

Bisphosphonate und Kiefernekroserisiko

Heino Prillwitz, Robert Theiler
 Stadtspital Triemli, Zürich

Fallbeschreibung

Eine 78-jährige Patientin wurde seit 2000 aufgrund einer manifesten Osteoporose mit Alendronat 70 mg einmal wöchentlich (kumulative Dosis ca. 25 500 g) und Calcimagon® behandelt. Aufgrund gehäufte osteoporotischer Frakturen, v.a. der LWK und BWK, diverser Rippenfrakturen im Verlauf mit z.T. notwendigen wiederholten Hospitalisationen, sowie gastrointestinalen Problemen wurde die Therapie im Juni 2007 auf Ibandronat intravenös 3 mg alle 3 Monate umgestellt. Zwei Jahre später klagte die Patientin im Herbst 2009 vermehrt über Zahnschmerzen (Abb. 1 ) und konsultierte ihren Zahnarzt, welcher im November 2009 den Zahn 26 im linken Oberkiefer extrahierte. Die Patientin hatte nach eigenen Angaben in den letzten Jahren keinerlei Zahnprobleme. Im Verlauf kam es zu Wundheilungsstörungen, woraufhin die Patientin im Januar zunächst zu einem Facharzt für Oralchirurgie überwiesen wurde. Dort erfolgte eine konservative Therapie (Mundhygiene und Plak-Out®-Gel) mit gutem Erfolg. Im März 2010 berichtete die Patientin über neu aufgetretene Zahnschmerzen im linken Unterkiefer, weshalb bei Verdacht auf Wurzelkaries des Zahnes 35 eine Überweisung ins UniversitätsSpital Zürich, Abteilung Kieferchirurgie, stattfand.

Dort wurde der Zahn 35 am 26.3.2010 extrahiert, wobei intraoperativ ein ausgeprägter Knochenkrater mit avitalem Knochen und deutlichen osteonekrotischen Anteilen dokumentiert wurde. Es erfolgte eine ausgedehnte Revision des Knochens mit anschliessenden engmaschigen klinischen Kontrollen. Ibandronat wurde bei Verdacht auf Kiefernekrose ab April 2010 gestoppt

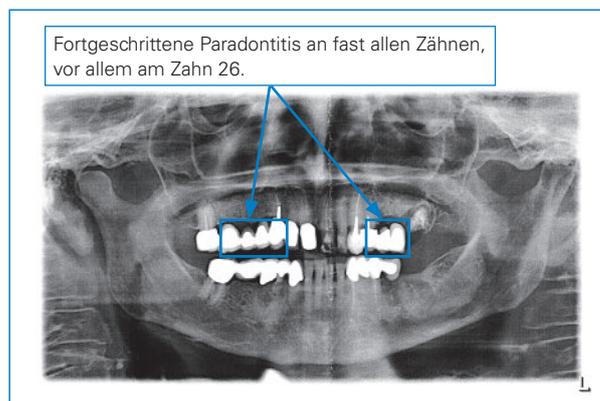


Abbildung 1

Panoramaschichtaufnahme am 30.3.2009. Deutliche Knochenhöhlen in der Maxilla und fortgeschrittene Paradontitis an fast allen Zähnen, vor allem aber am Zahn 26 (erster Backenzahn oben links).

(insgesamt hatte die Patientin 7 Applikationen erhalten). Im Verlauf kam es zu einer deutlichen Wunddehiscenz und hartnäckiger Wundheilungsstörung mit zum Teil freiliegendem Knochen und lokaler Infektion.

Bei weiterhin schleppendem Heilungsverlauf und im Juni 2010 noch immer freiliegender Alveole 35 im linken Unterkiefer ohne weitere Granulation wurde eine erneute chirurgische Sanierung in Vollnarkose zwingend notwendig. Zwischenzeitlich kam es zu einem Sturz der Patientin mit BWK11/12- und Os-sacrum-Frakturen links, welche eine erneute Hospitalisation und Verschiebung der chirurgischen Intervention notwendig machten. Während der Hospitalisation wurde die Osteoporosetherapie, bei Verdacht auf Bisphosphonat-induzierte Kiefernekrose, auf das rekombinante humane Parathormon Teriparatid umgestellt.

Diskussion

Bisphosphonate werden seit nunmehr über 20 Jahren erfolgreich in der Behandlung unerwünscht hoher Knochenresorptionsprozesse angewandt, wie sie zum Beispiel bei Osteoporose, tumorinduzierter Hyperkalzämie oder Skelettmastasen vorkommen. Die Frage nach der Sicherheit parenteraler Bisphosphonate wird sowohl im klinischen Alltag als auch nach aktueller Studienlage einhellig positiv beantwortet [1–3].

Lediglich bei Gabe von Zoledronat ist Vorsicht geboten, da eine klare Einschränkung bei Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) besteht. Darüber hinaus führten vermehrte Meldungen von Frakturen unter Alendronat zu zwei Risikobewertungsverfahren (Artikel 5 Absatz 3 der VO 726/2004/EG) des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Das Risiko bezüglich Auftreten einer Osteonekrose sei insbesondere bei Patienten erhöht, die intravenös aufgrund einer malignen Erkrankung mit einem Bisphosphonat behandelt wurden [1]. Diese wurden der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) gemeldet und die internationalen Fachgesellschaften entsprechend informiert.

In Deutschland erhalten aktuell ca. 780 000 Patienten eine Bisphosphonattherapie zur Behandlung der Osteoporose. Im Deutschen Zentralregister für Kiefernekrosen in der Charité in Berlin finden sich bisher nur wenige Osteoporose-Fälle, die unter der Bisphosphonattherapie eine Kiefernekrose entwickelt haben. Die Prävalenz liegt weit unter einem Prozent, so dass bei einer osteoporosetypischen Bisphosphonatdosierung wahrscheinlich derzeit kein nennenswertes Risiko besteht [3].

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Kiefernekrosen unter Bisphosphonattherapie treten zum weit überwiegenden Teil bei Tumorpatienten auf, die eine 10- bis 12-mal höhere Bisphosphonatdosis erhalten als Osteoporosepatienten [4, 5]. Entscheidend ist mit Sicherheit der Zusammenhang zwischen Gesamtdosis und Zeitdauer der Therapie. Zusätzliche Risikofaktoren sind eine Steroidtherapie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperthyreose und Rauchen. In solchen Fällen kann überlegt werden, die Bisphosphonattherapie für die Dauer des zahnärztlichen Eingriffs zu unterbrechen. Aufgrund der in Studien geringen Inzidenz von 1:36 000 geben internationale Fachgesellschaften (ASBMR, ESCEO, DGO) keine speziellen Empfehlungen für Osteoporosepatienten ab.

Nach heutigen Erkenntnissen wird Ibandronat ein gutes Sicherheitsprofil bescheinigt, selbst bei Hochrisikopatienten, wie Zahlen aus Österreich belegen. Dort wurden insgesamt ca. 600 Risikopatienten mit Ibandronat behandelt, davon 310 Transplantationspatienten. Bei Patienten mit Herztransplantation lagen bereits 7-Jahres-Daten vor. Es gab keinen Therapieabbruch. Ibandronat zeigte keine nephrotoxischen Eigenschaften [2]. Darüber hinaus konnte in verschiedenen grossen Studien (BONE, DIVA) aufgezeigt werden, dass unter einer parenteralen Ibandronattherapie eine signifikante Risikoreduktion für vertebrale Frakturen erzielt, nicht-vertebrale Frakturen bei High-risk-Kollektiven verringert und ein grösserer Zuwachs an Knochendichte an LWS und proximalem Femur erreicht werden konnten. Ein «Klasseneffekt», wie unlängst berichtet wurde, kann aufgrund der Datenlage nicht postuliert werden. Auch Alternativpräparate zur Behandlung der Osteoporose, wie das im Juni 2010 in Deutschland aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper zugelassene Denosumab, stehen im Verdacht, Kiefernekrosen auszulösen.

Nebenwirkungen unter einer Ibandronattherapie sind sehr selten, und der Nutzen der Behandlung überwiegt bei weitem das Risiko für unerwünschte Wirkungen bei Patienten mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

In unserem Fall lag weder eine Tumorerkrankung noch eine andere Begleiterkrankung zu Grunde. Risikomaximierende Begleitmedikamente zur Entwicklung einer bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose unter Ibandronat suchte man ebenfalls vergebens. Somit bleibt dies wohl möglicherweise ein Einzelfall.

Korrespondenz:

Dr. med. Heino Prillwitz

Stadtpital Triemli

Birmensdorferstrasse

CH-8063 Zürich

Heino.Prillwitz@triemli.zuerich.ch

Literatur

- 1 Khan AA, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. First release June 1 2008. *J Rheumatol.* 2008;35:1391–7.
- 2 Fahrleitner-Pammer A, Piswanger-Soelkner JC, Pieber TR, Obermayer-Pietsch BM, Pilz S, Dimai HP, et al. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1335–44.
- 3 Felsenberg D, Hoffmeister B, Amiling M, Mundlos S, Fratzl P. Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Dtsch Arztebl.* 2006;103(46): A-3078 / B-2681 / C-2572.
- 4 Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. 1st ed. Chicago, Berlin, Tokyo, London, Paris: Quintessence Publishing Co, Inc; 2007.
- 5 Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary one: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83–93.