

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Nekrosen im Kieferbereich

Gruber R

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (1), 8-12*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Nekrosen im Kieferbereich

R. Gruber

Kurzfassung: „Osteonecrosis of the jaw“ (ONJ) manifestiert sich als freiliegender Kieferknochen ohne Tendenz zur Heilung. Das Auftreten von ONJ ist mit der Verabreichung von antiresorptiven Therapien, insbesondere Bisphosphonaten, aber auch mit dem Antikörper Denosumab, assoziiert. Etwa 95 % der Fälle treten bei Tumorerkrankungen (1:10–1:100) auf; 5 % der Fälle treten bei metabolischen Osteopathien (1:10.000–1:100.000), hauptsächlich Osteoporose, auf. Das Auftreten der ONJ steht in engem Zusammenhang mit zahnärztlichen Eingriffen. Als Prophylaxe gilt demnach die Sanierung des Gebisses vor Therapiebeginn und ein minimalinvasives zahnärztliches Vorgehen während der Behandlung mit Bisphosphonaten, insbesondere bei Tumorpatienten. Die Therapie basiert auf einem Stagingssystem und reicht von aseptischen Spül-

lösungen bis hin zu chirurgischen Maßnahmen. Wichtig sind die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen und Zahnärzten bzw. Kieferchirurgen und die Sensibilisierung der Patienten für diese Erkrankung.

Schlüsselwörter: Bisphosphonate, Osteonekrose, multiples Myelom, Knochenmetastasen, Kieferknochen, Osteoporose

Abstract: Osteonecrosis of the Jaw. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) becomes manifest as exposed jaw-bone with no tendency to heal. The incidence of ONJ is associated with the administration of antiresorptive therapies, in particular with bisphosphonates but also with the antibody denosumab. About 95 % of all

cases occur in cancer patients (1:10–1:100), 5 % of cases are associated with a metabolic osteopathy (1:10.000–1:100.000), mainly osteoporosis. The incidence of ONJ is closely associated with dental procedures. For prophylaxis, dental rehabilitation prior to the treatment with bisphosphonates is necessary. If required, minimally invasive dental procedures should be performed, especially in cancer patients. Important is the interdisciplinary collaboration between oncologists and dentists or oral surgeons and the awareness of patients for the disease. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (1): 8–12.**

Key words: bisphosphonates, osteonecrosis, multiple myeloma, bone metastasis, alveolar bone, osteoporosis

■ Einleitung

Die klinische und wissenschaftliche Bedeutung eines Themas lässt sich durch eine Literatursuche ableiten. Die Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) zeigt unter dem Suchbegriff „osteonecrosis of the jaw“ mittlerweile 1058 Treffer, 158 davon sind englischsprachige Übersichtsarbeiten. Es wäre demnach anzunehmen, dass die Datenlage sehr gut ist und daher die klinischen Entscheidungen auf einem hohen Evidenzniveau basieren. Diese Hoffnung wird jedoch getrübt, schränkt man die Suche auf „clinical trials“ ein, die nur 30 Treffer ergibt. Grundlage dieses Übersichtsartikels sind neben klinischen und präklinischen Studien auch die aktuellen Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften (Tab. 1). Am Beginn der Übersicht steht eine kurze Einführung in die Wirkungsweise und klinische Anwendung von Bisphosphonaten.

■ Wirkungsweise und klinische Anwendung der Bisphosphonate

Bisphosphonate (BP) sind seit 3 Jahrzehnten auf dem Markt. In dieser Zeit wurde die antiresorptive Wirkung der neuesten, vierten Generation von zyklischen Aminobisphosphonaten gegenüber den BP der ersten Generation um das etwa 20.000-Fache gesteigert [5]. Neben der antiresorptiven Wirkung ist auch die Bindungsfähigkeit der BP an den Knochen für die

pharmakologische Wirkung entscheidend. Zoledronat hat nicht nur die höchste antiresorptive Wirkung, sondern auch die stärkste Bindungsfähigkeit an den Knochen und ist demnach das potenteste auf dem Markt befindliche Produkt. Bei i.v. BP gelangen etwa 70 % der verabreichten Menge in den Knochen. Orale BP haben den Nachteil einer geringen Bioverfügbarkeit, da die intestinale Resorption < 1 % liegt. Eine annähernd vergleichbare antiresorptive Wirkung in der Osteoporosetherapie wird beispielsweise mit Alendronat (Fosamax® und Generika) 70 mg/Woche und Zoledronat (Aclasta®) 5 mg alle 12 Monate erzielt. Für diese Indikation ist auch Ibandronat (Bonviva®) 3 mg i.v. alle 3 Monate zugelassen. Bei der Behandlung von ossär metastasierten Krebserkrankungen werden ausschließlich i.v. BP verabreicht. Da es sich bei Tumoren um besonders starke Resorptionen handelt, ist auch eine hohe Dosierung der BP erforderlich. Bei Patienten mit multiplen Myelom oder metastasiertem Mammakarzinom wird routinemäßig Zoledronat (Zometa®) 4 mg/Monat verabreicht und liegt demnach etwa 10× über der Gabe von Zoledronat in der Osteoporosetherapie. Wichtig ist daher, zwischen der Gabe von BP bei Patienten mit metabolischen Osteopathien und Patienten mit Tumorerkrankungen zu unterscheiden [5].

Wirkung der BP

Die Wirkungsweise der BP, unabhängig von deren Verabreichungsform, basiert auf einer Hemmung der Aktivität von knochenresorbierenden Osteoklasten. Diese zellspezifische Wirkung erklärt sich durch die hohe Affinität der BP für den Knochen und die exklusive Freisetzung der BP durch die Osteoklasten. Die BP gelangen auf dem Weg der Transzytose in das Zytosol des Osteoklasten und entfalten erst dort ihre Wirkung. Diese beruht hauptsächlich auf der Hemmung der Farnesyl-Pyrophosphate-Synthase, einem Schlüsselenzym in der Mevalonat-Synthese. Es unterbleibt die Synthese der für die Signalvermittlung in der Zelle wichtigen Lipidketten. Osteoklasten können unter diesen widrigen Bedingungen die

Eingelangt am 6. August 2010; angenommen am 19. Oktober 2010;
Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2010

Aus der Abteilung für Orale Chirurgie, Bernhard-Gottlieb-Universitäts-Zahnklinik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. DI Dr. nat. techn. Reinhard Gruber, Abteilung für Orale Chirurgie, Bernhard-Gottlieb-Universitäts-Zahnklinik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Sensengasse 2a; E-Mail: reinhard.gruber@meduniwien.ac.at

für die Resorption notwendige „ruffled border“ nicht ausbilden. Sie lösen sich von der Knochenoberfläche, ohne jedoch zwingend in Apoptose zu gehen [6]. Die freigesetzten BP können wieder an den Knochen binden, wodurch ihre lange Halbwertszeit mitbegründet ist. Osteoklasten setzen bei ihrer Resorption auch Abbauprodukte des Kollagens frei, z. B. C-terminales Telopeptid von Kollagen (CTX), die im Plasma und im Urin nachgewiesen werden können. Rückschlüsse auf Änderungen im gesamten Knochenumbau als Folge der Behandlung mit BP sind dadurch möglich. Wenig bekannt ist die relative antiresorptive Wirkung der BP in den verschiedenen Knochenregionen, wie beispielsweise dem Kieferknochen [5].

BP im Kieferknochen

Der Kieferknochen unterliegt einer im Vergleich zu den langen Röhrenknochen höheren Umbaurate. Diese Aussagen basieren auf präklinischen Studien am Hundemodell [7]. Es wäre vorstellbar, dass die hohe Umbaurate notwendig ist, um die Ermüdungserscheinungen des Knochens zu beheben. Eine chronische und starke Unterdrückung des Umbaus im Kieferknochen als Folge einer antiresorptiven Therapie hätte demnach negative Auswirkungen. Die Konsequenz wäre eine Akkumulation von Mikrofrakturen, die im Zuge der Kaubelastung, aber auch nach zahnärztlichen Eingriffen, auftritt. Hinzu kommt, dass Zahnextraktionen und die Insertion von Implantaten eine Knochenneubildung erfordern [8, 9]. Die frühe Phase der Knochenheilung nach zahnärztlichen Eingriffen scheint demnach besonders heikel zu sein, da sich BP in den neugebildeten Knochen einlagern können und möglicherweise dessen funktionelle Anpassung unterdrücken [10]. Nebenwirkungen einer antiresorptiven Therapie im Kieferknochen sind demnach nicht auszuschließen.

Eine Nebenwirkung, die explizit den Kieferknochen betrifft, wurde erstmals im Jahr 2003 als unerwartete Komplikation einer BP-Behandlung beschrieben [11, 12]. International hat sich für dieses Krankheitsbild die Bezeichnung „Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens“ („BP-associated osteonecrosis of the jaw“ [ONJ]) etabliert. Der Name scheint bald nicht mehr korrekt, da auch 1–2 % der mit Denosumab (Prolia®), einem humanen monoklonalen Antikörper, der im Knochenstoffwechsel die Effekte von „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL) blockiert, behandelten Tumorpatienten mit der Ausbildung einer ONJ assoziiert sind [13, 14]. Korrekter wäre demnach: antiresorptive Therapie- oder antikatabole Therapie- [15] assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens. Im folgenden Abschnitt werden Inzidenz und Epidemiologie, klinisches Erscheinungsbild, Pathophysiologie, Diagnose, Prophylaxe und Behandlungskonzepte sowie alternative Therapien der ONJ kurz dargestellt.

■ Epidemiologie

Seit den erstmaligen Beschreibungen der ONJ hat sich die Datenlage zur Epidemiologie verdichtet. Der Großteil der Fälle, etwa 95 %, wurde bei Patienten mit osteolytischen Tumorerkrankungen beschrieben. Davon entfällt ein Großteil auf die Grunderkrankungen multiples Myelom sowie Mamma- und Prostata Tumoren [16, 17]. Die restlichen 5 % der Fälle sind hauptsächlich mit metabolischen Osteopathien wie Osteoporose und Morbus Paget assoziiert. Für die Beurtei-

Tabelle 1: Empfehlungen bzw. Positionspapiere internationaler Gesellschaften

- „American Society for Bone and Mineral Research“ [1]
- „American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons“ [2, 3]
- „Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons“ [4]

lung des Risikos ist die Prävalenz der Erkrankung entscheidend. In einer aktuellen longitudinalen Kohortenstudie betrug die Inzidenz 8,5 %, 3,1 % und 4,9 % bei Patienten mit multiplem Myelom bzw. Mamma- und Prostata Tumoren [18]. Eine andere Studie berichtet, dass 17 der 252 Patienten mit Tumorerkrankungen (6,7 %) eine ONJ entwickelten und dass die kumulative Inzidenz nach 2 und 4 Jahren 3 % und 11 % beträgt. Bei Patienten unter alleiniger Therapie mit Zoledronat entwickeln 7 % und 21 % ein ONJ [19]. Bei einer prospektiven Follow-up-Studie entwickelten sogar 22 der 80 Patienten (28 %) nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 32 Monaten ein ONJ [20]. Aus den vorliegenden Studien an Tumorpatienten lässt sich das Risiko, eine ONJ zu entwickeln, tendenziell vorhersagen.

Die Datenlage bei Osteoporose ist schwach und erlaubt nur die grobe Schätzung, dass etwa 1:10.000–1:100.000 Patienten eine ONJ generiert [1, 10]. In der Zulassungsstudie von Zoledronat (Aclasta®) zur Osteoporosetherapie wurden beispielsweise 2 Fälle von ONJ beschrieben, jeweils einer in der Behandlungs- und einer in der Kontrollgruppe [21, 22]. Es gibt jedoch aktuelle Studien, die eine ONJ bei 7,8 % der Patienten unter Osteoporosetherapie diagnostizieren [23]. Auch eine australische Studie setzt das Risiko, eine ONJ zu akquirieren, bei 0,01–0,04 % an [24]. Unbekannt ist zudem, ob das Auftreten einer ONJ bei i.v. und oralen BP in der Osteoporosetherapie unterschiedlich ist. Die Datenlage ist demnach unbefriedigend und die Durchführung kontrollierter Studien wurde bereits wiederholt gefordert.

Patienten mit osteolytischen Tumorerkrankungen haben demnach ein hohes Risiko, eine ONJ zu entwickeln, während das Risiko für Patienten mit Osteoporose als wesentlich geringer einzustufen ist. Grundsätzlich gilt, dass die kumulative Dosis der BP mit dem Auftreten von ONJ assoziiert ist und auch bei Osteoporosepatienten eine Langzeittherapie die Inzidenz zu steigern scheint [24, 25]. Eine Verbesserung der Datenlage, speziell im Hinblick auf Patienten unter Osteoporosetherapie, wäre dringend erforderlich, da derzeit große Verunsicherung seitens der Behandler und ihrer Patienten vorherrscht.

■ Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der ONJ ist durch freiliegenden Knochen ohne Tendenz zur Heilung gekennzeichnet (Abb. 1). Die Erkrankung manifestiert sich zu etwa $\frac{2}{3}$ in der Mandibula, zu $\frac{1}{3}$ in der Maxilla und in etwa 10 % der Fälle sind beide Kieferknochen betroffen [16, 17]. Ein multifokales Auftreten ist dabei oft zu beobachten. Der Molarenbereich ist mit > 90 % aller Lokalisationen am häufigsten betroffen. Häufigste Begleitsymptome sind eine entzündete



Abbildung 1: Das klinische Erscheinungsbild der ONJ ist durch freiliegenden Knochen ohne Tendenz zur Heilung gekennzeichnet. Es gibt 3 Diagnosekriterien: (1) Die Patienten müssen zum Zeitpunkt der Diagnose oder zu einem früheren Zeitpunkt mit BP behandelt worden sein, (2) exponierter, nekrotischer Kieferknochen besteht > 8 Wochen und (3) die Patienten erhielten keine vorangegangene Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich.

Mundschleimhaut, Berührungsschmerz, Lockerung von Zähnen sowie Abszess- und Fistelbildungen.

Es gibt 3 Diagnosekriterien [1, 2]: (1) Die Patienten müssen zum Zeitpunkt der Diagnose oder zu einem früheren Zeitpunkt mit BP behandelt worden sein, (2) exponierter, nekrotischer Kieferknochen besteht > 8 Wochen und (3) die Patienten erhielten keine vorangegangene Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich. Da ONJ auch bei Gabe von Denosumab auftritt, müssen die Diagnosekriterien entsprechend angepasst werden [13, 14]. Im Zuge der Differenzialdiagnose sollten andere intraorale Erkrankungen, wie beispielsweise Mukositis, Parodontitis, Osteomyelitis sowie Knochentumoren und Metastasen ausgeschlossen werden. Über die Möglichkeiten der radiologischen Darstellung und Diagnose der ONJ wird auf aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen [26, 27].

■ Pathogenese

Die Pathogenese ist derzeit unklar [28, 29]. Auffallend ist, dass das Auftreten von ONJ im Zusammenhang mit zahnärztlichen Eingriffen, wie Zahnextraktionen oder schlecht-sitzenden Prothesen, steht [18]. Daraus lassen sich mehrere Hypothesen über die Pathogenese der ONJ ableiten. Die als Folge des Eingriffs auftretende Infektion kann aufgrund der kompromittierten immunologischen Situation persistieren und eine Situation einer Osteomyelitis entsprechend verursachen. Der Hauptkeim ist dabei Actinomyces. Die Tatsache, dass ONJ mit einer Keimbesiedelung assoziiert ist, erklärt jedoch nicht, ob die Kontamination die Ursache oder die Konsequenz der ONJ ist. Andere Erklärungsmodelle gehen davon aus, dass die Schäden im Gewebe, die als Folge der mechanischen Belastung auftreten, durch die reduzierte Umbaufähigkeit des Knochens nicht repariert werden können und Knochenareale absterben. Wieder andere Hypothesen bringen eine mögliche Hemmung der Gefäßneubildung ins Spiel. Bestätigungen für diese Hypothesen gibt es nicht [28]. Eigene Untersuchungen lassen eine mögliche toxische Wirkung der BP auf das orale Weichgewebe als unwahrscheinlich erscheinen [30]. Den Anlass zu neuerlicher Diskussion gaben Beobachtungen, dass auch andere, hochdosierte antiresorptive Therapien, wie der Antikörper Denosumab, bei Patienten mit osteo-

lytischen Tumorerkrankungen eine ONJ auslösen können [13, 14]. Es scheint demnach eine antiresorptive Wirkung, möglicherweise unabhängig von der jeweiligen Substanz, eine Rolle zu spielen.

■ Prophylaxe

Über die Prophylaxe und Behandlung der ONJ liegen Empfehlungen bzw. Positionspapiere mehrerer Gesellschaften vor, wie z. B. in [1, 2, 4, 31], die sich inhaltlich nur unwesentlich unterscheiden. Grundsätzlich gilt, dass Tumorkranken vor Beginn der antiresorptiven Therapie eine Sanierung des Gebisses anstreben sollten. Bei zahnlosen Patienten ist auf einen guten Sitz der Prothese zu achten, da Druckstellen der Ausgangspunkt einer ONJ sein können. Die Patienten sollen für die frühen Symptome der Erkrankung sensibilisiert werden und in einem engen „recall“ von 6–12 Monaten einberufen werden. Während der Behandlung mit i.v. BP sollten notwendige Behandlungen minimalinvasiv erfolgen und nicht erhaltungswürdige Zähne nicht extrahiert, sondern so lange wie möglich belassen werden. Jeglicher direkte, nicht zwingend erforderliche Eingriff am Knochen, wie die Insertion dentaler Implantate, sollte vermieden werden. Ob im Falle eines zwingend erforderlichen oralchirurgischen Eingriffs ein Absetzen der BP zweckmäßig ist, ist unklar. Die Möglichkeit eines „drug holiday“ wird aber diskutiert [32]. Oralchirurgische Eingriffe sollten jedenfalls unter antibiotischer Absicherung erfolgen und die Gabe von i.v. BP bis zur erfolgten Wundheilung ausgesetzt werden [33]; Daten dazu liegen nicht vor. In jedem Fall ist eine intensive Kommunikation zwischen Zahnarzt und Hämatologen/Onkologen zur Risikoabschätzung anzuraten.

Osteoporosepatienten sollten ebenfalls auf das geringe Risiko, die Bedeutung der Mundhygiene und den regelmäßigen Zahnarztbesuch aufmerksam gemacht werden. Derzeit sind neue Empfehlungen zum Vorgehen bei zahnärztlichen Eingriffen in Ausarbeitung: BP sollte mindestens 2 Tage vor einer invasiven Behandlung, die unter antibiotischer Absicherung erfolgt, abgesetzt werden. Nach der Wundheilung, etwa 6–8 Wochen später, kann die antiresorptive Therapie mit BP fortgesetzt werden. Die Überlegung basiert darauf, dass BP möglicherweise den Heilungsverlauf negativ beeinflusst. Da ONJ mit Infektionen assoziiert ist, wird eine antibiotische Absicherung angeraten [persönliche Kommunikation Prof. Dieter Felsenberg]. Das Setzen von dentalen Implantaten gilt derzeit nicht als kontraindiziert bei Osteoporosepatienten mit Bisphosphonattherapie [34–36]. Der Grundtenor von 5 retrospektiven Studien mit insgesamt 217 Patienten war, dass der Implantatverlust ein seltenes Ereignis bei Patienten unter BP-Therapie ist. Einschränkung ist anzumerken, dass der Beobachtungszeitraum auf 6 Monate bis etwa 3 Jahre beschränkt ist und daher die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit BP noch untersucht werden müssen. Wichtig für die Zahnärzte ist, sich regelmäßig über den aktuellen Stand des Wissens zu informieren, da die jeweils aktuellen Studien eine Behandlung auf dem höchsten Evidenzniveau ermöglichen.

■ Therapie

Empfehlungen zur Therapie gehen ebenfalls von den genannten Fachverbänden und Gesellschaften aus. Das aktuelle Behandlungskonzept basiert auf einer Einteilung in Stadien, die

vorläufig nicht auf den Kriterien der evidenzbasierten Medizin beruht:

- Stadium 1: Liegt der Knochen frei, ist aber asymptomatisch, wird eine tägliche Spülung mit einer Chlorhexidinhaltigen Lösung und eine Nachuntersuchung nach 3 Monaten empfohlen.
- Stadium 2: Kommen Schmerzen und eine Superinfektion hinzu, wird auch eine zusätzliche antibiotische Therapie notwendig.
- Stadium 3: Treten zusätzlich pathologische Frakturen, extraorale Fisteln oder großflächige Osteolyse auf, sind chirurgische Maßnahmen unabdingbar. Diese Maßnahmen sollten unter minimal traumatischer Belastung des Knochens und unter breiter antibiotischer Abschirmung stattfinden. Eine minimale Resektion des nekrotischen Knochens, gefolgt von der chirurgischen Deckung mit Weichgewebe, wird als praktikable Behandlungsstrategie bei Patienten mit ONJ angesehen [37]. Studien über die Erfolgsprognosen nach chirurgischen Maßnahmen sind nur wenige vorhanden, wodurch auch keine allgemeine Empfehlung für ein Behandlungskonzept vorliegt. Als Entscheidungshilfe für den Beginn einer chirurgischen Behandlung wurde die Bestimmung von CTX im Serum (geringes Risiko: > 150 pg CTX/ml) angedacht [25]. Diese Empfehlung wird kontroversiell diskutiert, da sie nicht ausreichend durch Studien untermauert ist [38, 39]. Weiterführende Untersuchungen, ob CTX als Entscheidungshilfe in der chirurgischen Behandlung der ONJ eine breite Anwendung findet, sind zu erwarten.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Univ.-Ass. DDr. Arno Wutzl und an Frau Univ.-Ass. DDr. Ulrike Kuchler für ihre wertvollen Kommentare und Anregungen bei der Erstellung des Manuskripts. Herrn Univ.-Ass. Dr. Alexander Fügl danke ich für die Überlassung der klinischen Darstellung.

■ Relevanz für die Praxis

Ärzte sollten ihre Patienten über die Möglichkeit aufklären, eine „osteonecrosis of the jaw“ (ONJ) als Folge der Behandlung maligner Knochenerkrankungen oder Osteoporose mit Bisphosphonaten zu akquirieren. Informationen über den klinischen Verlauf und die Prognose der Erkrankung sollten ebenfalls vermittelt werden. Eine Aufklärung über die Bedeutung der Sanierung des Gebisses vor Behandlungsbeginn und über Mundhygienemaßnahmen zur Senkung des Risikos sollte ebenfalls erfolgen. Tritt dennoch eine ONJ auf, sollten weitere Maßnahmen, wie das vorübergehende Absetzen der Bisphosphonate, im interdisziplinären Gespräch zwischen den behandelnden Personen erörtert werden. Zahnärztliche Behandlungen sollten nur nach Einholung der Einwilligung des Patienten begonnen werden. Für alle behandelnden Personen gilt, dass eine regelmäßige Fortbildung notwendig ist, da laufend Studien erscheinen, die zu mehr Sicherheit in der Prävention, Diagnose und der Behandlung der ONJ führen.

Literatur:

1. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479–91.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369–76.
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2–12.
4. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365–83.
5. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19: 733–59.
6. Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med* 2009; 360: 53–62.
7. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, et al. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 1243–9.
8. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, et al. De novo alveolar bone formation adja-

cent to endosseous implants. Clin Oral Implants Res 2003; 14: 251–62.

9. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. J Clin Periodontol 2003; 30: 809–18.

10. Assael LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 35–43.

11. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. J Clin Oncol 2003; 21: 4253–4.

12. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115–7.

13. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. Br J Oral Maxillofac Surg 2010; 48: 221–3.

14. Kyrgidis A, Toulis KA. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. Osteoporos Int 2011; 22: 369–70.

15. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res 2005; 20: 177–84.

16. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 2006; 144: 753–61.

17. 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: 42–55.

18. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol 2009; 27: 5356–62.

19. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treat-

ment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005; 23: 8580–7.

20. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol 2008; 44: 857–69.

21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809–22.

22. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. J Am Dent Assoc 2008; 139: 32–40.

23. Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. J Craniomaxillofac Surg 2010 [Epub ahead of print].

24. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 415–23.

25. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 2397–410.

26. Arce K, Assael LA, Weissman JL, et al. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 75–84.

27. Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. Radiographics 2009; 29: 1971–84.

28. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 61–70.

29. Krauth MT, Fugl A, Gruber R. [Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the

jaw]. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 467–76.

30. Agis H, Blei J, Watzek G, et al. Is zoledronate toxic to human periodontal fibroblasts? J Dent Res 2010; 89: 40–5.

31. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – 2009 update: the need to refine the BRONJ definition. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 2698–9.

32. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1555–65.

33. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic Consensus Statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2006; 81: 1047–53.

34. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. Clin Oral Implant Res 2009; 20 (Suppl 4): 87–95.

35. Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. Int J Oral Maxillofac Implants 2009; 24 (Suppl): 12–27.

36. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. J Periodontol 2010; 81: 479–84.

37. Wutzi A, Biedermann E, Wanschitz F, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Head Neck 2008; 30: 1224–30.

38. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. J Bone Miner Res 2009; 24: 561–74.

39. Kwon YD, Kim DY. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. Oral Oncol 2009; 45: 839.

Univ.-Doz. DI Dr. nat. techn. Reinhard Gruber

Seit über zehn Jahren an der Abteilung für Orale Chirurgie der Bernhard-Gottlieb-Universitätszahnklinik Wien. Lehrberechtigung für das Fach „Zellbiologie“. Forschungsaufenthalte am Bone Tissue Engineering Center der Carnegie Mellon University, Pittsburgh, und an der School of Dentistry der University of Michigan.



Koordinator des Doktoratsprogramms mit dem Titel „Bone and Joint Regeneration“ sowie eines Ausbildungsblocks im Diplomstudium Zahnmedizin; er leitet eine Arbeitsgruppe mit dem Forschungsschwerpunkt, die zentralen Mechanismen der Knochenregeneration aufzuklären und darauf aufbauend, klinische Strategien zu deren Förderung zu entwickeln.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)