

LEITLINIEN VERSTÄNDLICH ERKLÄRT

S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva – inklusiv Bisphosphonate“

Prof. Dr. Dr. Christian Walter, Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz

→ Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten?

Patienten in Behandlung mit anti-resorptiven Medikamenten wie Bisphosphonaten oder Denosumab können als Nebenwirkung Osteonekrosen der Kiefer entwickeln. Neben dem verabreichten Wirkstoff sind sowohl die Dauer und Frequenz der Gabe als auch die Grunderkrankung und zahlreiche andere Faktoren relevant in der Risikoevaluation bezüglich der Entstehung einer solchen Nekrose. In der richtigen Indikation sind Implantate zweifelsfrei mit einem Gewinn an Lebensqualität verbunden. Bei Patienten unter anti-resorptiver Therapie kann eine Implantation einerseits zur Entstehung einer Osteonekrose führen, andererseits über die Vermeidung von Druckstellen eines tegumental getragenen Zahnersatzes helfen, Osteonekrosen zu vermeiden.

ZUSAMMENFASSUNG

Immer mehr Patienten nehmen aufgrund des demografischen Wandels und damit einhergehender Grunderkrankungen wie Osteoporose, Brust- oder Prostatakrebs anti-resorptive Substanzen wie Bisphosphonate oder Denosumab ein, um einem osteoklastär vermittelten, verstärkten Knochenabbau entgegenzuwirken. Eine typische Nebenwirkung in der Therapie mit diesen anti-resorptiven Substanzen ist die Entwicklung von Osteonekrosen der Kiefer. Das Risiko, eine solche Nekrose zu entwickeln, hängt von der Grunderkrankung, der Art der anti-resorptiven Substanz, der Dauer und der Frequenz und weiteren Faktoren ab. Getriggert wird die Osteonekrose durch entzündliche Veränderungen in der Mundhöhle bzw. bakterielle Eintrittspforten. Dies sind meist parodontal erkrankte Zähne, Prothesendruckstellen oder chirurgische Eingriffe wie Zahnentfernungen, aber auch Implantationen ohne Befolgen der chirurgisch empfohlenen Kautelen. Da auch Prothesendruckstellen Osteonekrosen triggern können, muss bei diesen Patienten abgewogen werden, ob man durch eine Implantation und das konsekutive Vermeiden von Prothesendruckstellen das Risiko einer

Osteonekrosenentwicklung senken kann. Die individuelle Risikoevaluation steht dabei im Fokus unter Berücksichtigung der klinischen und ggf. auch radiologischen Wundheilung.

Schlüsselwörter: Bisphosphonat; Denosumab; Osteonekrose; Implantat; medikamentenassoziierte Osteonekrose; Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose

Zitierweise: Walter C, Grötz KA: Leitlinien verständlich erklärt. S3-Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva – inklusiv Bisphosphonate“. Z Zahnärztl Implantol 2020; 36: 24–29

DOI.org/10.3238/ZZI.2020.0024–0029

EINLEITUNG

Fünf Prozent der Menschen in Deutschland leben mit der Diagnose einer Osteoporose. Unter den Menschen, die 50 Jahre oder älter sind, steigt der Anteil dann schon auf 10,1 %, und ab dem 65. Lebensjahr sind 15,9 % davon betroffen. Der Anteil der über 65-jährigen Frauen allein liegt bei 24 % [4].

In einer retrospektiven Studie basierend auf Daten einer gesetzlichen Krankenkasse zeigte sich, dass 52 % der Os-

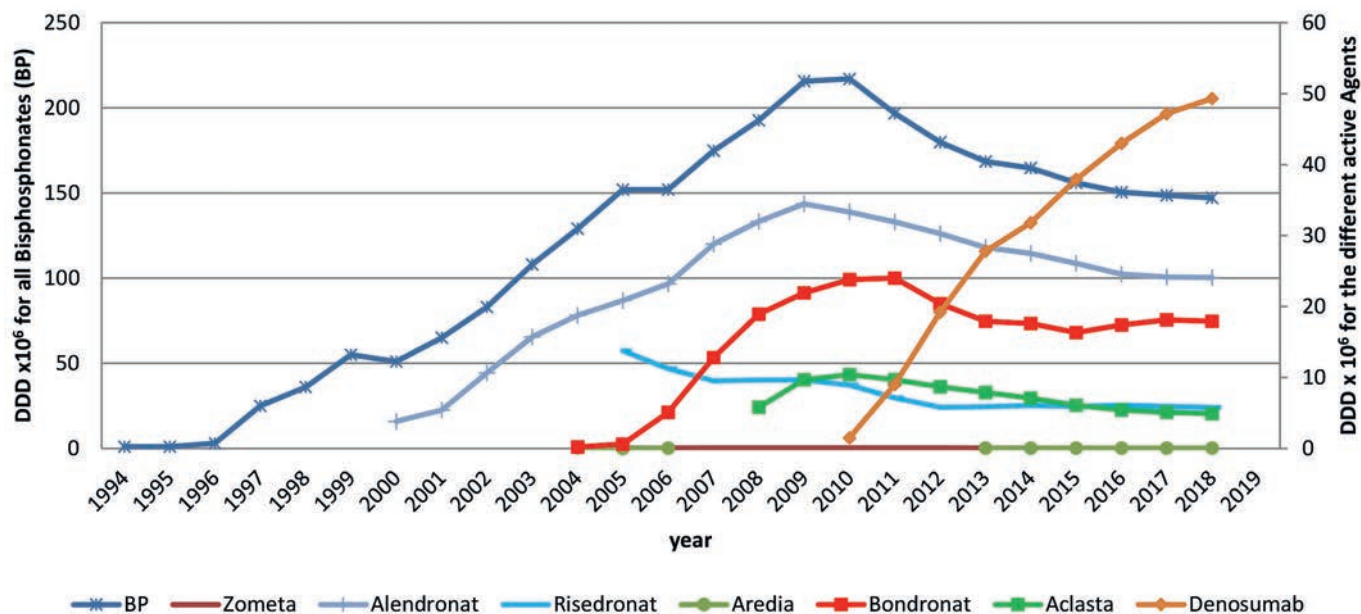


Abb. 1-5: Christian Waller

Abb. 1: Verschreibungshäufigkeiten von unterschiedlichen Bisphosphonaten und Denosumab [9]. Die y-Achse beschreibt defined daily dosages (DDD). Alle blauen Linien (Bisphosphonate, Alendronat, Risedronat) beziehen sich auf die linke, alle andersfarbigen Linien auf die rechte y-Achse.

teoporosepatienten eine oder mehrere Frakturen erlitten. Eine Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland schätzt die Zahl der jährlichen Osteoporoseerkrankungen auf 885.000 [1].

Um Frakturen möglichst zu vermeiden, werden Medikamente eingesetzt, die unter dem Begriff der Antiresorptiva (Abb. 1) zusammengefasst werden und zu denen u.a. die Medikamentengruppe der Bisphosphonate und Denosumab gehören [6]. Diese hemmen die den Knochen abbauenden Osteoklasten, sodass eine positive Knochenbilanz entsteht.

Neben der Osteoporose gehören noch weitere Grunderkrankungen zum Indikationsspektrum dieser Medikamente. Dies sind primär onkologische Erkrankungen, die gehäuft mit ossären Metastasen einhergehen. Diese können nur dann im Knochen wachsen, wenn durch die Osteoklasten Knochen abgebaut wird und so die Tumorzellen diesen Raum erobern. Daher werden auch antiresorptive Medikamente eingesetzt, um die ossären Metastasen zu kontrollieren und bedingt auch zu vermeiden. Typische Erkrankungen sind der Brustkrebs, das Prostatakarzinom und auch das multiple Myelom als primär ossäre Tumorerkrankung.

Zu den Nebenwirkungen dieser Medikamente gehört unter anderem die Ent-

wicklung von Osteonekrosen der Kiefer (Abb. 2), die sehr viel seltener auch noch durch weitere Wirksubstanzen, die in der Onkologie eingesetzt werden, induziert werden können (mTOR-, VEGF- und TK-Inhibitoren) [8]. In der Kombination unterschiedlicher Wirksubstanzen, die bereits einzeln ein erhöhtes Risiko darstellen, besteht ein besonders hohes Risiko der Entwicklung von Osteonekrosen.

ANTIRESORPTIVE MEDIKAMENTE

Bisphosphonate: Bisphosphonate werden in Erst-, Zweit- und Drittgenerationsbisphosphonate eingeteilt. Die Erstgenerationsbisphosphonate (Clodronat, Etidronat) sind stickstofffrei und sehr selten mit Osteonekrosen vergesellschaftet. Die Bisphosphonate der 2. (Pamidronat und Alendronat) und 3. Generation (Ibandro-



Abb. 2: Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Oberkiefers bei einer 67-jährigen Patientin mit multiple Myelom. Den enoralen Triggerfaktor stellte hier eine Prothesendruckstelle dar.

nat, Risedronat und Zoledronat) sind beide stickstoffhaltig und weisen eine deutlich höhere Rate an Osteonekrosen auf.

Bisphosphonate werden intravenös oder oral verabreicht, binden sich danach an das Kalzium des Knochens und werden dann primär von Osteoklasten aufgenommen und hemmen hier intrazellulär den Mevalonatstoffwechsel und führen darüber zu einer Hemmung der Funktion der Osteoklasten, aber auch weiterer Zellen [12]. Das erklärt die multifaktorielle Genese der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, da weitere Knochenzellen, Gefäßzellen, Weichgewebszellen [3] und Zellen des Immunsystems beeinflusst werden [2].

Denosumab: Die Aktivität der Osteoklasten wird im Rahmen eines Regelkreislaufs durch Osteoblasten reguliert. Diese schützen unter anderem das Protein RANKL aus, das an entsprechenden Rezeptoren der Osteoklasten bindet und diese aktiviert. Diesem Aktivierungsweg der Osteoklasten steht noch ein hemmender Mechanismus zum Ausgleich gegenüber. Der Osteoblast schüttet auch ein zweites Protein aus, das sogenannte Osteoprotegerin, das als Decoyrezeptor für RANKL wirkt. Das bedeutet, dass das bereits sezernierte RANKL, das noch nicht auf einen Osteoklasten gestoßen ist, durch Osteoprotegerin abgefangen wird, sodass Osteoklasten entsprechend nicht aktiviert werden. Bei Denosumab handelt es sich um einen humanen klonalen Antikörper, der genau die Funktion des Osteoprotegerins besitzt und freies RANKL inaktiviert. Durch die Verabreichung von Denosumab hatte man sich die hoch spezifische Interaktion in nur diesen Stoffwechselweg erhofft. Es hat sich aber gezeigt, dass RANKL-Rezeptoren noch auf einer Menge weiterer Zellsysteme zu finden sind: Immunsystem, ZNS, Brustdrüse, Gefäße und Haut [5, 10].

ANTIRESORPTIVA-ASSOZIIERTE OSTEONEKROSE

Die Antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose stellt eine Nebenwirkung in der Therapie der oben kurz angerissenen Erkrankungen und entsprechender medikamentöser Therapie dar. Definiert ist sie als ein der Mundhöhle gegenüber exponierter nekrotischer Knochen, der für mindestens 8 Wochen



Abb. 3: Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose auf der Basis einer persistierenden, sich nicht umbauenden Knochenkante nach Zahnextraktion bei einer 86-jährigen Patientin mit Brustkrebs



Abb. 4: Zu erkennen sind persistierende Alveolen im Unterkiefer beidseits bei Z.n. Zahnextraktion vor mehr als einem Jahr bei einer 71-jährigen Patientin mit Denosumabtherapie bei Brustkrebs.

besteht, ohne dass anamnestisch eine Kopf-Hals-Radiatio besteht [7]. Das Risiko, an einer Osteonekrose zu erkranken, hängt dabei von mehreren Faktoren ab.

Dazu gehört zunächst die Grunderkrankung. Patienten mit einer primären Osteoporose entwickeln mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 0,5 % eine Osteonekrose. Bei Patienten mit einer sekundären, d.h. therapieinduzierten Osteoporose und onkologische Patienten, die Antiresorptiva prophylaktisch (zur Vermeidung von Knochenmetastasen oder einer sekundären Osteoporose) einnehmen, sind es bis zu 1 % und bei Patienten mit Knochenmetastasen oder einem malignen Knochentumor bis zu 21 % [8].

Beeinflusst wird die Inzidenz dann im Weiteren noch durch die eingesetzten

Medikamente und deren Applikationsart (intravenöse Applikation ist mit einem höheren Risiko vergesellschaftet als die orale Gabe [i.v. > oral]), die Dauer (lange Dauer > kurze Dauer) und die Frequenz (hohe Frequenz > niedrige Frequenz). Weitere Modulatoren sind zusätzliche Medikamente bzw. Therapien: Hormontherapie, Immuntherapie, Antikörpertherapie, Chemotherapie, antiangiogenetische Therapie und die Kopf-Hals-Strahlentherapie.

Getriggert wird die Osteonekrose dann durch lokale Entzündungen und bakterielle Eintrittspforten im Bereich der Mundhöhle [13] beispielsweise auf der Basis einer Parodontitis, chirurgischer Eingriffe (Zahnextraktionen, Implantationen), aber auch Prothesendruckstellen (Abb. 2).

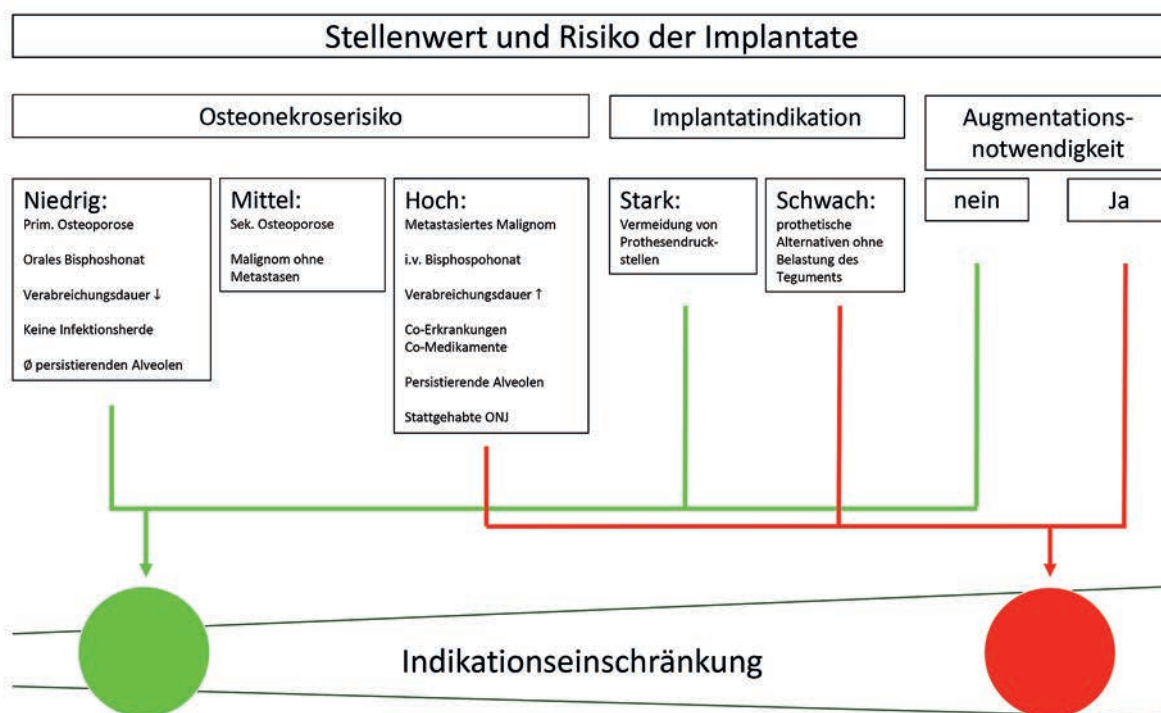


Abb. 5: Grafische Darstellung des Entscheidungsalgorithmus zur Indikationsfindung zur Implantation bei Patienten unter antiresorptiver Therapie

IMPLANTATE BEI ANTIRESORPTIVER THERAPIE

Insgesamt dürften Patienten mit antiresorptiver Therapie von den Vorzügen einer Implantation ähnlich profitieren wie Patienten ohne eine solche Therapie [11].

Implantate nehmen bei Patienten mit antiresorptiver Therapie aber eine besondere Stellung ein. Auf der einen Seite können sie durch den notwendigen chirurgischen Eingriff oder eine spätere Periimplantitis zu einer Osteonekrose führen, auf der anderen Seite können Druckstellen durch tegumental getragenen Zahnersatz vermieden werden, sodass Osteonekrosen auch vermieden werden können.

Vor diesem Hintergrund bedarf es einer genauen Abwägung, wann man durch Implantate eine Prophylaxe hinsichtlich potenzieller Osteonekrosen durchführen kann. Die Leitlinie nimmt sich dieser Thematik an und leitet in Handlungsempfehlungen von der Patientenselektion über die Therapieplanung und Therapie bis zum Recall dazu an, wie mit der Implantatindikation für den einzelnen Patienten umgegangen werden kann, sollte bzw. soll.

KLINISCHE, RADIOLOGISCHE, LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Zunächst erhebt man das individuelle Osteonekrose-Risikoprofil der Patienten unter Berücksichtigung der benannten Erkrankungen und Medikamente.

Unabhängig von einer prospektiven Implantation sollte man bei Patienten Infektionen in der Mundhöhle behandeln. Da Bakterien in der Entstehung der Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose eine zentrale Rolle spielen, sollte dafür besondere Sorgfalt gelten. Die folgende Wundheilung und Knochenregeneration soll allerdings bereits mit in die Evaluation der späteren Implantatindikation einfließen. Es kann beispielsweise bei Zahnentfernungen sowohl klinisch (Abb. 3) als auch radiologisch (Abb. 4) die Heilung beurteilt werden. Wenn es im Extremfall zur Entstehung einer Nekrose gekommen sein sollte, würde man von einer Implantation eher absehen.

Laborchemisch bestand die Hoffnung, dass anhand des CTX im Blut (Abbauprodukt des Kollagens des Knochens) eine Risikostratifizierung durchgeführt werden

könnte, was in der Literatur aber keine Bestätigung fand, sodass zum jetzigen Zeitpunkt nicht die Empfehlung ausgesprochen werden kann, dem nachzukommen [8].

MUNDHYGIENE

Patienten unter antiresorptiver Therapie sollten eine peinlichst genaue Mundhygiene haben. Bisphosphonate führen zu einer proinflammatorischen Lage. Die Chemotaxis ist allerdings gestört, sodass unverhältnismäßig starke insuffiziente Entzündungen entstehen, die dann eine Nekrose bedingen können. Diese kann auch von einer Mundhygiene-bedingten Periimplantitis ausgehen, sodass überprüft werden muss, ob künftig eine periimplantäre Hygiene durchgeführt werden kann.

IMPLANTATINDIKATION

Der nächste Schritt besteht in der Überprüfung der Implantatindikation:

1. Kann man durch Implantate Prothesendruckstellen sinnvoll vermeiden, sodass das Risiko von Prothesendruckstellen vermieden und das Osteonekroserisiko gesenkt wird?

2. Oder kann man alternativ die Prognose der Restbezahnung durch eine Pfeilervermehrung verbessern?

3. Und kann durch eine Implantation ein Gewinn an Lebensqualität und Kaufunktion erreicht werden, der eine Implantation rechtfertigt?

Die Punkte 2 und 3 würde man bewerten wie bei Patienten ohne antiresorptive Therapie.

Die ossären Voraussetzungen müssen bezüglich der Notwendigkeit eines Knochenaufbaus untersucht werden. Da Knochenaufbauten eine gute Vaskularisierung des Empfängergebiets voraussetzen, die bei Bisphosphonaten aufgrund der antiangiogenetischen Effekte reduziert ist, sind Situationen ohne eine solche Notwendigkeit wünschenswert.

AUFKLÄRUNG DES PATIENTEN

Der Patient unter antiresorptiver Therapie muss wie jeder andere Patient über die Operation, operationstypische Risiken, die Nachsorge und Folgekosten aufgeklärt werden. Was bei Patienten unter antiresorptiver Therapie aber unterschiedlich ist, ist das Osteonekrosrisiko. Die Nekrose kann durch die Implantation bzw. eine periimplantäre Infektion getriggert werden, aber – wie oben bereits beschrieben – bei Vermeidung von Druckstellen durch tegumental getragenen Zahnersatz auch vermieden werden, sodass dies mit dem Patienten individuell erörtert werden muss.

PERIOPERATIVES MANAGEMENT

Perioperatives Absetzen der antiresorptiven Substanzen

Relativ früh wurde ein sogenannter drug holiday durch die nordamerikanische Literatur propagiert. Diese Empfehlung kann nicht evidenzgestützt gehalten werden. Bei multiplen retrospektiven Analysen kam es bei oral verabreichten Bisphosphonaten trotz Weiterführung der Bisphosphonattherapie zu keiner Nekroseentwicklung.

Nordamerikanische Leitlinien zu Bisphosphonaten empfehlen jedoch ein Pausieren [7]. Auch präklinische Daten, d.h. aus Zellversuchen, zeigen, dass andere Zellsysteme, die an der Wundheilung beteiligt sind, durch Bisphosphonate affiziert werden [2, 3, 12], sodass ein Ab-

setzen nicht komplett abwegig ist. Eine klare Empfehlung diesbezüglich kann allerdings nicht ausgesprochen werden.

Perioperative Antibiose

Bezüglich des Nutzens einer perioperativen, antibiotischen Prophylaxe ist die Datenlage relativ hart, sodass sie in diesen Fällen ganz klar durchgeführt werden soll. Wie sie aber genau aussehen soll, ist nicht klar. Viele Autoren beschreiben einen Start der Antibiose einen Tag vor dem Eingriff und ein Absetzen erst nach der weichgeweblichen Ausheilung. Dies wird auch in der S3-Leitlinie zur Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose so beschrieben [8].

Implantation

Da die Blutversorgung des Knochens möglichst wenig kompromittiert werden soll, empfiehlt man, analog zur S3-Leitlinie zur Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose, eine möglichst atraumatische Operation mit sparsamer Periostdenudierung. Bezüglich des Einheilmodus kann wiederum keine klare Empfehlung ausgesprochen werden. Die in der S3-Leitlinie zur Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose empfohlene plastische Deckung würde für eine gedeckte Einheilung sprechen. Alternativ bedarf es allerdings einer erneuten Operation mit erneuter Denudierung des Knochens. Bis zum Abschluss einer suffizienten Osseointegration bedarf es anzunehmender Weise auf Basis des reduzierten Knochenbaus vermutlich länger, sodass eine längere Einheilzeit sinnvoll erscheint.

PROTHETISCHE VERSORGUNG

Ziel der prothetischen Versorgung sollte die Vermeidung einer mechanischen Belastung des Teguments durch den Zahnersatz sein. Die Therapie unterscheidet sich dann im Weiteren aber nicht von der bei Patienten ohne antiresorptive Therapie.

NACHSORGE

Bereits die S3-Leitlinie zur Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose empfiehlt einen risikoadaptierten Recall, genauso wie bei Implantatpatienten ein regelmäßiger Recall empfohlen wird. Im Rahmen des Recalls müssen entzündliche Veränderungen sehr früh identifiziert und umge-

hend therapiert werden, da sie eine Osteonekrose triggern können.

UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN ANTIRESORPTIVEN SUBSTANZEN

Auf der Basis der noch ausgesprochen schlechten Datenlage zu Denosumab würde man die oben beschriebenen Empfehlungen auch so auf Patienten unter Denosumabtherapie übertragen.

CONCLUSIO

Insgesamt bedarf es einer höchst individuellen Risikoevaluation und Entscheidung bezüglich des weiteren Vorgehens, das zwischen Patient und Operateur getroffen werden muss, wobei es auf eine Vielzahl von Faktoren ankommt. Einzelne Faktoren werden nochmals übersichtlich in Abbildung 5 zusammengefasst.

Interessenkonflikte: Prof. Dr. Dr. Christian Walter gibt an, dass weder im Zusammenhang mit diesem Beitrag noch außerhalb des Beitrags ein Interessenkonflikt besteht. Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz hat keine Interessenkonflikte angegeben. ■



Foto: privat

→ **PROF. DR. DR. CHRISTIAN WALTER**
MKG-Chirurgie, Mediplus MVZ GmbH, Mainz
walter@mainz-mkg.de



Foto: David Knipping

→ **PROF. DR. DR. KNUT A. GRÖTZ**
MKG Chirurgie, Dr. Horst Schmidt-Kliniken
Wiesbaden
knut.groetz@helios-gesundheit.de

Literatur

- 1 _ Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R: The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 5257
- 2 _ Hagelauer N, Pabst AM, Ziebart T, Ulbrich H, Walter C: In vitro effects of bisphosphonates on chemotaxis, phagocytosis, and oxidative burst of neutrophil granulocytes. *Clin Oral Investig* 2015; 19: 139–148
- 3 _ 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
- 4 _ Kuhnert R: Gesundheit in Deutschland aktuell – Telefonischer Gesundheitssurvey (GEDA), 2019. Berlin: Robert Koch Institut
- 5 _ Nagy V, Penninger JM: The RANKL-RANK Story. *Gerontology* 2015;6 1: 534–542
- 6 _ Pfeifer M: AWMF Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V., AWMF 2017
- 7 _ Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update Position Paper, www.aaoms.org/docs/media/20140327_mronj_newswire.pdf
- 8 _ Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Grötz KA: S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ). AWMF 2018
- 9 _ Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J: Arzneiverordnungs-Report 2019: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. 2019; Springer-Verlag
- 10 _ Sinnigen K, Tsourdi E, Rauner M, Rachner TD, Hamann C, Hofbauer LC: Skeletal and extraskeletal actions of denosumab. *Endocrine* 2012; 42: 52–62
- 11 _ Walter C, Al-Nawas B, Haßfeld S, Sader R, Ullner M, Grötz KA: S3-Leitlinie Implantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate). AWMF 2016
- 12 _ 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
- 13 _ Walter C, Sagheb K, Bitzer J, Rahimi-Nedjat R, Taylor KJ: Analysis of reasons for osteonecrosis of the jaws. *Clin Oral Investig* 2014