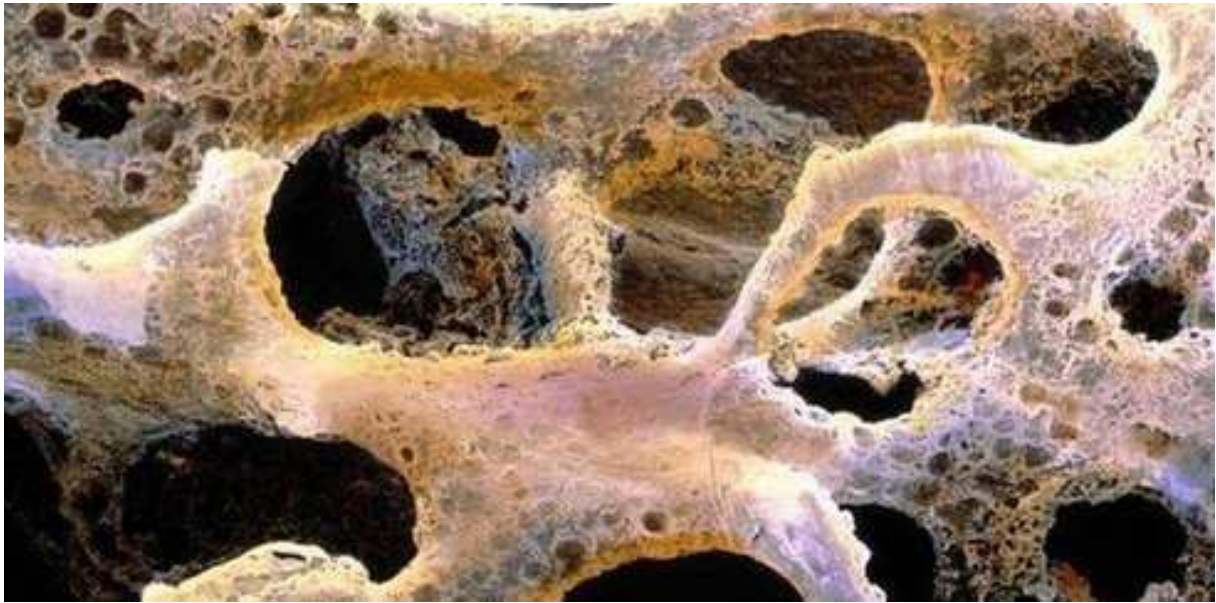


## Bisphosphonate – ein Medikament mit Licht- und Schattenseiten



Im ersten Vortrag stellte **Prof. Kasperk** die Grundlagen der Therapieverfahren für Osteoporose dar. Das Therapieziel ist die Vermeidung von Frakturen durch Hemmung des Knochenabbaus. Grundsätzlich gibt es zwei antiresorptive Therapiemechanismen, die Inhibition der Ausreifung von Osteoklasten durch die Antikörper-Gabe (Denosumab), und die Hemmung der Stoffwechselaktivität der Osteoklasten durch die Medikamentengruppe der Bisphosphonate. Durch die Hemmung der Osteoklasten kommt es nicht zur Resorption des Knochens. Bisphosphonate bleiben sehr lange in der Knochensubstanz, was auch erwünscht ist, da chronische Erkrankungen behandelt werden. Die Wirkung von Denosumab klingt im Vergleich zu Bisphosphonaten schneller ab. Studien zeigen, dass die Behandlung der Osteoporose mit den genannten Substanzen das Frakturrisiko bei Patientinnen bis zu 70% senkt (1,2). Neben der Therapie der Osteoporose werden die genannten Medikamentengruppen auch aus onkologischer Indikation angewendet, jedoch in deutlich höherer Dosierung als bei Osteoporose. Neben der Hemmung des Knochenabbaus kommt es auch zu einer Hemmung der Angiogenese, was bei Tumorpatienten erwünscht ist.

Die Behandlung von Osteoporose-Patienten erfolgt nach einer S3 Leitlinie und beträgt üblicherweise 3-8 Jahre. Sie erfolgt entweder durch oral einzunehmende Medikamente oder durch eine dreimonatliche oder jährliche Infusion. Bei einer onkologischen Therapie erhält der Patient sowohl höhere Dosen aber auch die Intervalle sind deutlich kürzer. In der Praxis ist es wichtig, ein Risikoprofil des Patienten zu erstellen und die Nutzen und Risiken ab zu wägen.

Dann erklärte Hr. Prof. Kasperk den Pathomechanismus der Kiefernekrose. Bei einer Entzündung im Kiefer (wie zum Beispiel einer apikalen Parodontitis) liegt eine erhöhte Stoffwechselaktivität im betroffenen Knochenareal vor. Die hohe Stoffwechselaktivität des Kieferknochens schützt den Knochen üblicher Weise vor Infektionen, so dass die zahnärztlichen Techniken, im Gegensatz zu den knochenchirurgischen Techniken an anderen Körperregionen, weniger auf steriles Arbeiten im Wundbereich achten müssen. Wird nun eine antiresorbtive Therapie – unabhängig ob für Osteoporose oder für eine Tumorerkrankung- angewendet, führt diese zu einer Verminderung des Knochenstoffwechsels vor allem in einem (vor-) entzündeten Bereich, was lokal dann zu einer stark erhöhten Infektanfälligkeit führt. Zusätzlich kommt der antiangiogenetische Effekt der Medikamente dazu. Natürlich ist der Effekt bei einer höheren Wirkstoffdosis (Tumortherapie) größer als bei einer niedrigen Dosis (Osteoporosetherapie). Daneben ist bei Tumorpatienten auf eine höhere Comorbidität zu achten.

Prof. Kasperk betont die Notwendigkeit einer ordentlichen Zahn- und Schleimhautsituation, da das Risiko einer Kiefernekrose vor allem beim entzündeten und unbedeckten Knochen besteht.

Bei Implantaten führt die Bisphosphonat-Therapie zwar zu einer verlangsamten Einheilung aber auch zu einer besseren Osseointegration und langfristig zu einer verbesserten Stabilität. Somit bestehen keine Hindernisse zur Implantation bei laufender Osteoporosetherapie.

Zusammenfassend betont Prof. Kasperk, dass die medikamentöse Osteoporose-Therapie sicher und komplikationsarm ist und die Wirksamkeit in vielen Studien belegt ist. Neben der Reduktion der Frakturrate ist bei Patienten auch die Mortalitätsreduktion insgesamt (z.B. auch für kardiovaskuläre Erkrankungen) unter Bisphosphonat-Therapie bewiesen. Prof. Kasperk empfiehlt eine Absprache zwischen behandelndem Arzt und Zahnarzt.

**Professor Bentz** ging in dem zweiten Vortrag auf den Stellenwert der Bisphosphonate und des Antikörpers Denosumab bei der Behandlung von Tumoren ein.

Bei verschiedenen Tumorerkrankungen treten tumorassoziierte Veränderungen des Knochens auf wie Osteolyse, Osteosklerose, oder Osteopenie. Diese Veränderungen führen zu Hypercalciämie, Frakturen und Schmerzen. Die Therapie mit Bisphosphonaten oder mit Denosumab reduziert die Häufigkeit von skelettalen Komplikationen (SRE= skeletal related events). Zu den SRE´s zählen z.B. Instabilität, Fraktur, Spinalkanal-Kompression, Notwendigkeit einer Operation oder Strahlentherapie und Hyperkalziämie. Außerdem verbessert die Therapie die Lebensqualität und senkt die Morbidität. In einigen klinischen Studien zeigt sich, dass die Bisphosphonat-Therapie auch das Gesamt-Überleben verbessern kann. Nebenwirkungen betreffen hauptsächlich die Niere, und den Gastrointestinaltrakt, ein weiteres Risiko ist die Nekrose des Kieferknochens. Prof. Bentz machte deutlich, dass 99% der oral verabreichten Bisphosphonate nicht resorbiert werden und nur 0,2-0,5% im Knochen verbleiben, der restliche Anteil wird über die Niere ausgeschieden. Bei intravenös verabreichten Bisphosphonaten gehen 70% in das Skelettsystem und 30% werden über die Niere ausgeschieden.

Prof. Bentz empfiehlt, vor Beginn einer Bisphosphonat –Therapie eine zahnärztliche Vorstellung und gegebenenfalls eine zahnärztliche Sanierung.

Der dritte und letzte Vortrag von **Prof. Dunsche** ging um Bisphosphonat assoziierte Kiefernekrosen vor allem bei Tumorpatienten. Zu Beginn betonte er, dass die Kommunikation zwischen Arzt und Zahnarzt eine sehr wichtige Komponente in der Behandlung von Bisphosphonat-Patienten darstellt. Der Spontanverlauf einer Kiefernekrose geht über die Ausdehnung, Superinfektion mit Fistelung, Kieferbruch und Schmerzen. Eine Spontanheilung ist nicht möglich. Die Nekrose verläuft zunächst symptomlos, der Kieferknochen liegt frei, bis zu 70% tritt eine Nekrose bei nicht heilenden Extraktionswunden auf. Das Problem in der Mundhöhle besteht durch die hohe Keimbelastung bei einer offenen Wunde. Im gesunden Knochen hat dies normalerweise keine klinische Relevanz, da die Durchblutung sehr gut ist und ein hoher Stoffwechselumsatz vorliegt. Durch die Bisphosphonate ist die Durchblutung und der Umsatz reduziert und somit auch die Heilung. Ko-Faktoren der Entstehung von Kiefernekrosen sind zum Beispiel enorme Infektionen (aufgrund von Keimbesiedelung), Weichteil-Knochen-Wunden, Kopf-Hals-Strahlentherapie, Alkohol- & Nikotinabusus, Diabetes melitus und Adipositas. Da die Halbwertszeit der Bisphosphonate sehr lang ist, macht es laut den vorigen Beiträgen des Abends keinen Unterschied, ob die Bisphosphonate für einen operativen Eingriff abgesetzt werden. Klinisch jedoch beobachtet Prof. Dunsche eine direkte Schleimhauttoxizität bei Bisphosphonat-Patienten, deswegen hält er das vorübergehende Absetzen der Bisphosphonate, wenn möglich (je nach Indikation), für sinnvoll (drug-holiday).

Eine Kiefernekrose lässt sich in 3 Stadien einteilen: 0 (Frühstadium): Symptome, I: freiliegender Knochen ohne Nekrose, II: superinfizierte Nekrose und III: Nekrose mit Komplikation (Fistel, Fraktur). Die Behandlung umfasst die vollständige Entfernung des nekrotischen Gewebes und unbedingt eine spannungsfreie Defektdeckung mit gut vaskularisiertem Gewebe. Die besten Aussichten auf Erfolg hat eine primär großzügigere Resektion anstelle vieler kleiner Eingriffe. Dennoch bleibt jede Therapie individuell und muss der aktuellen Situation des meist schwer kranken Patienten angepasst werden. Zu prophylaktischen Maßnahmen gehören die Risikoabschätzung und Beratung des Patienten, Bedenken der Ko-Faktoren, enge Patientenbindung und Interdisziplinarität (Kommunikation zwischen Onkologen/Orthopäden und Zahnarzt). Die Patienten können in Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten unterteilt werden. Zu den Hochrisikopatienten zählen Patienten, denen Bisphosphonate intravenös verabreicht wurden, die zusätzlich eine Chemo-, Strahlen- oder Kortikoidtherapie erhielten oder Patienten mit Myelom oder skelettalen Metastasen. Zu den Niedrigrisikopatienten zählen Patienten, welche Bisphosphonate alleinig oral eingenommen haben, meist wegen einer Osteoporose. Für den Zahnarzt ist es wichtig, abnehmbaren Zahnersatz regelmäßig zu kontrollieren, um Druckstellen zu vermeiden, außerdem sollten konservierende Maßnahmen möglichst den chirurgischen vorgezogen werden. Notwendige Operationen sollten atraumatisch erfolgen, eine antibiotische Abschirmung prä- und postoperativ ist bei chirurgischen Eingriffen (auch bei der Parodontitis-Therapie) notwendig. Besonders wichtig ist die plastische Deckung nach einem operativen Eingriff. Die Naht sollte nicht vor dem 10ten Tag postoperativ entfernt werden. Durch Prävention kann den betroffenen Patienten viel Leid erspart werden, in seltenen Fällen müssen bei Tumorpatienten auch palliative Maßnahmen ergriffen werden. Per se sieht Prof. Dunsche keine Kontraindikation, bei Bisphosphonat-Einnahme Implantate zu inserieren, individuelle Risiken müssen jedoch berücksichtigt werden. Außerdem stellte Prof. Dunsche den „Bisphosphonat-Laufzettel“ vor ([www.onkosupport.de](http://www.onkosupport.de), Grötz K.A. im Auftrag der für ASO, Wiesbaden), der eine Art Überweisungsschein mit Konsilfunktion darstellt. Dieser soll zur Verbesserung der interdisziplinären Zusammenarbeit beitragen. Das Fazit des Vortrags für die zahnärztliche Praxis ist, dass immer nach Bisphosphonaten gefragt werden sollte (eventuell auch Präparate im Anamnesebogen erwähnen), dass man mit chirurgischen Eingriffen zurückhalten sein sollte. Wenn möglich sollte eine Sanierung vor Therapiebeginn erfolgen, kann aber bei einer onkologischen Situation noch bis zu 6 Wochen nach Therapiebeginn und bei einer Osteoporose-Therapie bis 3 Monate nach Therapiebeginn erfolgen. Außerdem sollte durch die Information des Patienten Prävention betrieben werden.

Die Take-Home-Message formulierte Prof. Kasperk für die Zahnärzte und Prof. Dunsche für die Ärzte:

Die Zahnärzte sollten (wie die Ärzte auch) die Gesamtgesundheit des Patienten einschätzen und medizinisch notwendige Behandlungen nicht blockieren, sondern Patienten anhalten, zur Routineuntersuchung zu erscheinen und für eine Zahn- und Schleimhautstatus sorgen, dass keine Infektionen bestehen.

Ärzte sollen die Zahnärzte ernst nehmen und die Patienten, vor allem bei einer onkologischen Therapie, vor Therapiebeginn zum Zahnarzt schicken. Außerdem sollen die Ärzte die Patienten über die seltene Nebenwirkung einer Osteonekrose im Vorfeld aufklären. Eine Sanierung der Zahnsituation kann auch noch Wochen nach begonnener antiresorptiver Therapie erfolgen

**Florentine Carow M.A.**

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809-22.

2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):756-65. Epub 2009 Aug 11.