

Tim F. Wolff, Eik Schiegnitz, Knut A. Grötz

Indikationsfindung und Behandlungsstrategien bei Antiresorptiva-Risikopatienten*

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten?

Sie können nach dem Artikel Ihre Antiresorptiva-Patienten in das individuelle Risiko klassifizieren und diese hinsichtlich eines Implantatwunsches nach dem aktuellen Stand der Leitlinien aufklären.

Zusammenfassung:

Die Antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose bzw. Kiefernekrose entwickelt sich insbesondere bei Patienten mit Bisphosphonat- und/oder Denosumabtherapie. Das Anwendungsgebiet dieser Medikamente erstreckt sich von Patienten mit Osteoporose bis hin zu multimorbiden Patienten mit ossären Metastasierungen solider Tumore. Die Ätiologie beschreibt neben dem reduzierten Knochenumbau auch weitere Faktoren wie Veränderungen auf die Weichgewebe, Gefäße und auch das Immunsystem. Hierbei spielen Triggerfaktoren wie entzündliche Veränderungen in der Mundhöhle, wie Parodontitiden, Periimplantitiden oder auch chirurgische Eingriffe, wie Zahnentfernungen und Prothesendruckstellen eine entscheidende Rolle. Bei anstehender zahnärztlicher kaufunktionaler Rehabilitation gilt es eine Versorgung zu wählen, die einerseits mit einem möglichst geringen Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose einhergeht. Andererseits ist in diesem Zusammenhang auch das allgemeinmedizinische Risiko eines eventuellen zahnärztlichen chirurgischen Eingriffs zu bedenken, womit besondere Sicherheitskautele bei Risikopatienten in den Vordergrund rücken. In Einzelfällen kann eine kaufunktionelle Rehabilitation auch einen implantologisch getragenen Zahnersatz beinhalten. Der mögliche Risikofaktor für die Entstehung einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose durch eine Prothesendruckstelle durch tegumental getragenen Zahnersatz kann in Folge dessen durch eine implantatgetragene Restauration reduziert werden.

Schlüsselwörter: Bisphosphonate; individuelles Risikoprofil; Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose; DGI-Laufzettel; Implantatinsertion; aktuelle Leitlinien

Zahnärzte am Rathaus, Am Oberborn 2, 63791 Karlstein am Main: Dr. Tim F. Wolff

Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie – Plastische Operationen – der Universitätsmedizin Mainz, Augustusplatz 2, 55131 Mainz: Dr. Dr. Eik Schiegnitz

Tagesklinik Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie Burgstraße 2–4, 65183 Wiesbaden und Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken, Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden: Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz

*Dieser Beitrag gehört thematisch zum Schwerpunktheft „Der Risikopatient“ (DZZ 6/2018), das Prof. Dr. Dr. Monika Daubländer, Mainz, betreut hat.

Zitierweise: Wolff TF, Schiegnitz E, Grötz KA: Indikationsfindung und Behandlungsstrategien bei Antiresorptiva-Risikopatienten. Dtsch Zahnärztl Z 2019; 74: 44–52

Peer-reviewed article: eingereicht: 18.03.2018, revidierte Fassung akzeptiert: 14.06.2018

DOI.org/10.3238/dzz.2019.0044–0052

Indication and treatment strategies in antiresorptive risk patients

Summary: Antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) develops primarily in patients with bisphosphonate and/or denosumab therapy. The therapeutic indications of these drugs range from patients with osteoporosis to multi-morbid patients with osseous metastases of solid tumors. In addition to reduced bone remodeling, etiology also describes other factors such as changes to the soft tissues, vessels and the immune system. Here, trigger factors such as inflammatory changes in the oral cavity, periodontitis, periimplantitis or even surgical procedures such as tooth extractions and prosthesis pressure points play a decisive role in the pathological process. If a full dental functional rehabilitation is to be realized, it is crucial to select a treatment regime that considers the least possible risk of developing osteonecrosis. Clearly general dental surgical procedural risks should also be considered. In individual cases functional rehabilitation may also include an implant-supported denture. The possible risk factor for the development of a drug-associated necrosis of the jaw by prosthetic pressure points caused by removable dentures can be reduced by using implant-supported restoration.

Keywords: bisphosphonate; individual risk; antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaw (ARONJ); DGI-evaluation chit; dental implant insertion; current state of the guidelines

Einleitung

Bisphosphonate werden seit über 25 Jahren erfolgreich in der Medizin zur Behandlung der Osteoporose sowie ossärer Metastasierung solider Tumoren eingesetzt. Die Erstbeschreibung der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (englisch: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw [BP-ONJ]) im Jahre 2003 [18] stellte Ärzte und Zahnärzte vor neue Herausforderungen und neue Behandlungsproblematiken. Einerseits bewirken Bisphosphonate über eine effektive Hemmung der Osteoklastenaktivität eine positive Knochenbilanz und somit eine Reduktion der Knochenresorption. Andererseits führen sie aber zu einer verminderten Knochenneubildungs- und -umbaurate („bone remodeling“), die unter bestimmten Voraussetzungen zu einer Kiefernekrose führen kann. In den nachfolgenden Jahren wurden auch für weitere Medikamente Kiefernekrosen beschrieben, die dem Bild der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose ähnelten. Da diesen Medikamenten die Gemeinsamkeit der an-

tiresorptiven Eigenschaften im Knochenmetabolismus zugrunde liegt, bzw. sie osteoprotektive Eigenschaften aufweisen, wurde der Begriff der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose durch den Terminus Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose abgelöst. Die Begrifflichkeit der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose beschreibt dabei dieselbe Entität und umfasst insbesondere neue Medikamentenstoffgruppen, z.B. Bevacizumab (Avastin), wobei diese sehr viel seltener mit einer Kiefernekrose assoziiert sind.

Die Entstehung einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose wird meist durch enorale Wunden, z.B. entzündliche veränderte Mundschleimhaut, Parodontopathien, chirurgische Eingriffe oder auch Prothesendruckstellen begünstigt (Abb. 1). Die Behandlung eines derartigen Risikopatienten mit Einschätzung des individuellen Risikos und nachfolgender kaufunktioneller Rehabilitation gestaltet sich komplex und benötigt in den meisten Fällen eine fachübergreifende Zusammenarbeit von Ärz-

ten und Zahnärzten. Zur präventiven und nachhaltigen Reduzierung der prothesenbedingten Druckstellen auf der Mundschleimhaut, kann eine Implantation für den Patienten das individuelle Risiko sogar senken und zu einer Verbesserung des Prothesenhalts führen. Da jeder operative Eingriff am Kiefer eines Antiresorptiva-Patienten selbst das Risiko einer späteren Kiefernekrose beinhaltet, ist das Risiko dem Nutzen gegenüberzustellen und eine individuelle Risikoprofilanalyse durchzuführen.

Dieser Artikel beschäftigt sich mit der aktuellen Literaturempfehlung zu diesem Thema sowie der Klassifizierung des individuellen Risikoprofils nach der S3-Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen und den Strategien zur Vermeidung einer ONJ sowie mit der aktuellen S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“ [33].

Bisphosphonate und Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen

Der physiologische Knochenstoffwechsel besteht aus einem aufeinander abgestimmten System von Knochenab- und -aufbauprozessen. Die Knochensubstanz-aufbauenden Osteoblasten, die abbauenden Osteoklasten sowie die entstehenden Osteozyten werden untereinander durch verschiedene Regelsysteme sowohl innerhalb als auch außerhalb der Knochenmatrix reguliert. Eine Stimulation der Osteoblasten führt zu

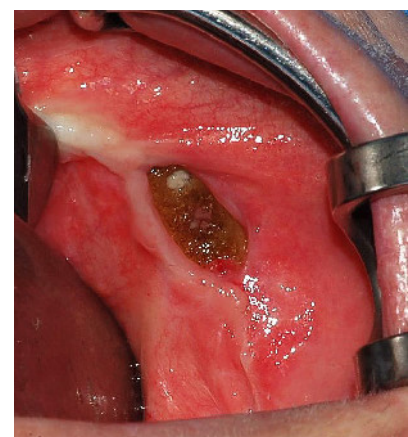


Abbildung 1 Freiliegender Knochen um Unterkiefer. Typisches klinisches Bild einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose



Abbildung 2 Teilausschnitt aus einem OPTG. Es sind die Extraktionsalveolen und osteolytische Prozesse in der Unterkiefer Front sowie regio 45 deutlich erkennbar.

Knochenaufbau. Die Stimulation der Osteoklasten wiederum bewirkt das Gegenteil, womit es zu einem kontinuierlichen geregelten Knochenaufbau- und abbau kommt. „Im physiologischen Gleichgewicht (steady state) halten sich Ab- und Aufbau die Waage, was zu einer kontinuierlichen Erneuerung des vorhandenen Knochengewebes führt (bone remodeling)“ [10]. Verschiedene pathologische Zustände können dieses Gleichgewicht erheblich stören. Die wichtigsten Erkrankungen sind dabei die Osteoporose, bei der es generalisiert zu einer negativen Knochenbilanz kommt und die onkologischen Erkrankungen, die mit Knochenmetastasen (z.B. Mamma- und Prostatakarzinom) vergesellschaftet sind oder primär im Knochengewebe stattfinden (Plasmocytom, Multiples Myelom). Allen diesen Erkrankungen gemeinsam ist die progrediente Instabilität des Skelettsystems mit zunehmendem Spontanfrakturrisiko und Folgeerscheinungen bis hin zur Querschnittslähmung. Die Medikamentengruppe der Bisphosphonate versucht genau in diesen aus dem Gleich geratenen Regulationsmechanismus positiv einzugreifen.

Bisphosphonate sind synthetisch hergestellte Analoga des Pyrophosphates und hemmen ein Enzym vornehmlich in Osteoklasten. Das supprimierte Enzym des Osteoklasten führt demnach zu einem vermindernden Knochenabbau. Der Eingriff in diesen Regelkreislauf des Knochenmetabolismus führt zu einem Ausbleiben des physiologischen Knochenbaus und somit zu einer ver-

minderten „bone remodeling“-Rate. In Verbindung mit weiteren Faktoren wird jedoch der beschriebene Eingriff in den Regelkreislauf als Hauptursache bei der Entstehung einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose angesehen.

Das Leitsymptom einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose ist der inspektorisch oder sondenpalpatorisch freiliegende Knochen. Weitere klassische Symptome sind Zahnlockerungen, Foeter ex ore, Kieferkammfisteln mit oder ohne Exsudation, Schwellungen oder spontane Sensibilitätsstörungen in der Unterlippe (Vincent-Symptom). Ein vorhandener oder „kommender und gehender“ Schmerz eines Patienten ist nicht als Leitsymptom anzusehen. Dieser ist eher Ausdruck der (Super-)Infektion und häufig von zusätzlicher Pus-Exsudation gekennzeichnet.

Der monoklonale IgG2-Anti-RANKL-Antikörper Denosumab (Handelsname: Prolia oder X-Geva) wird ebenfalls gesichert mit der Ausbildung von Kiefernekrosen in Verbindung gebracht [6]. Denosumab greift ebenfalls in den Knochenmetabolismus ein, indem es ein Protein inaktiviert, das normalerweise Osteoklasten aktiviert, sodass der Osteoklast in seiner Funktion gehemmt wird. Die Denosumab-Kiefernekrose zeigt laut aktueller Literatur mindestens gleich hohe Prävalenzraten wie bei onkologischen oder Osteoporose-Patienten unter Bisphosphonattherapie [22, 27].

Zu den häufigsten Indikationen der Antiresorptive gehören die Be-

handlung der primären und sekundären Osteoporose sowie die supportive Therapie onkologischer Erkrankungen. Dazu zählen:

- das multiple Myelom (oder auch Plasmocytom),
- die ossäre Metastasierung solider Tumoren, wobei das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom hier die Hauptindikation stellen,
- die primäre (meist postmenopausale) Osteoporose,
- die sekundäre (meist Therapieinduzierte) Osteoporose,
- der Morbus Paget.

Die wahrscheinlich häufigste Behandlung mit Antiresorptiva erfolgt bei primärer Osteoporose mit oraler Bisphosphonatmedikation oder einer intravenösen Dosis nur ein Mal pro Jahr. Bei sekundärer Osteoporose oder malignen Erkrankungen ohne Knochenmetastasen hingegen indizieren meistens i.v.-Gaben in Frequenzen von 2- bis 4-Mal pro Jahr [6]. Ossäre Metastasierungen und das multiple Myelom jedoch bringen eine Medikamentensteigerung zu einer intravenösen Therapie alle 4 Wochen [1, 30].

Neben den oben genannten Antiresorptiva-Medikamenten werden mittlerweile auch eine Reihe weiterer Medikamente verdächtigt, die eine Kiefernekrose auslösen können. Gesicherte Daten gibt es dabei nur zur Prävalenz einer Kiefernekrose unter dem Angiogenesehemmer Bevacizumab, der (ohne begleitende Bisphosphonat-Medikation) bei 0,3–0,4 % liegt [11]. Die Kombination eines Angiogenesehemmers wie Bevacizumab oder Sinitinib mit Bisphosphonaten zeigt jedoch eine Risiko- eskalation mit einer Prävalenz der Kiefernekrose von 16 % [3].

Weitere Fallberichte über ausgelöste Kiefernekrosen zeigen die Medikamente Trastuzumab (Handelsname: Herceptin) sowie Aflibercept (Handelsname: Zaltrap) [19, 20, 37]. Eine Aussage über die mögliche Prävalenz dieser Medikamente kann zurzeit noch nicht getroffen werden.

Für die klinische Routine sind somit die Gruppe der Antiresorptiva und das einzelne Medikament Avastin wichtig und konkret in die Anamneseerhebung des Zahnarztes aufzunehmen.

Definition und Prävalenz der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose

Die Besonderheit der Patientengruppe mit Antiresorptiva erklärt sich nicht nur anhand der Prävalenzraten, sondern mit dem Wissen, dass durch die komplexe Bindung der Medikamente am Hydroxylapatit des Knochens eine teilweise extrem lange und letztlich individuell sehr schwer abschätzbare Halbwertszeit vorliegt – bis hin zu mehreren Jahren. So kann sich auch nach jahrelangen symptomlosen Mundschleimhautverhältnissen eine Kiefernekrose entwickeln.

Die heute anerkannte Definition einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose setzt sich aus einer Trias von:

- mehr als 8 Wochen freiliegendem Knochen (Inspektion oder Sondentapation),
- Bisphosphonat-, Denosumab-Medikation bzw. Einnahme eines anderen entsprechenden Medikaments und
- fehlender Kopf-Hals-Bestrahlung in der Anamnese zusammen [18, 24, 25].

Nicht jeder Patient unterliegt jedoch demselben Risiko und derselben Prävalenz eine Kiefernekrose zu erleiden. Um das individuelle Risiko jedes Patienten zu ermitteln, bedarf es zunächst einer Unterscheidung des Risikos nach Literatur-basierten Kiefernekrose-Ereignisraten für drei typische Patientenkollektive, die wie folgt in der S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ [6] beschrieben sind:

- Niedriges Risikoprofil: 0,1 %
 - bei primärer Osteoporose (meist Alendronat oral seltener Zoledronat 5 mg i.v. alle 12 Monate oder 60 mg Denosumab alle 6 Monate)
- Mittleres Risikoprofil: 1 %
 - bei Therapie-induzierter Osteoporose (z.B. Zoledronat 4 mg alle 6 Monate oder Denosumab) oder bei prophylaktischer Gabe ohne Knochenmetastasen
- Hohes Risikoprofil: 4 bis 20 %
 - bei onkologischen Indikationen mit Knochenmetastasen bzw. beim Plasmocytom (z.B. Zoledronat 4 mg oder Denosumab 120 mg alle 4 Wochen) [6].



Abbildung 3 Das korrespondierende enorale klinische Bild. Freiliegender Knochen an den Alveolen mit einer putriden Superinfektion zeigt den enoralen Status.

Diese Einteilung der Patienten in ein niedriges, mittleres oder hohes Risiko ist sehr hilfreich, aber nur eine erste Annäherung an die Evaluation des individuellen Risikoprofils. Dieses setzt sich zusammen aus [23, 31, 32]:

- dem gewählten Bisphosphonatpräparat (Non-Amino- versus Amino-BP),
- der Applikationsart (i.v.- versus oraler Einnahme),
- der Dosis und Anzahl der Einzeldosen,
- der Therapiedauer,
- der Grunderkrankung (onkologisch versus nicht-onkologisch),
- weiteren Medikationen und Therapien (z.B. Chemo-, Cortison-, antiangiogenetische oder Strahlentherapie),
- anderen Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nikotinabusus, weitere Grunderkrankungen etc.),
- lokalen Infektionseintrittspforten (Parodontitis, Mundhygiene mit eventuellen Verletzungen der Mundschleimhaut, chirurgische Eingriffe, Prothesendruckstellen).

Um diese sehr komplexe Evaluation des individuellen Risikoprofils einerseits für den Zahnarzt zu erleichtern und andererseits die notwendige interdisziplinäre Kommunikation zwischen den Antiresorptiva-verordnenden Ärzten zu verbessern, wurde ein sogenannter „Laufzettel“ entwickelt, der auch in der S3-Leitlinie zur Anwendung empfohlen wird [8]. In die-

sem werden die Grunderkrankungen des Patienten, die Medikationsart sowie eventuell weitere onkologische Therapien (Chemotherapie, Strahlentherapie, Immun- oder Antikörpertherapie oder auch Cortison-Therapie) bedacht und können individuell nachgehalten werden.

Ätiologie und Pathogenese der Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose

In der Entstehung der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus [12, 35]. Neben der schon oben beschriebenen reduzierten „bone remodeling“-Rate haben die eingesetzten Medikamente unterschiedlich starken Einfluss auf die Gingiva. Hierzu gehören Fibroblasten, Keratinozyten und Gefäßzellen.

Als mögliche Triggerfaktoren haben sich Entzündungen im Kieferbereich herauskristallisiert. Hierzu zählen insbesondere Gingivitiden, Parodontitiden oder eine Dentito difificilis. Einen ebenfalls großen Einfluss sieht die Literatur in einer bakteriellen Besiedlung, die in Folge von chirurgischen Eingriffen, wie Zahnextraktionen oder auch Verletzungen der Mundschleimhaut durch Prothesendruckstellen, scharfe Knochensanten, Putzdefekte oder Einbisse, entstanden sind.

Mehrere Studien stützen die Annahme, dass es einen direkten Zu-

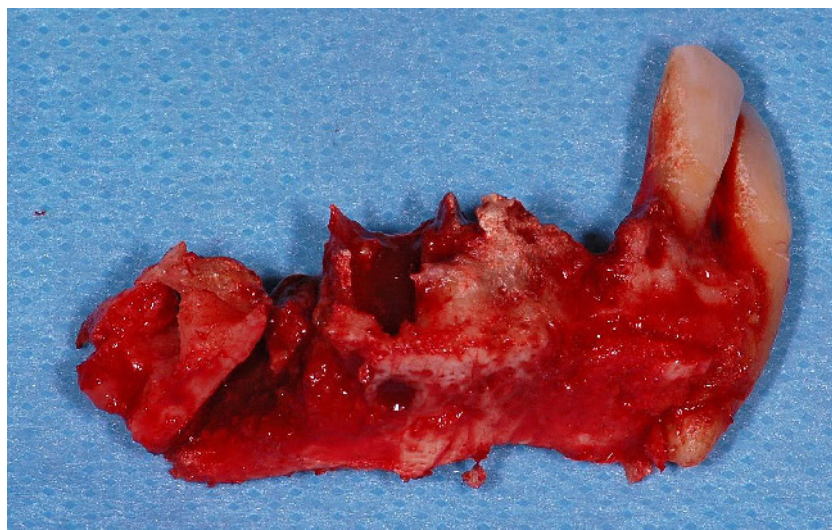
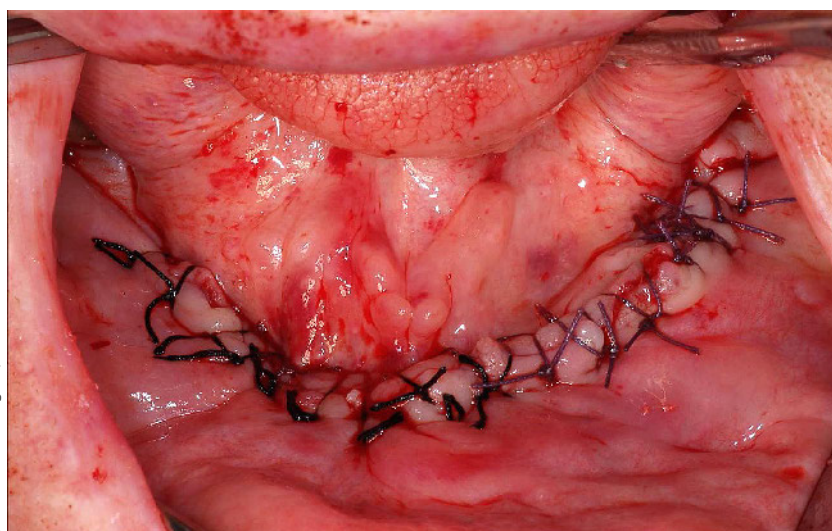


Abbildung 4 Resektat des Unterkiefers mit teilweiser gräulich-grüner Knochennekrose



(Abb. 1–5: E. Schiegnitz)

Abbildung 5 Zustand nach Resektion und Glättung der scharfen Knochenkanten im Unterkiefer mit plastischer Deckung

sammenhang zwischen dem Vorliegen einer nicht behandelten bzw. exazerbierten Parodontitis und der Entwicklung einer Kiefernekrose gibt [21, 26, 28, 29]. So haben Patienten mit Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose meist weniger Zähne als entsprechende Kontrollgruppen und ein höheren quantitativen (mehrere Zähne) und qualitativen Attachmentverlust (stärkerer Attachmentbefall) [28, 36]. Gleiche Nachweise gibt es zu den wichtigen Auslösern „Prothesendruckstelle“ und „Zahnextraktion ohne Sicherheitskautele“. Wichtig ist, dass die manifeste Infektion sich dabei im Weichgewebe (inklusive Parodont) abspielt bzw. das knöcherne

Lagergewebe bei „Tegumentperforation“ (Druckstelle) oder offener Weichteil-Knochenwunde (Extraktionsalveole) bakteriell besiedelt wird. Es kommt dann – im Gegensatz zur infizierten Osteoradionekrose oder zu seltenen Sequestrierungen bei chronischer Osteomyelitis – nicht zu einer passageren Ostitis oder Osteomyelitis, sondern der Knochen wandelt sich direkt in eine Nekrose um (Abb. 2–5).

Herausragende Wichtigkeit haben alle Maßnahmen zur Vermeidung einer ONJ vor Beginn einer AR-Therapie (ONJ-Prophylaxe) oder unter laufender bzw. nach einer AR-Therapie (ONJ-Prävention). Diese ONJ-Vermeidungsstrategien, insbesondere die

ONJ-Prophylaxe, ist maßgeblich an eine gute Kooperation der AR-Verordnenden und dem jeweiligen Hauszahnarzt des individuellen Patienten geknüpft.

Deshalb rüttelt eine Studie aus dem Jahre 2016 geradezu auf: Hierbei wurden 192 Internisten, Orthopäden und Kinderärzte in Seoul, Südkorea, zu dem Thema Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose, der Prophylaxe, der Prävention und der Therapie befragt. 22 % der Befragten kannten das Krankheitsbild der Osteonekrose nicht und nur weniger als 30 % überweisen überhaupt für orale Prophylaxe-/Präventionsmaßnahmen [14]. Zentral ist dabei, dass immerhin 78 % der Befragten das ONJ-Problem bewusst war und dennoch nur circa 30 % eine ONJ-Prophylaxe initiierten! Diese fast 50 % der Befragten gilt es wachzurütteln und die rechtzeitige Überweisung des Patienten an den jeweiligen Hauszahnarzt vor AR-Therapie vorzunehmen. Die Studie zeigt nämlich die große Problematik, dass selbst wenn der Zahnarzt von dem Krankheitsbild wusste, jedoch der Patient durch den behandelnden Arzt nicht darüber aufgeklärt wurde, keine Möglichkeit der Vermeidung einer Osteonekrose vorhanden ist.

Prophylaxe einer Kiefernekrose

Aus diesem Grund werden in der aktuellen S3-Leitlinie Empfehlungen zur Prophylaxe einer Kiefernekrose vor Beginn einer Therapie mit Antiresorptiva aufgeführt. Es sei anzumerken, dass die aufgeführten Maßnahmen der regulären zahnärztlichen Prophylaxe entsprechen und eigentlich keine Besonderheit für Bisphosphonat-Patienten darstellen [6]:

- Entfernung von nicht erhaltbaren sowie nicht erhaltungswürdigen Zähnen und Implantaten,
- Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen durch Beginn einer systematischen Parodontaltherapie an erhaltungswürdigen parodontal erkrankten Zähnen (dies kann auch parallel zum Beginn der BP-Therapie fortgesetzt werden),
- Beginn einer systematischen Periimplantitistherapie an erhaltungswürdigen Implantaten (dies kann

Für ein Implantat sprechen	Gegen ein Implantat sprechen
Niedrigeres Osteonekroserisiko	Höheres Osteonekroserisiko
Keine Osteonekrose in Eigenanamnese	Bestehende/vorausgegangene Osteonekrose
Gute onkologische Prognose	Schlechte onkologische Prognose
Keine Infektionsherde	Bestehende Infektionsherde
Klinisch keine scharfen Kanten, radiologisch keine persistierende Alveolen	Klinisch und radiologisch schlechtes bone remodeling und schlechte Knochenneubildungsrate
Gute Compliance	Schlechte Compliance
Gute Mundhygiene	Schlechte Mundhygiene
Vermeidung von Prothesendruckstellen	Keine Vermeidung von Prothesendruckstellen
Hohe Indikationsstärke	Fragliche Notwendigkeit eines Implantates bzw. gleichwertiger konventionell prothetischer Ersatz möglich
Keine Augmentation erforderlich	Notwendigkeit einer Augmentation

Tabelle 1 Übersicht und Zusammenfassung zur Implantatindikation bei Antiresorptiva-Patienten. Aus S3-Leitlinie: „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Biphosphonate)“ [33]

- auch parallel zum Beginn der BP-Therapie fortgesetzt werden),
- Entfernung von teilretinierten Zähnen mit chronischer Perikoronitis,
- Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und anderen enossalen chronischen Infektionsherden,
- Wurzelspitzenresektionen nur bei klinisch symptomatischer apikaler Parodontitis (Cave: allein der radiologische Befund einer apikalen Osteolyse ist wegen der verminderten Knochenneubildungsrate bei diesen Patienten keine WSR-Indikation!),
- Wurzelkanalbehandlung avitaler nicht wurzelbehandelter Zähne,
- Sanierung bestehender und Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten durch Behandlung bestehender Druckstellen (Änderung des Zahnersatzes),
- Minderung des Druckstellenrisikos durch Anpassung der Prothesen-

- basis, Glätten scharfer Kanten, Exostosen und Tori mit relevantem Risiko für zukünftige Mukosaperforationen,
 - Motivation und Instruktion zu überdurchschnittlicher Mundhygiene,
 - Eingliederung des Patienten in ein risikoadaptiertes Recall-Programm.
- Bei allen Empfehlungen sollte die vom Patienten leistbare Mundhygiene beachtet werden. Selbstverständlich sollten optimale Ergebnisse der häuslichen Mundhygiene ausgeschöpft werden und der Patient während der Behandlungs- oder Kontrolltermine remotiviert werden. Jedoch müssen auch Limitierungen der Mundhygiene durch eventuelle Allgemeinerkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis, Morbus Parkinson oder einem Zustand nach Apoplex) in die Betrachtungsweise und Beurteilung der Erhaltungswürdigkeit parodontal vorerkrankter Zähne mit ein-

bezogen werden. Wenn auch nach Ausschöpfung aller Möglichkeiten eine adäquate Mundhygiene seitens des Patienten nicht stattfinden kann, so sollte dieser als Hochrisikopatient für die Entstehung einer Kiefernekrose klassifiziert werden.

Sobald die Indikation eines chirurgischen Eingriffes bei einem Antiresorptiva-Patienten gestellt wird, sollten für jeden Eingriff individuell die Vor- und Nachteile sowie Folgen des Eingriffes bedacht werden. So könnte jeder operative Eingriff am Kiefer eines Patienten mit Antiresorptiva das Risiko einer späteren Kiefernekrose erhöhen. Hier gilt es seriös abzuwägen, ob das Unterlassen eines Eingriffes (Zahntfernung) bei relevanter dentaler Infektion gerechtfertigt ist! Meist ist der gesicherten OP-Indikation dann mit der Abwägung entsprechender Kautelen zu folgen.

Andererseits stellt ein weiterer Risikofaktor die Prothesendruckstelle dar, die ebenfalls die Entstehung einer Osteonekrose triggern könnte [34]. Zur Reduzierung des Risikos der Prothesendruckstelle ist die Insertion von Implantaten eine gute Möglichkeit, um tegumental getragenen Zahnersatz zu umgehen. Jedoch tragen Implantate per se durch eine eventuelle Periimplantitis oder der Eingriff bei bereits stattgehabter antiresorptiver Therapie ein Risiko für die Entwicklung einer Kiefernekrose [34].

Kautelen bei Zahntfernungen

Eine notwendige Zahntfernung sollte auch bei Risikopatienten nicht lange hinausgezögert werden. Damit der Eingriff so problemlos wie nur möglich stattfinden kann, gibt es eine Reihe von definierten Sicherheitskautelen:

- eine prolongierte perioperative, systemische antibiotische Absicherung mindestens ab dem Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung. Hier empfiehlt es sich als Antibiotikum Amoxicillin, 1 g 3x täglich, oder (bei Penicillinallergie) Clindamycin 600 mg 3x täglich zu verschreiben.
- minimalinvasive Operationen sowie ein atraumatisches Vorgehen (Vermeidung thermischer oder me-

chanischer Läsionen des knöchernen Gewebes),

- sorgfältige Abtragung der scharfen Knochenkanten (modellierende Osteotomie), insbesondere zur Vermeidung sekundärer Mukosaperforationen. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass es auch bei einer „einfachen“ Zahnentfernung eine „Aufklappung“ bzw. eine Lappenbildung benötigt. Zur zusätzlichen atraumatischen Glättung der scharfen Knochenkanten hat sich die minimalinvasive Piezochirurgie etabliert.
- primär plastische Deckung des Defektes mit spannungsfreien Wundverschluss.

Antiresorptiva und Implantate

Um sowohl dem Patienten als auch dem behandelnden Arzt/Zahnarzt zu dieser Thematik eine Hilfestellung zu geben, erschien 2016 eine neue S3-Leitlinie unter dem Titel: „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“ [33].

Grundsätzlich steht in der Planung der kaufunktionellen Rehabilitation von Patienten unter antiresorptiver Therapie am Anfang die oben beschriebene Risikoevaluation. Um die Risikoeinschätzung für den behandelnden Zahnarzt, Oralchirurgen oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen zu erleichtern, wurde – am Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Implantologie orientiert – am Ampelschema der SAC-Klassifikation ein Risiko-Evaluationsbogen entworfen. Die Einschätzung des Risikos erfolgt nach der Grunderkrankung und Indikation der antiresorptiven Therapie, nach der Medikation, nach der zeitlichen Dynamik der Medikation, nach weiteren ggf. onkologischen Therapien und nach der lokalen Knochenneubildungsrate bzw. der knöchernen Situation. Hierbei wird das ONJ-Risiko in „niedrig = grün“, „mittel = gelb“ und „hoch = rot“ eingestuft [5].

Einer besonderen Bedeutung kommt dem radiologischen Befund der „persistierenden Alveole“ zu. Durch die antiresorptive Therapie induzierte radiologische Veränderung in der Panoramaschichtaufnahme

kann eine nicht ausgeheilte Alveole im Röntgenbild als Indikator für eine sehr geringe knöcherne Regeneration angenommen werden [4]. Der klinisch und radiologische Heilungsverlauf der Alveolen sollte demnach mit in die Evaluation einer möglichen Implantation eingehen [33].

Eine manchmal besonders schwierige aber notwendige Diskussion ist die Nachfrage und Klärung der eigenen Patientenprognose *quoad vitam*. Bei allen Patienten mit onkologischer Grunderkrankung sollte diese fremdanamnestic (durch Anruf beim Onkologen) erhoben und in die Indikationsfindung einbezogen werden [33].

Des Weiteren soll die Implantatindikation dahingehend überprüft werden, ob durch Insertion von Implantaten das Osteonekrosrisiko gesenkt werden kann, indem Prothesendruckstellen vermieden werden können und somit es zu einer Reduktion der Schleimhautbelastung führt [33]. Je umfangreicher das periimplantäre Lagergewebe durch augmentative Maßnahmen jedoch verbessert werden muss, desto größer ist das Risiko einer Wundheilungsstörung und eines eventuellen Misserfolgs.

Eine Tabelle aus der S3-Leitlinie: „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“ [33] gibt eine gute Zusammenfassung zur Implantatindikation (Tab. 1). Hier kann der behandelnde Zahnarzt bzw. Arzt mit dem Patienten zusammen auch anschaulich den Algorithmus zur Entscheidungsfindung, die für oder gegen ein Implantat spricht, durchgehen.

Bei Einhaltung der angesprochenen Punkte und Eingliederung des Patienten in die korrekte Risikogruppe ist eine Implantation bei Antiresorptiva-Patienten erfolgsversprechend. Zurückliegende Studien und Metaanalysen sowie Literaturlauswertungen geben die Implantatüberlebensrate mit 95–100 % [7, 16] bzw. 86 % [13] an. Zwar werden in den meisten Studien Patienten mit primärer und sekundärer Osteoporose sowie oraler Bisphosphonatmedikation evaluiert, also Patienten mit eher einem niedrigen Risiko eine Osteonekrose zu entwickeln. Jedoch zeigen

auch zwei systematische Reviews aus dem Jahr 2013 in einer oralen oder intravenösen Bisphosphonattherapie keine absolute Kontraindikation für eine Implantattherapie [2, 9].

Am Schluss der präoperativen Phase steht die Aufklärung des Patienten. Vor der geplanten Implantatinsertion soll der Patient über das individuelle Risiko einer Osteonekrose aufgeklärt werden. Die Aufklärung sollte ebenfalls die Alternativen der Therapie mit allen Vor- und Nachteilen sowie die Aufklärung über die strukturierte Nachsorge, inklusive dem Hinweis über diesbezügliche Folgekosten, beinhalten. Zwei zentrale Punkte sollten mit dem Patienten besprochen werden: das Risiko einer Osteonekrose durch einen zahnärztlich operativen Eingriff, also die Implantation selbst, und das mögliche zukünftige Risiko einer Periimplantitis. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass das Risiko einer Periimplantitis, also einer bakteriellen Besiedlung der Gingiva und des periimplantären Lagergewebes, als Auslöser einer Kiefernekrose als bedeutenderer Faktor angesehen wird, verglichen mit dem Risiko der eigentlichen Implantation. Da zur Verhinderung eines integumental getragenen Zahnersatzes mehrere Implantate inseriert werden müssten, ist die konsequente Prophylaxe und Nachsorge der Implantate einer der zentralen Punkte für den Patienten und Zahnarzt [15, 17, 28, 34]. Maßgeblich ist die regelmäßige Nachsorge für den implantatgetragenen Zahnersatz. Das Augenmerk liegt hierbei auf der korrekten Passgenauigkeit vor allem kleiner Prothesensättel im distalen Bereich. Auch diese könnten bei ungenügender Passung zu einer Druckstellen-assoziierten Nekrose führen.

Operatives Vorgehen

Ein operativer Eingriff bei Antiresorptiva-Patienten benötigt eine genaue Planungsphase. Für ein perioperatives Absetzen der Antiresorptiva (sog. „drug holiday“) gibt es laut aktueller Literatur keine belastbaren Daten und es kann keine Empfehlung dazu abgegeben werden [33].

Unter Einhaltung von bestimmten Sicherheitskautele (u.a. prolongierte perioperative Antibiose, streng

flüssige bis weiche Kostform, minimalinvasives Operieren) kann eine Implantation sicher stattfinden. Die perioperative systemische Antibiotikaprophylaxe soll bei jedem Antiresorptiva-Patienten durchgeführt werden. Jedoch kann kein einheitliches Antibiotikaprotokoll empfohlen werden. Vielmehr bedarf es einer individuellen Indikation der Antibiose. Analog zur Endokarditisprophylaxe könnte eine Einzeldosis 30–60 min vor dem Eingriff ausreichend sein, wobei in der Literatur partiell auch früher begonnen und über einen Zeitraum von mehreren Tagen das Antibiotikum verabreicht wird [33]. Bewährt hat sich im klinischen Alltag eine prolongierte perioperative, systemische antibiotische Abschirmung bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung nach der Operation.

Insgesamt dominierten – nach positiver Indikationsfindung für eine Implantation – bei diesen Patienten die konservativen Behandlungsprotokolle:

- keine Sofortimplantationen (zusammen mit Zahntentfernungen!),
- keine Sofortversorgungen,
- keine Sofortbelastungen,
- tendenziell mittelfeste Primärstabilitäten anstreben (z.B. Gewindefschneidung, Verzicht auf Konizitäten),
- tendenziell periimplantitisvermeidende Protokolle (z.B. Angulation, vertikale biologische Breite etc.).

Zum Einheilmodus der Implantate gibt es keine verlässlichen Daten. Dem transgingivalen Einheilen mit einer initial ggf. leichteren Kontaminierung des Knochens über die größere Wunde steht ein zweiter Eingriff bei der Freilegung einer subgingivalen Einheilung gegenüber. Ebenfalls einer Vermutung bedarf es der Einheilzeit nach Implantation. Auf Basis der reduzierten Knochenumbaurate kann man wahrscheinlich von einer längeren Einheilzeit ausgehen, bis das Implantat sicher osseointegriert ist.

Fazit

Mit der neuen S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)“ findet der Behandler eine gute Hilfestellung zur

Entscheidungsfindung für die Insertion von Implantaten bei genau diesen Risikopatienten. In Kombination mit einer weiteren Risikoevaluation mittels des ASORS-Laufzettels und des DGI-Evaluationsbogen kann die Indikation einer implantologischen Versorgung genau überprüft werden. Die Insertion von Implantaten bei Antiresorptiva-Patienten kann unter bestimmten Voraussetzungen die funktionelle Rehabilitation beinhalten und somit wahrscheinlich das Risiko einer Osteonekroseentwicklung über die Vermeidung von Prothesendruckstellen reduzieren. Weitere Langzeitstudien sind jedoch notwendig, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der implantologisch-prothetischen Lösung des Patienten zu evaluieren.

Interessenkonflikte:

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

1. Arantes HP, Silva AG, Lazaretti-Castro M: Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 206–212
2. Chadha GK, Ahmadi A, Kumar S, Sedghizadeh PP: Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol* 2013; 39: 510–520
3. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G et al.: Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009; 76: 209–211
4. Groetz KA, Al-Nawas B: Persisting alveolar sockets—a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1571–1572
5. Groetz KA, Al-Nawas B: Laufzettel Bisphosphonate Risiko-Evaluation bei antiresorptiver Therapie vor Implantation. 2013
6. Groetz KA, Piesold J-U, Al-Nawas B: S3-Leitlinie: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF 007–091 2012

7. Groetz KA, Schiegnitz E, Wolff TF: Handbuch MKG 2016: MKG-Update 2016 ONKO II: SUPPORTIVE TU-BETREUUNG, Wiesbaden 2016

8. Grötz KA: Patientenbezogener Laufzettel „Überweisung/Konsil vor Bisphosphonat-Therapie“, ASORS Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft, Stand 06/2012, ASORS

9. Grötz KA, Al-Nawas B, Terheyden H: Implantate und Bisphosphonat-Therapie. *Implantologie* 2013; 21: 53–59

10. Grötz KA, Schiegnitz E, Wolff TF: Handbuch ZMK 2015: ZMK-Update 2015 Risikopatienten in der ZMK (inkl. Impl. bei Risikopatienten), Wiesbaden 2015

11. Guarneri V, Miles D, Robert N et al.: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 181–188

12. Hagelauer N, Ziebart T, Pabst AM, Walter C: Bisphosphonates inhibit cell functions of HUVECs, fibroblasts and osteogenic cells via inhibition of protein geranylgeranylation. *Clin Oral Investig* 2015; 19: 1079–1091

13. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M: The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc* 2009; 37: 39–42

14. Kim JW, Jeong SR, Kim SJ, Kim Y: Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health* 2016; 16: 92

15. Krimmel M, Ripperger J, Hairass M, Hoefert S, Kluba S, Reinert S: Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? *Oral Maxillofac Surg* 2014; 18: 213–218

16. Kumar MN, Honne T: Survival of dental implants in bisphosphonate users versus non-users: a systematic review. *Eur J Prosthodont Restor Dent* 2012; 20: 159–162

17. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI: Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25: 632–640

18. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1117

19. Pilanci KN, Alco G, Ordu C et al.: Is administration of trastuzumab an independent risk factor for developing osteonecrosis of the jaw among metasta-

tic breast cancer patients under zoledronic acid treatment? *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e671

20. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R et al.: Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori* 2015; 102; S74–S77

21. Pushalkar S, Li X, Kurago Z et al.: Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci* 2014; 6: 219–226

22. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014; 19: 403–410

23. Rahimi-Nedjat RK, Sagheb K, Pabst A, Olk L, Walter C: Diabetes mellitus and its association to the occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dent J* 2016; 4: 1–7

24. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B: 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

25. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534

26. Saia G, Blandamura S, Bettini G et al.: Occurrence of bisphosphonate-related

osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 797–804

27. Smith MR, Saad F, Coleman R et al.: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46

28. Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, Hodges JS et al.: Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontol* 2014; 85: 226–233

29. Tsao C, Darby I, Ebeling PR et al.: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 1360–1366

30. von Moos R: Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist* 2005; 10 (Suppl 1): 19–24

31. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N et al.: Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med* 2010; 6: 11

32. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA et al.: Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008; 54: 1066–1072

33. Walter C, Al-Nawas B, Haßfeld S, Sader R, Ullner M, Grotz KA: Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphospho-

nate) – S3-Leitlinie (Langversion), Stand: Juli 2016

34. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grotz KA: Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review. *Int J Implant Dent* 2016; 2: 9

35. Walter C, Klein MO, Pabst A, Al-Nawas B, Duschner H, Ziebart T: Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clin Oral Investig* 2010; 14: 35–41

36. Walter C, Laux C, Sagheb K: Radiologic bone loss in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a case-control study. *Clin Oral Investig* 2014; 18: 385–390

37. zm-online (2016): Rote-Hand-Brief für Zaltrap



(Foto: privat)

DR. TIM WOLFF, M.SC.
Zahnärzte am Rathaus,
Am Oberborn 2,
63791 Karlstein am Main
Wolff.Tim@gmx.de
www.zahnarzt-karlstein.de