenten inhibitorischen Wirkung auf knochenresorbierende Osteoklasten seit über 20 Jahren bei Osteoporose und in der Behandlung anderer Kalzium- und Knochenstoffwechselerkrankungen (z.B. Skelettmetastasen, tumorassoziierte Hyperkalzämie oder Morbus Paget) eingesetzt. Bisphosphonate sind synthetische Pyrophosphat-analoga. Sie werden aufgrund ihrer Struktur in Alkylbisphosphonate (Clodronat, Etidronat) und Aminobisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Pamidronat, Risedronat, Zoledronat) mit unterschiedlicher molekularer Wirkungsweise unterteilt [1]. Die Alkylbisphosphonate werden im intrazellulären Stoffwechsel zu toxischen ATP-Analoga umgewandelt und beeinflussen damit den Zellmetabolismus bis hin zu Apoptose der Osteoklasten. Die Wirkungsweise der Amino-bisphosphonate scheint komplexer und dosisabhängig zu sein. Sie entfalten ihre Wirkung über die Hemmung des Schlüsselenzyms des Mevalonsäureweges (Farnesylbisphosphonatsynthetase) und verhindern so die posttranslationelle Phenylierung GTP-bindender Moleküle, die für die Funktion des Zytoskeletts notwendig sind. Während Aminobisphosphonate die Proliferation, Differenzierung und Migration von Osteoklastenvorstufen hemmen, wirken Bisphosphonate ohne Aminogruppe nur auf reife Osteoklasten [2]. Heutzutage stehen vor allem die Amino-bisphosphonate wegen ihrer hohen Knochenaffinität und ihrer hohen antiresorptiven Wirksamkeit im klinischen Einsatz.

Die Hauptwirkung der Bisphosphonate beruht auf einer Hemmung der osteoklastenvermittelten Knochenresorption, wobei durch die daraus resultierende Hemmung des Knochenumbaus der Knochenaufbau gefördert bzw. Osteolysen gebremst werden können. In der Schweiz sind Alendronat (Fosamax<sup>®</sup>, Fosavance<sup>®</sup>), Ibandronat (Bonviva<sup>®</sup>) und Risedronat (Actonel<sup>®</sup>) zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Ihre Wirksamkeit bezüglich der Senkung der Inzidenz vertebraler und nichtvertebraler Frakturen konnte in mehreren rando-

- *Potential risk factors and comorbidities for the development of osteonecrosis of the jaw include dental disease (peridontitis) or dental procedures, adjuvant chemotherapy, radiotherapy or glucocorticoid treatment. The bisphosphonate dosage appears to play a central role.*
- *Any patient (particularly any patient with cancer) for whom prolonged bisphosphonate therapy (particularly intravenous bisphosphonate therapy) is indicated should be provided with optimum dental care before and during (six to twelve months) treatment, to minimise the effects of existing disease and detect osteonecrosis of the jaw at an early stage.*
- *Initial treatment of existing osteonecrosis of the jaw needs to be individualised and should be non-surgical (antibiotic and antifungal treatment, conservative and minor debridement). Aggressive surgical interventions may be counterproductive and often result in further exposed bone.*

misierten kontrollierten Studien bestätigt werden [3–10]. Interessanterweise liess sich eine Senkung des vertebrealen Frakturrisikos bereits nach einer sechsmonatigen Behandlungsdauer beobachten, was auf eine rasche Wirkung der Bisphosphonate auf den Knochenstoffwechsel und die damit verbundenen Veränderungen der Mikroarchitektur im trabekulären Knochen zurückgeführt wird [11]. Der Einsatz von Bisphosphonaten bei Skelettmetastasen und einem Multiplen Myelom beruht auf deren antiresorptiver Wirkung auf die Nidation und die Ausbreitung maligner Zellen im ossären Milieu. Für Ibandronat (Bondronat®), Pamidronat (Aredia®) und Zoledronat (Zometa®) konnte bei der Hyperkalzämieprävention, der Schmerzlinderung bei Knochenmetastasen und der Senkung des Risikos pathologischer Frakturen ein günstiger Effekt nachgewiesen werden [12–14].


Neben ihrer Wirksamkeit zeichnen sich Bisphosphonate im klinischen Alltag durch eine insgesamt geringe Nebenwirkungsrate aus. Als häufigste Nebenwirkungen sind in den plazebo-kontrollierten Studien gastrointestinale Nebenwirkungen aufgetreten, wobei die Häufigkeit der Beschwerden mit plazebobehandelten Patienten vergleichbar war. Bei intravenös applizierten Bisphosphonaten, insbesondere während der ersten Behandlungszyklen, treten bei ungefähr 10% Nausea und bei etwa 10–15% der Patienten grippeartige Symptome im Sinne einer Akutphasenreaktion mit Fieber, Myalgien und Arthralgien auf [15]. Bisphosphonatinduzierte Uveitiden sind selten und meist innerhalb von einer bis zwei Wochen reversibel; akute Tubulusnekrosen im Rahmen einer intravenösen Bisphosphonattherapie in höherer Dosierung (v.a. mit Pamidronat und Zoledronat) sind selten und können durch eine langsame Infusionstechnik verhindert werden [16].

Erste Fallberichte von Kieferknochennekrosen bei Patienten unter Langzeitbisphosphonattherapie wurden erst in den letzten Jahren veröffentlicht und haben bei Klinikern, Zahnärzten und Patienten zu einer allgemeinen Verunsiche-

rung bezüglich der Toleranz von Bisphosphonaten geführt [17, 18]. Marx et al. berichteten 2003 über Kieferosteonekrosen, die bei 36 Patienten während bzw. nach einer hochdosierten intravenösen Applikation von Pamidronat (90 mg/Monat) oder Zoledronat (4 mg/Monat) auftraten und trotz einer medizinischen und chirurgischen Intervention nicht abheilten [18]. Die Mehrzahl der Fälle betraf Patienten mit onkologischen Skeletterkrankungen (etwa einem Multiplen Myelom oder einem metastasierenden Mammakarzinom). Im Zusammenhang mit diesen Krankheitsbildern wurden diese Patienten mit intravenös applizierten Aminobisphosphonaten in viel höheren Dosen behandelt, als dies bei der Osteoporose oder beim Morbus Paget der Fall ist [19]. Vereinzelt wurden Kieferosteonekrosen aber auch bei mit oralen Bisphosphonaten behandelten Patienten mit Osteoporose festgestellt [20]. Bis März 2006 wurden weltweit insgesamt 774 Fälle von bisphosphonatassoziierten Kieferosteonekrosen publiziert [16].

Der vorliegende Artikel soll die aktuelle Literatur zur Thematik der Osteonekrose des Kieferknochens zusammenfassen und auf ein praktisches Vorgehen im Zusammenhang mit einer Bisphosphonattherapie sowohl in der internistisch-onkologischen als auch in der zahnärztlichen Praxis eingehen.

## Klinik und prädisponierende Faktoren

Das klinische Erscheinungsbild der Kiefernekrosen präsentiert sich als intraorale Läsion mit Arealen von freiliegendem, gelblich-weisslich verfärbtem Knochen an Ober- bzw. Unterkiefer oder am harten Gaumen. In der Regel zeigen diese Läsionen über einen längeren Zeitraum (sechs bis acht Wochen) keine Tendenz zur Sekundärheilung (Abb. 1 ). Weichteilulzerationen und -schwellungen in den Randbereichen der ossären Läsion können vorliegen. Die Symptome variieren von einem schmerzlos freilie-



**Abbildung 1**  
Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Unterkiefers bei einem Patienten mit Multiplen Myelom.

genden Knochen bis hin zu starken Kiefer Schmerzen, die meist mit einem Weichteilinfekt einhergehen.

Das Röntgenbild ist im Frühstadium häufig unauffällig, in fortgeschritteneren Stadien sind aber oftmals mottenfrassähnliche Aufhellungen mit gelegentlich sichtbaren Knochensequestern vorhanden.

Der genaue pathophysiologische Mechanismus, der zur Entstehung von Kieferosteonekrosen führt, und die pathogenetische Bedeutung der Bisphosphonate sind nicht geklärt. Zahlreiche Hinweise deuten darauf hin, dass die Kieferosteonekrose nach einer Langzeitbisphosphonatbehandlung, ähnlich der Osteonekrose nach einer Strahlentherapie bei Tumorpatienten, ein multifaktorielles Geschehen darstellt [21]. Als möglicher Einflussfaktor wird die Tatsache diskutiert, dass unter einer Langzeitbisphosphonattherapie der Knochenumbau im mechanisch stark belasteten Kieferknochen supprimiert wird. Daraus resultiert ein eingeschränkter Reparaturmechanismus (vermindertes Remodeling), wodurch Mikroschäden bzw. Mikrofrakturen akkumulieren und zur Osteonekrose führen können [22–25]. Zudem führen Bisphosphonate durch ihre angiogenetische, apoptotische und endotheltoxische Wirkung im ansonsten gut durchbluteten Kieferknochen zu ischämischen Läsionen [26–28].

Prädisponierende klinische Faktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Wichtige Faktoren in der Entwicklung einer Kiefernekrose scheinen eine vorausgegangene Kiefererkrankung, ein kieferchirurgischer Eingriff (z.B. Zahnextraktion), eine Parodontitis oder eine schlechte dentale Hygiene zu sein [19, 29, 30]. Bei rund 60% der Patienten mit Kiefernekrosen geht eine dentale Pathologie bzw. ein kieferchirurgischer Eingriff voraus [16]. Eine Chemotherapie bzw. eine Glukokortikoidtherapie sind ebenfalls häufig bei betroffenen Patienten festzustellen. Aufgrund dieser Risikokonstellation scheint diese Patientengruppe *a priori* einem erhöhten Risiko bakterieller und Pilzinfekte und einer gestörten

Wundheilung ausgesetzt zu sein. Nicht erstaunlich ist es daher, dass die Prävalenz von avaskulären Kieferosteonekrosen bei Malignompatienten viermal höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [31].

Im Durchschnitt traten Kiefernekrosen nach mehrjähriger Bisphosphonattherapie (median 22 bis 39 Monate) auf, einzelne Fälle wurden bereits nach vier Monaten beschrieben [20]. Bei den meisten Patienten (ungefähr 60%) ist die Mandibula involviert, etwa zu einem Drittel findet sich die Kiefernekrose in der Maxilla. Kürzlich wurde über einen ersten Fall einer Osteonekrose ausserhalb des Kieferknochens berichtet. Im Anschluss an eine Exostosenentfernung bei einem Patienten mit Plasmozytom, welcher mit intravenösen Bisphosphonaten (Pamidronat, Zoledronat) behandelt wurde, trat eine Nekrose im Bereich des äusseren Gehörganges auf [32].

In der überwiegenden Zahl der Fälle (95%) trat eine Kieferknochennekrose in Zusammenhang mit einer intravenösen Behandlung mit Pamidronat bzw. Zoledronat in der Behandlung maligner Skeletterkrankungen auf [20, 33]. Die Angaben zur Inzidenz von Kiefernekrosen bei intravenöser Bisphosphonatanwendung schwanken je nach Literaturangabe zwischen 1,3 und 7% [19, 20]. Dabei wurden die Kiefernekrosen bei Patienten mit folgenden Grundkrankheiten diagnostiziert: in 48,6% bei ossär metastasierenden Neoplasien (v.a. Mamma-, Prostata- und Lungenkarzinome), in 46,5% bei Multiplem Myelom und in knapp 5% bei Osteoporose bzw. Morbus Paget [20]. Ob die auffallend hohe Rate an Kiefernekrosen bei Patienten mit malignen Erkrankungen auf die Komorbidität bzw. auf die Behandlung der Grundkrankheit und deren Komplikationen (Chemotherapie, Glukokortikoidtherapie) zurückzuführen ist oder ob eher die hochdosierte Bisphosphonattherapie eine Rolle spielt, bleibt letztlich unklar. In diesem Zusammenhang bleibt festzuhalten, dass die Dosen von intravenös applizierten Aminobisphosphonaten bei malignen Skeletterkrankungen in der Regel vier- bis zwölfmal höher sind als die Dosen, welche in der Behandlung einer Osteoporose zur Anwendung kommen [19].

In der von Woo et al. publizierten systematischen Aufarbeitung der Literatur (1966 bis Anfang 2006) wurden nur etwa 5% der Kieferosteonekrosen bei Patienten mit Osteoporose, welche unter einer oralen Bisphosphonatbehandlung standen, beobachtet [20]. In keiner der grossen randomisierten, plazebokontrollierten Studien mit Alendronat, Ibandronat und Risedronat wurden Kieferosteonekrosen beobachtet, wobei es zu berücksichtigen gilt, dass die Studien von kurzer Dauer waren (zwei bis drei Jahre) und dentale Nebenwirkungen im Studienprotokoll nicht spezifisch erfragt wurden. Dennoch bestätigt die Tatsache, dass seit Einführung oraler

**Tabelle 1. Risikofaktoren einer bisphosphonat-assoziierten Kieferknochennekrose.**

Bisphosphonattherapie (v.a. intravenös, hochdosierte, langdauernd)
Grunderkrankung: maligner Tumor (inkl. Skelettmastasen), Multiples Myelom, Osteoporose
Infektionen in Ober- und Unterkiefer
Zahnärztliche Eingriffe an Ober- und Unterkiefer
Strahlentherapie an Kopf und Hals
Systemische Chemotherapie
Steroidtherapie
Koagulopathie
Anämie

Bisphosphonate vor ungefähr 20 Jahren weltweit bei millionenfacher Anwendung weniger als 50 Fälle von Osteoporosepatienten mit Kieferknochennekrosen beschrieben sind, das geringe Nebenwirkungspotential oraler Aminobisphosphonate [34]. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nicht alle Kieferosteonekrosen als solche erkannt und gemeldet sind, wird die Inzidenz von Kieferosteonekrosen bei Osteoporosepatienten, welche mit oralen Aminobisphosphonaten behandelt werden, auf 1:100 000 Personenjahre geschätzt [19]. Bei Patienten, die ein Bisphosphonat zur Behandlung der Osteoporose erhalten, konnten bis jetzt keine speziellen Risikofaktoren eruiert werden. Dies ist auch dadurch bedingt, dass die Fallzahl betroffener Patienten sehr klein ist. Die steigende Verordnung von Bisphosphonaten lässt andererseits eine weitere Zunahme der Kiefernekrosen nicht ausschliessen.

### Behandlungsprinzipien

Die Behandlung der Osteonekrose des Unterkiefers mit dem Ziel einer Restitutio ist äusserst schwierig. Die Betreuung betroffener Patienten gestaltet sich deshalb zweiphasig: Prävention und Behandlung im engeren Sinne [28, 35].

Die *Prävention von Kiefernekrosen bei geplanter oder bestehender Bisphosphonattherapie* sollte nach dem individuellen Risiko ausgerichtet sein. Die Patienten sollten deshalb in Gruppen eingeteilt werden. Die präventiven Massnahmen richten sich nach den Bedürfnissen dieser Risikogruppen und sollten auch ein gewisses Kosten-Nutzen-Gleichgewicht aufweisen.

Ein geringes Risiko ist den Patienten zuzuordnen, denen orale Aminobisphosphonate verabreicht werden oder bei denen intravenöse Bisphosphonate nur über eine kurze Dauer eingesetzt werden. Dies umfasst in der Regel Patienten mit Osteoporose und die isolierte Behandlung der Hyperkalzämie [36, 37]. Diese Patienten sollten aufgeklärt werden, auf ihre Mundhygiene achten, und offensichtliche Infektionsherde müssen eradiziert werden. Zahnarztbesuch im Rahmen des üblichen Check-up sollte dafür genügen und sollte der Behandlung vorausgehen bzw. noch zu Beginn derselben durchgeführt werden. Zur zweiten Gruppe gehören Patienten, die intravenöse Bisphosphonate erhalten, die Diagnose eines Malignoms haben, bei denen jedoch substantielle Komorbiditäten fehlen. Dies sind die zum Teil jüngeren Tumorpatienten – typischerweise mit der Diagnose eines Mammakarzinoms. Dieser Gruppe gilt ein besonderes Augenmerk, da sie in der Regel über längere Zeit einer Bisphosphonatbehandlung ausgesetzt sind. Diese Patienten sollten einem Screening und einer Fokussanierung unterzogen werden. Sehr gute Mundhygiene und regelmässige

Check-ups sollten gewährleistet sein. Chirurgische Eingriffe sollten noch vor der Bisphosphonattherapie und danach nur mit grossem Vorbehalt von einer Fachperson durchgeführt werden [38]. Antibiotika sollten prophylaktisch verabreicht werden.

Die dritte Gruppe umfasst Patienten höheren Alters, mit bedeutender Morbidität unter hochdosierter Behandlung mit Bisphosphonaten. Das Risiko steigt mit Behandlung mit Zytostatika hoher Toxizität (Mukositis), Bestrahlung, Kombinationstherapie mit Steroiden zusätzlich an. Infektionsherde sind hier schon sehr problematisch und sollten wiederum von einer Fachperson angegangen werden. Ein Screening und Fokussanierung sind obligat, und Komplikationen sollten so früh wie möglich erfasst und behandelt werden.

Die *Behandlung manifester Kieferknochennekrosen* muss jedem Patienten individuell angepasst werden und soll interdisziplinär inkl. kieferchirurgischer Beurteilung erfolgen. Bei der Behandlung der Nekrose selbst kann sich die Therapie je nach Patient und Typ der Läsion unterscheiden. Das Schwergewicht liegt jedoch auf der konservativen Seite, denn zusätzliche Manipulationen können eine bestehende Nekrose verschlimmern [33].

Ziel der Behandlung ist die Stabilisierung und Mucosadeckung. Eine Revitalisierung ist äusserst schwierig und kann höchstens postuliert werden, da eine Kontrolle derselben mittels Biopsie kontraindiziert ist. Die Deckung einer Nekrose sollte durch Sauberhalten, Desinfektion und unter antibiotischer Begleittherapie (chlorhexidinhaltige Spüllösungen, Amoxicillin-Clavulansäure oder Clindamycin) erfolgen [39, 40]. Bei offensichtlicher Osteomyelitis empfiehlt sich eine Biopsie/Kultur mit gezielter keimspezifischer Therapie. Revisionen im Sinne einer Nekrektomie können, müssen aber nicht zum Erfolg führen [41] und bergen das Risiko einer Verschlechterung der Situation. Sie sollten mit besonderer Aufklärung des Patienten erfolgen. Die Durchführung kleinerer chirurgischer Eingriffe (z.B. Zahnextraktion) sollte unter antibiotischer Abschirmung, welche bereits vor dem Eingriff begonnen werden sollte, erfolgen. Knochenwunden sollten wenn möglich immer gedeckt werden. Die Antibiotikabehandlung sollte bis zum Verheilen der Schleimhaut fortgesetzt werden.

### Konsequenzen für den klinischen Alltag

Die Osteonekrose des Kieferknochens ist eine seltene, im Einzelfall aber schwerwiegende Komplikation einer medikamentösen Behandlung mit Bisphosphonaten. Patienten, bei denen Bisphosphonate sowohl in onkologischer als auch in nicht-onkologischer Indikation eingesetzt werden, sollten über das potentielle Auf-

treten von Kieferosteonekrosen nach langdauernder Behandlung informiert werden. Die Vorteile einer Bisphosphonattherapie rechtfertigen bei klarer Indikationsstellung deren Einsatz insbesondere in Anbetracht des geringen Risikos der Entwicklung einer Kieferknochennekrose. Eine Bisphosphonattherapie Patienten mit hohem Risiko einer progressiven Skelettmetastasierung, osteoporotischen Frakturen oder Komplikationen beim Morbus Paget vorzuenthalten, scheint nicht gerechtfertigt.

Auf Grund der Tatsache, dass 95% der beschriebenen Kieferknochennekrosen bei Patienten mit malignen Skeletterkrankungen und gleichzeitig hochdosierter intravenöser Bisphosphonattherapie beobachtet wurden, gilt dieser Risikostellung besonderes Augenmerk. Solange der genaue pathogenetische Mechanismus nicht weiter geklärt ist, scheint es sinnvoll, dass alle Patienten, bei denen eine hochdosierte Bisphosphonattherapie vorgesehen ist, vorgängig bezüglich enoraler Infektionsherde untersucht und behandelt werden. Im weiteren sollten konventionelle Mundhygienemassnahmen intensiviert werden und regelmässige zahnärztliche Kontrollen in Intervallen von sechs bis zwölf Monaten erfolgen.

Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrosen sind bei Patienten mit Osteoporose, insbesondere unter oraler Behandlung, weltweit nur vereinzelt beschrieben. Das niedrige Komplikationsrisiko muss dem etablierten Nutzen von Bisphosphonaten in der Reduktion des Frakturrisikos gegenübergestellt werden. Patienten sollten entspre-

chend informiert und beruhigt werden. Obwohl das Risiko einer Kiefernekrose minimal ist, scheint es sinnvoll, präventive Massnahmen vor und während einer Bisphosphonattherapie zu empfehlen. Hierzu gehören insbesondere eine regelmässige Zahn- und Mundhygiene sowie eine grosszügige Überweisungspraxis zur zahnärztlichen Behandlung bei entsprechenden Beschwerden.

Ob bei Patienten mit invasiven kieferchirurgischen Eingriffen vorübergehend eine bereits laufende Bisphosphonatbehandlung unterbrochen werden soll, ist unklar. Aufgrund der Tatsache, dass Bisphosphonate im Knochen eine lange Halbwertszeit haben (Jahre), scheint es fraglich, ob eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung das Osteonekrosenrisiko wesentlich beeinflusst. Bei onkologischen Patienten scheint die Weiterführung der Behandlung zur Optimierung der Tumorkontrolle gerechtfertigt, bei Patienten mit Osteoporose und geringem Frakturrisiko dagegen spricht nichts gegen eine Medikamentenpause. In jedem Fall sind die Entscheide individuell mit dem Patienten zu treffen unter Berücksichtigung von Risiken und Nutzen. Bei manifester Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie müssen Patienten fortlaufend interdisziplinär betreut werden. Allgemeinpraktiker bzw. Internisten, Onkologen, Zahnärzte und Kieferchirurgen müssen Hand in Hand arbeiten, um die Patienten aufzuklären, zu motivieren, zu überwachen und zu begleiten. Da die Heilungschance relativ gering ist, stehen Funktion und Lebensqualität im Vordergrund.

#### Empfohlene Literatur

- Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355(22):2278–81.
- Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(1):42–55.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–7.
- Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Teil 2: Präventive und therapeutische Massnahmen. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:735–44.
- Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):508–14.
- Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83–93.
- Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1897–9.
- Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002;2(6):571–7.
- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367–401.
- Shane E, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1503–5.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753–61.

Das vollständige Literaturverzeichnis [1–41] finden Sie in der Onlineausgabe dieses Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

Korrespondenz:  
Dr. med. Christian Meier  
Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie und  
klinische Ernährung  
Universitätsklinik  
Missionsstrasse 24  
CH-4055 Basel  
[christian.meier@unibas.ch](mailto:christian.meier@unibas.ch)

# Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers

## Empfehlungen zu Abklärung und Behandlung

Alec Robertson<sup>a</sup>, Marius E. Kraenzlin<sup>b</sup>, Hans-Florian Zeilhofer<sup>a</sup>, Christian Meier<sup>b</sup>

Universitätsspital Basel

<sup>a</sup>Klinik für Kieferchirurgie, <sup>b</sup>Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung

### Literatur

- 1 Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367–401.
- 2 Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002;2(6):571–7.
- 3 Liberman UA, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1437–43.
- 4 Black DM, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996;348(9041):1535–41.
- 5 Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077–82.
- 6 Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83–91.
- 7 Harris ST, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA.* 1999;282(14):1344–52.
- 8 McClung MR, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333–40.
- 9 Chesnut IC, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):p.1241–9.
- 10 Miller PD, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(8):1315–22.
- 11 Roux C, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(4):433–9.
- 12 Ross JR, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ.* 2003;327(7413):469.
- 13 Jagdev SP, et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 2001;12(10):1433–8.
- 14 Berenson JR, et al. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2001;7(3):478–85.
- 15 Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Diagnostik und Therapie der Osteoporose. Teil 2. Präventive und therapeutische Massnahmen. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:735–44.
- 16 Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(1):42–55.
- 17 Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 2003;48(4):268.
- 18 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115–7.
- 19 Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355(22):2278–81.
- 20 Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753–61.
- 21 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(5):527–34.
- 22 Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(5):281–6.
- 23 Mashiba T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone.* 2001;28(5):524–31.
- 24 Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83–93.

- 25 Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1897–9.
- 26 Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283–8.
- 27 Al-Nawas B, Duschner H, Grotz KA. Early cellular alterations in bone after radiation therapy and its relation to osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(8):1045.
- 28 Bornstein MM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the maxilla. Case report and review of the literature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2006;116(10):1035–47.
- 29 Bagan JV, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol.* 2006;42(3):327–9.
- 30 Steiner B, et al. Osteonecrosis of the jaws during treatment with bisphosphonates: diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005;130(38):2142–5.
- 31 Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(10):1238–9.
- 32 Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol.* 2006;132:114.
- 33 Marx RE, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567–75.
- 34 Shane E, et al. Osteonecrosis of the jaw: more research needed. *J Bone Miner Res.* 2006;21(10):1503–5.
- 35 Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006;7(6):508–14.
- 36 Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2006;21(3):349–53.
- 37 Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. Current management strategies for hypercalcemia. *Treat Endocrinol.* 2003;2(4):273–92.
- 38 Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent.* 2006;15(3):212–8.
- 39 Isla A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(3):305–16.
- 40 Brook I, et al. Clindamycin in dentistry: more than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(5):550–8.
- 41 Abu-Id MH, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2006;10(2):73–81.

## Korrespondenz:

Dr. med. Christian Meier  
Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie und  
klinische Ernährung  
Universitätsspital  
Missionsstrasse 24  
CH-4055 Basel  
[christian.meier@unibas.ch](mailto:christian.meier@unibas.ch)