




Bisphosphonat assoziierte Osteonekrose

A. Wutzl, R. Seemann, G. Russmüller, D. Holzinger, R. Ewers, C. Klug

Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
 Medizinische Universität Wien
 Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr.Dr. R. Ewers



Einleitung

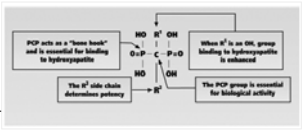
- Anwendungsgebiete von I.v.-Bisphosphonaten (Pamidronat und Zoledronat) :
 - Tumorinduzierte Hyperkalzämie
 - Tumorinduzierte Osteolyse bei
 - Knochenmetastasen solider Tumore
 - Multiples Myelom
 - Morbus Paget
- Anwendungsgebiete von oralen Bisphosphonaten (Alendronat oder Risedronat) :
 - Osteoporose

Einleitung

Sie sind Verwandte der Pyrophosphate und binden an die Knochenminerale um Osteoklasten;

Bisphosphonate werden jedoch vom Körper nicht verwertet.

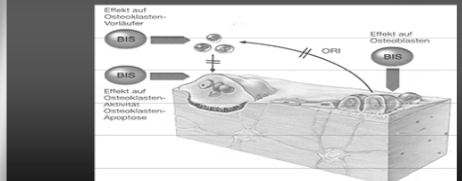
Sie führen zu einer Reduktion des Knochenumbaus durch Hemmung der Osteoklasten.



Einleitung

Wie wirken Bisphosphonate?

Effekte auf Osteoklasten-Vorläufer → Hemmung der Osteoklasten-Bildung
Direkte Effekte auf reife Osteoklasten → Verlust der Osteoklasten-Funktion
Effekte auf Osteoblasten → Apoptose



Einleitung

Pamidronat und Zoledronat werden bei Tumorerkrankungen über die Vene verabreicht;

im Gegensatz dazu wird die Osteoporose mit Tabletten - Bisphosphonaten (Alendronat oder Risedronat) behandelt.

| COMPOUND | PRECLINICAL ANTIRESORPTIVE RELATIVE POTENCY | ROUTE OF ADMINISTRATION |
|---|---|------------------------------|
| Short Alkyl or Methyl Side Chain Etidronate (Didronel) ¹ | 1 | Oral (O) Intravenous (IV) |
| Cyclic Chloro Side Chain Tiludronate (Skelid) ² | 10 | O |
| Aminotriethyl Group Pamidronate (Aredia) ³ Acidronate (Dronate) ⁴ | 100 100-1,000 | IV O |
| Cyclic Nitrogen-Containing Side Chain Meditronate (Medit) ⁵ Bonedronate (Bonva) ⁶ Zoledronate (Zometa) ⁷ Zoledronate (Zometa) ⁸ | 1,000-10,000 1000-10,000 ≥ 10,000 | O O IV |

* Adapted from Wutzl.⁹
¹ Didronel is manufactured by Procter & Gamble Pharmaceuticals, Cincinnati.
² Skelid is manufactured by Bristol-Myers Squibb, New York, N.Y.
³ Aredia is manufactured by Novartis Pharmaceutical Co., East Hanover, N.J.
⁴ Dronate is manufactured by Novartis Pharmaceutical Co., East Hanover, N.J.
⁵ Bonva is manufactured by Procter & Gamble Pharmaceuticals.
⁶ Zometa is manufactured by Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, N.J.
⁷ Zometa is manufactured by Novartis Pharmaceuticals Co.

Einleitung

Die Häufigkeit einer Osteonekrose unter Pamidronat oder Zoledronat:

1.5% nach einjähriger Gabe
7.7% nach 3 Jahren Therapie.

(Bamias et al., Journal of Clinical Oncology 2005)

Einleitung

Der Beweis des Zusammenhanges zwischen Bisphosphonaten und dem Auftreten der Osteonekrose im Kieferknochen bleibt offen.

Mögliche Mitwirkende der Osteonekrose des Kieferknochens:

Cortison

Chemotherapie

Thalidomid

Obwohl diese Therapien nicht als Ursache in Frage kommen, schwächen sie das Immunsystem.

Marx et al, J Oral Maxillofac Surg Nov 05

auslösende Ereignisse

- Spontanausbruch 25.2%
 - Zahnextraktion 37.8%
 - fortgeschrittene Parodontitis 28.6%
 - Para-Chirurgie 11.2%
 - dentale Implantation 3.4%
 - Endontie 0.8%
- *Ausbruch am häufigsten in Zusammenhang mit zahnärztlichen Eingriffen*

Manifestation

1. Stadium: schmerzloser, freiliegender Knochen.

Manifestation

2. Stadium: Entzündung, Begleitschwellung, Schmerzen

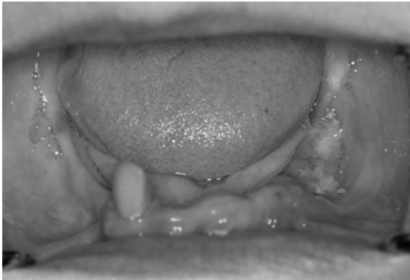
Manifestation

3. Stadium: Knochenbrüche und Abszesse

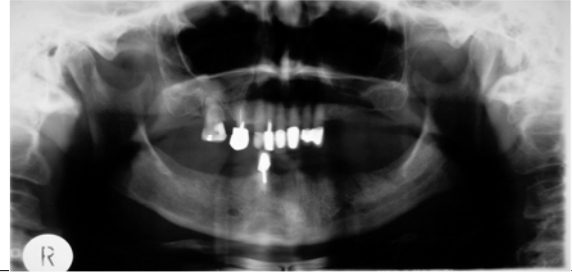
Fallbeschreibung

77 jährige Patientin, zugewiesen vom Zahnarzt, mit Osteonekrose im Unterkiefer nach Extraktion eines Zahnes vor 6 Monaten
ein multiples Myelom besteht seit 1999, intravenöse Therapie mit Zolendronat seit 2 Jahren 1x monatlich

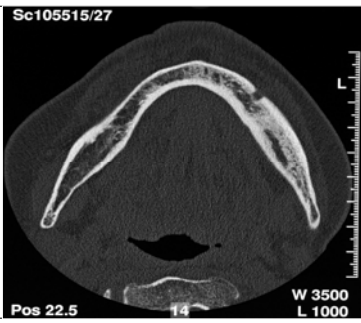
Fotos präoperativ



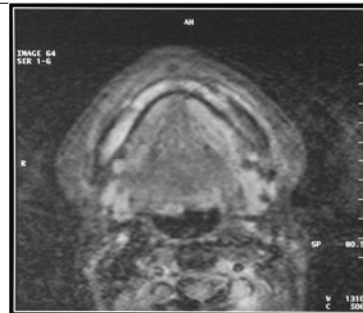
Diagnostik: OPTG



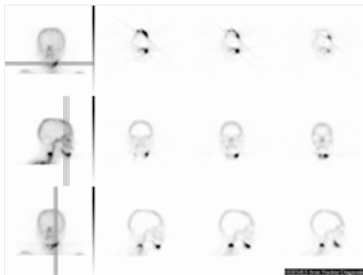
Diagnostik: CT



Diagnostik: MRT



Diagnostik: SPECT



Therapie

- Unmittelbar postoperativ



Konsensuspublikationen

Prophylaxe vor i.v. BP-Therapie

- kompletter zahnärztlicher Status
- apikale Beherdungen sanieren
- parodontologische Sanierung
- Kontrolle auf Prothesendruckstellen
- sextantenweise schnelle Gesamtsanierung
- Zähne mit fraglicher Erhaltung sofort extrahieren
- Kontrolle beim Zahnarzt alle 6 Monate

- für orale BP-Therapie gelten diese Empfehlungen derzeit nicht

Konsensuspublikationen

- Vor Bisphosphonattherapie:
 - Infektionsquellen eliminieren und Prothesen optimieren
- Bei laufender i.v. Bisphosphonattherapie:
 - Chirurgische Therapien so zurückhaltend als möglich
 - Chirurgische Therapien immer unter antibiotischen Schutz
 - Bei Extraktionen: Wundverschluss
- Bei bereits aufgetretenen Osteonekrosen:
 - i.v. Bisphosphonat durch Internisten wenn möglich absetzen
 - Sequester entfernen, intakte SH jedoch belassen
 - Elektive Chirurgie vermeiden
 - Frakturen osteosynthetisch versorgen
 - Keine mikrovaskulären Transplantate in der Akutphase

Konsensuspublikationen

Prophylaxe während i.v. BP-Therapie

- nur minimal invasive Zahnheilkunde
- statt Extraktionen Therapieversuch mittels Endontie
- Kofferdamm atraumatisch fixieren
- atraumatische Zahnextraktionen
- dentale Implantate sind kontraindiziert
- KFO nicht empfohlen
- BP-Pause oder Absetzen fallweise möglich
- perioperative AB-Prophylaxe, Wundverschluss

- für orale BP-Therapie gelten diese Empfehlungen derzeit nicht

Konsensuspublikationen

- Vor Bisphosphonattherapie:
 - Infektionsquellen eliminieren und Prothesen optimieren
- Bei laufender i.v. Bisphosphonattherapie:
 - Chirurgische Therapien so zurückhaltend als möglich
 - Chirurgische Therapien immer unter antibiotischen Schutz
 - Bei Extraktionen: Wundverschluss
- Bei bereits aufgetretenen Osteonekrosen:
 - i.v. Bisphosphonat durch Internisten wenn möglich absetzen
 - Sequester entfernen, intakte SH jedoch belassen
 - Elektive Chirurgie vermeiden
 - Frakturen osteosynthetisch versorgen
 - Keine mikrovaskulären Transplantate in der Akutphase

Therapeutisches Vorgehen

| | | |
|-----------|--|---|
| Stadium 0 | Radiologische Auffälligkeiten: Sclerose der Lamina dura mit vergrößertem Periodontalspalt, keine klinische Symptomatik | Perfekte Mundhygiene Konservative Zahnbehandlungen |
| Stadium 1 | Exponierter Knochen +/- Infektion, ohne Schmerzen | Langzeittherapie mit Antibiotika Mundspülung : CHX 0,12%; H ₂ O ₂ 3% Knochendebridement Gute Mundhygiene |
| Stadium 2 | Exponierter Knochen bereits sekundär infiziert: Weichteilschwellung mit Schmerzen und Taubheitsgefühl | Sequester entfernen Lokale Gewebdefekte sorgfältig verschließen Hyperbare Sauerstofftherapie |
| Stadium 3 | Chronische Entzündung mit extraoraler Fistel, mit Frakturen, einem offenen Maxillärsinus, chronischen Schmerzen, Störungen der Kaufunktionen | komplexere kieferchirurgische Sanierungsmaßnahmen Erasio-Osteoplastiken Patienten stabilisieren und in einem niedrigeren Staging zureihen |

MKG-Chirurgie Wien

MKG-Chirurgie, AKH-Wien: 19.03.2003 - 31.10.2010

- 156 Patienten mit typischer Befundkonstellation
- 138 bewiesene BONJ mit CT und Knochenhistologie
- 88 chirurgische Therapie nach Wiener Konzept
- 50 keine chirurgische Therapie

Alter: median 66,7 (25,2 bis 93,2)

MKG-Chirurgie Wien

Konsequente Serie von 88 Patienten

Osteonekrose diagnostiziert durch Anamnese, CT und Biopsie

Indikation:

29% Multiples Myelom 23% Mamma-Ca.
17% Osteoporose 31% andere

Lokalisation:

65% Mandibula, 25% Maxilla; 10% beide

Bisphosphonate: 70% Zoledronat, 30 % Pamidronat, 15% Patienten beides

Im Durchschnitt: Pamidronat 36 mal in 38 Monaten verabreicht und Zoledronat 23mal in 26 Monaten

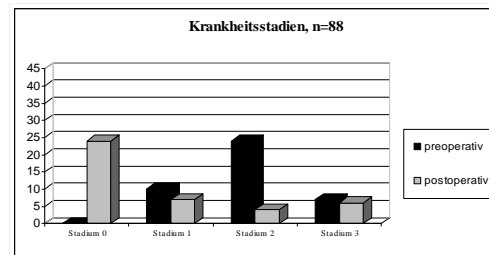
Therapeutisches Vorgehen

- Stadium 1: Weichteilverschluss nach Sequestrektomie und Dekortikation, Antibiotika für 10 Tage, Chlorhexidine
- Stadium 2: Antibiotika und Überführung in Stadium 1
- Stadium 3: Fraktur: Reposition und Osteosynthese
Abszess: Inzision
- Aktinomyzes: 6 Monate Antibiotika

Material und Methode

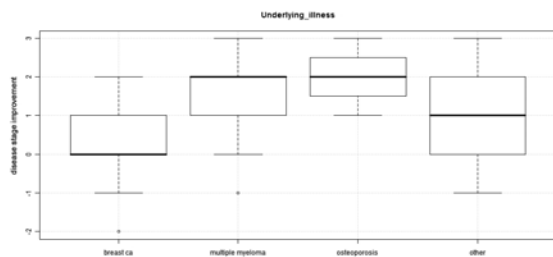
- 88 Patienten nachuntersucht (337±25 Tage),
 - Männer: 34.5%, Frauen 65.5%
 - Durchschnittsalter: 68.3 (±10.7)
 - klinische Untersuchung
- visual analogue score Schmerz (0-kein Schmerz, 10-starker Schmerz)
 - prothetische Rehabilitation (ja-nein),
 - Stadieneinteilung nach Ruggiero et al.

Klinische Ergebnisse

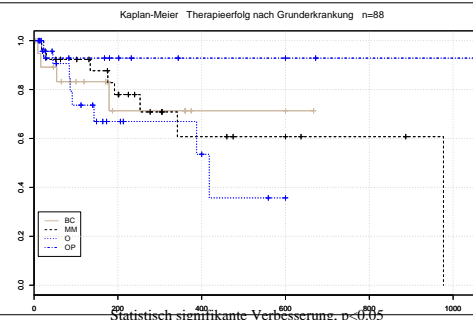


Statistisch signifikante Verbesserung, $p < 0.05$

Grundkrankheit

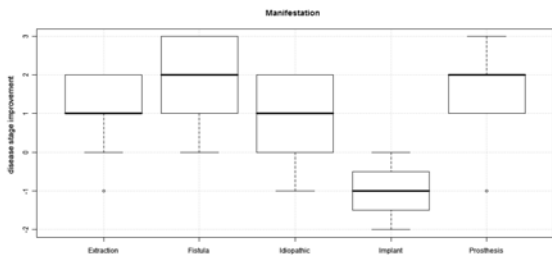


Klinische Ergebnisse



Statistisch signifikante Verbesserung, $p < 0.05$

Manifestation



„Drug holiday“

| Statistik | Bisphosphonate weiter | Bisphosphonate abgesetzt |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Verbesserung des Krankheitsstadiums | ±1 | ±1.5 |
| mad | ±1.48 | ±0.74 |
| IQR_min/max | -2/+3 | -1/+3 |

Diskussion

55.8% der Patienten hatten nach der Operation eine intakte Mukosa.

Minimale Nekrosenabtragung und Weichteildeckung ist eine mögliche Therapieform

Erstmanifestation-Grundkrankheit-Absetzen der BPs

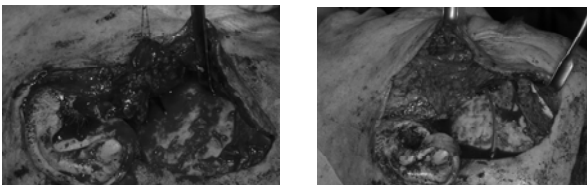
Rank Ligand Antikörper - Denosumab

C terminales Telozeptid X (CTX)

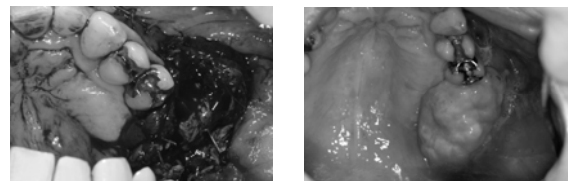
Therapie



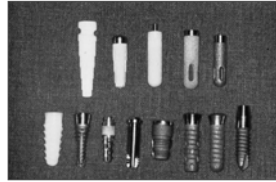
Therapie



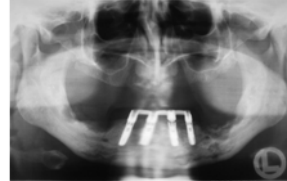
Therapie



Orale Bisphosphonate



1. Patient



2. Patient



i.v. Bisphosphonate

Orale Bisphosphonate

Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices.
Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A.
J Periodontol. 2007 Sep;78(9):1664-9.

Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study.
Bell BM, Bell RE.
J Oral Maxillofac Surg. 2008 May;66(5):1022-4

Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases.
Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA.
J Oral Maxillofac Surg. 2008 Feb;66(2):223-30.

Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone.
Jeffcoat MK.
Int J Oral Maxillofac Implants. 2006 May-Jun;21(3):349-53.

Einleitung

- **AAOMS Position Paper:**
- **Implantate unter i.v. Bisphosphonaten kontraindiziert**
- **Implantate nach 3 jähriger oralen Bisphosphonatgabe: Risikoaufklärung**

Guidelines

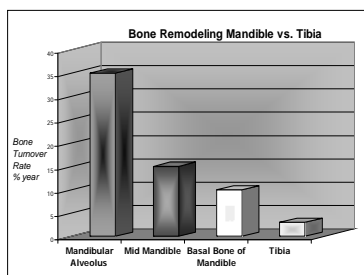
Oral Bisphosphonates
Induced Osteonecrosis:
Risk Factors, Prediction of Risk Using
Serum CTX Testing, Prevention, and
Treatment

Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ

**J Oral Maxillofac Surg
65:2397-2410, 2007**

Marx et al.

Marx et al.



CTX

C-Terminal Telopeptide (CTX) im
Serum

1. CTX < 100 pg/ml – hohes Risiko
2. CTX 100–150 pg/ml – mäßiges Risiko
3. CTX > 150 pg/ml – niedriges Risiko

Diskussion

Implantate bei i.v. Bisphosphonaten
kontraindiziert

Unter 3 jähriger Gabe von oralen
Bisphosphonaten Implantate
bedenkenlos

Über 3 jähriger Gabe von oralen
Bisphosphonaten CTX kontrollieren

Allerdings sind weitere Studien
notwendig

Parodontologie

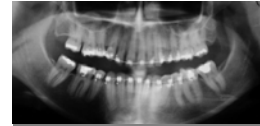
Parodontologie bei BP-Therapie

- Schritt für Schritt
- konservativ
- minimal invasiv
- primäre Deckung
- Heilungsverlauf beobachten
- post OP CHX für 8 Wochen
- enger Recall

Kieferorthopädie

KFO bei BP-Therapie

- Steigerung im remodelling
- Steigerung der BP-Aufnahme
- langsame orthodontische Bewegung
- Kippung statt körperliche Bewegung



- bei BONJ Kontraindikation



Danke für Ihre Aufmerksamkeit!

arno.wutzl@meduniwien.ac.at