

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen - ein Update



Constantin Landes MD DMD PhD

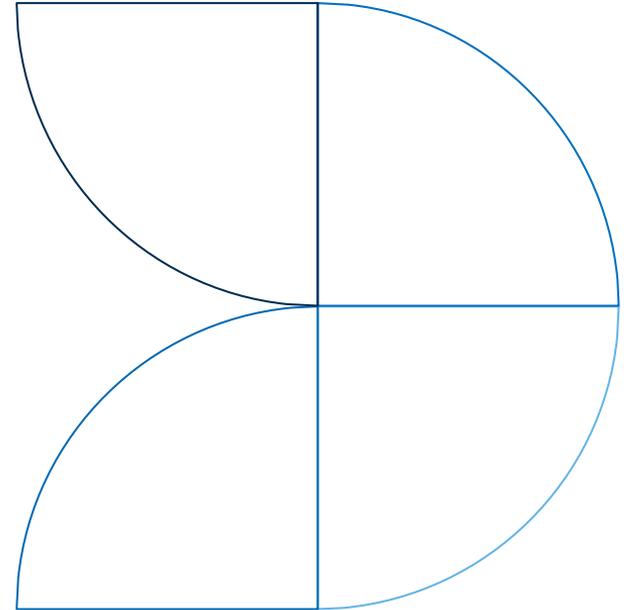
Klinik für Mund-, Kiefer-, plastische Gesichtschirurgie und Landes & Kollegen Praxis für Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie

Sana Klinikum Offenbach.

Qualitätszirkel Osteoporose 16. Mai 2023 Maingau Krankenhaus, Frankfurt am Main

Nach diesem Vortrag hoffe ich, dass Sie

1. klinisch eine Antiresorptiva – assoziierte Kiefernekrose (ARONJ) erkennen
3. den wahrscheinlichsten Auslöser in der multifaktoriellen Pathogenesekaskade kennen
5. Patienten mit erhöhtem Risiko identifizieren können
7. Zeitfenster für die Vorbeugung und die entsprechenden Maßnahmen, um das Risiko zu verringern kennen
9. aktuelle Therapieoptionen für den individuellen Behandlungsfall auswählen können



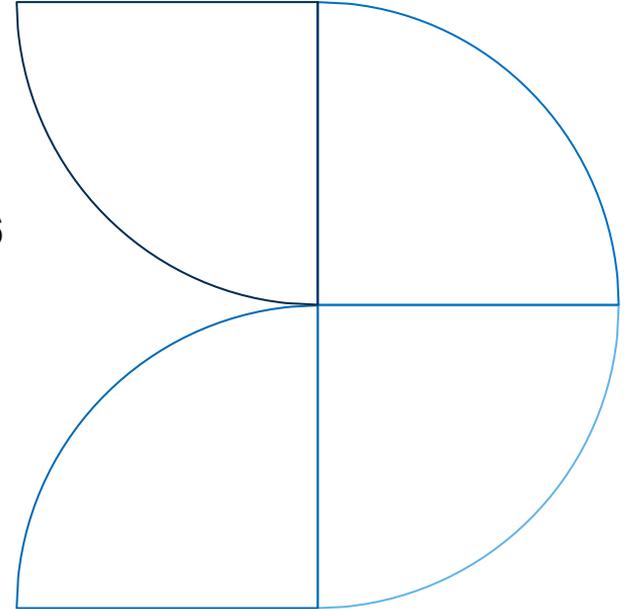
ARONJ

Antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaw



- Antiresorptiva bedeutende Medikamente bei Krankheiten mit knöcherner Beteiligung (Osteoporose, Brust – und Prostatakrebs, multiples Myelom)
- Eine zunehmende Erkrankungsinzidenz mit deutlichem Einfluss auf die Lebensqualität
- Teils mit Komplikationsträchtigen und Behandlungsintensivem Verlauf
- Gefahr des Verlustes größerer Kieferabschnitte
- Prophylaktische und frühzeitige Therapie/vorbeugende Maßnahmen
- Interdisziplinäre Aufgabe des Entwickelns einer individuellen Vorbeugung – und Therapiestrategie

1. AWMF Leitlinie, S3 „Antiresorptiva – assoziierte Kiefernekrosen“ AWMF Register Nummer 007 – 091
2. S3 Leitlinie „Zahnimplantate bei medikamentöse Behandlung mit Knochen Antiresorptiva (inklusive Bisphosphonate)“ AWMF Register Nummer 083 – 026



Klassische Bisphosphonate

Bisphosphonat ohne Stickstoff: Etidronat, Clodronat, Tiludronat

Aminobisphosphonate: Pamidronat, Alendronat

am Stickstoff substituierte Aminobisphosphonate: Ibandronat

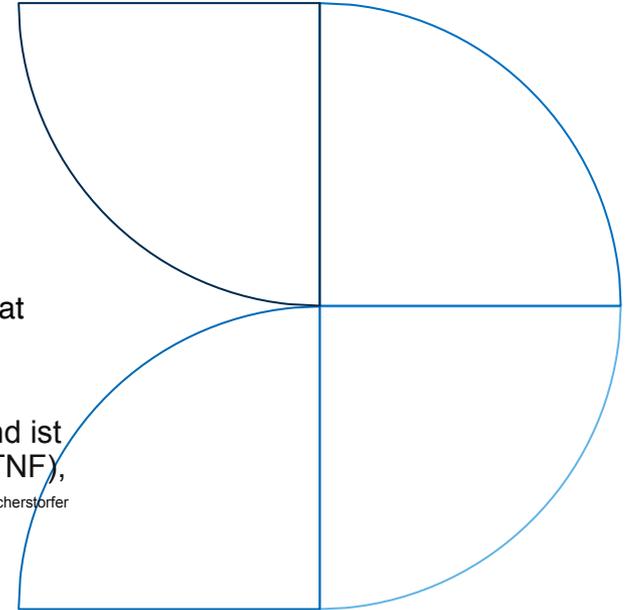
Bisphosphonate mit einem basischen Heterocyclus: Risedronat, Zoledronat

Antikörper DENUSOMAB

Monoklonaler Ak der an RANKL bindet **R**eceptor **A**ctivator of **NF-κ**B **L**igand ist ein 1997 entdecktes Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF), das wesentlich an der Regulation des Knochenbaus beteiligt ist Keck und Pecherstorfer

2007

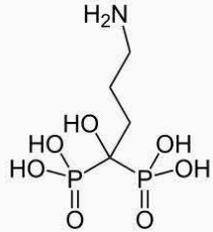
Neuere Antikörper Sunitinib und Bevacicumab



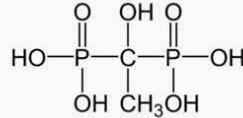
Bisphosphonate verschiedene



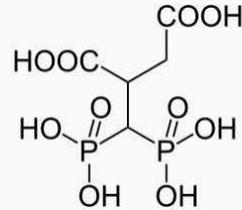
In der Medizin verwendete Bisphosphonate



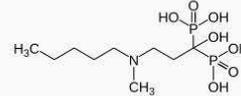
Alendronsäure zur
Behandlung der
Osteoporose



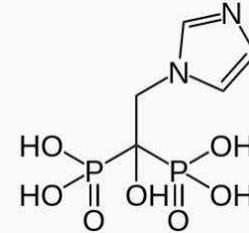
Hydroxyethyliden-
Diphosphonat (HEDP,
Etidronsäure) zur
Skelettszintigrafie



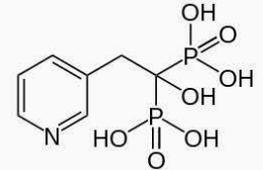
2,3-Dicarboxypropan-
1,1-Diphosphonat (DPD)
zur Skelettszintigrafie



Ibandronsäure zur
Behandlung von
Knochenmetastasen bei
Brustkrebs und von
Osteoporose



Zoledronsäure zur
Behandlung der
Osteoporose, der TIH
und von
Knochenmetastasen



Risedronsäure zur
Behandlung von (auch
steroidinduzierter)
Osteoporose und Paget-
Krankheit

Pharmakokinetik



Bisphosphonate werden im Darm schlecht resorbiert

bilden mit Calcium unlösliche Komplexe

Resorptionsquote nach oraler Einnahme liegt zwischen 1 und 10 % der eingenommenen Dosis

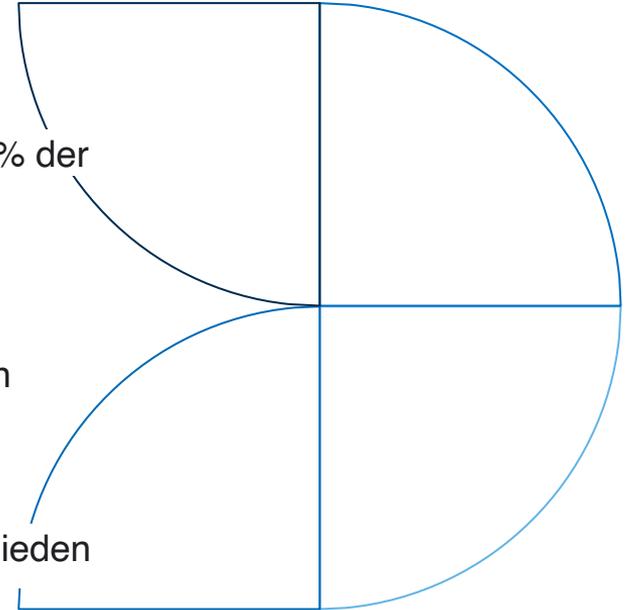
Einnahmевorschriften genau einhalten

Bisphosphonate morgens nüchtern 30 Minuten vor weiterer Nahrungsaufnahme oder anderen Medikamenten mit einem vollen Glas Leitungswasser einnehmen (nicht bei i.v.- Gabe)

20–50 % der resorbierten Menge im Knochen gespeichert

Rest innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin oder Stuhl ausgeschieden

Halbwertszeit der Bisphosphonate im Skelett beträgt viele Jahre



EINMAL BP IMMER BP



Fall



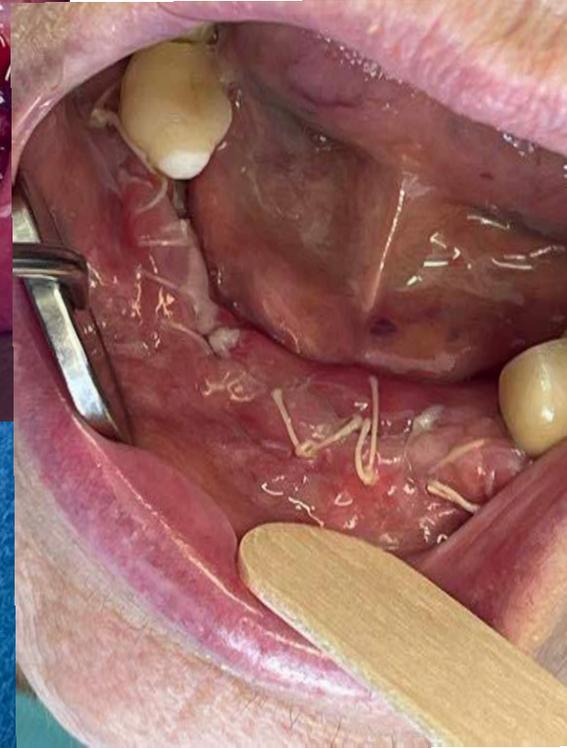
67 Jahre alte Patientin

knöchern und pleural metastasiertes Mammakarzinom ED 07/2020

Denusomab - Therapie seit 2,5 Jahren (subkutan 120mg alle vier Wochen)

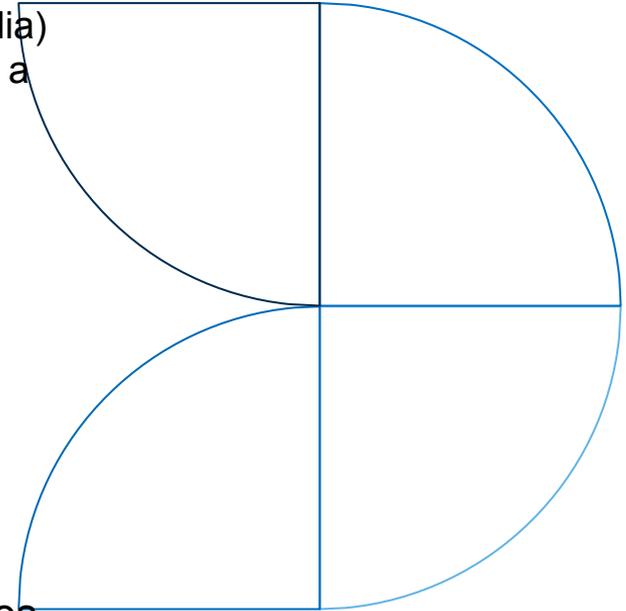
vor Monaten erfolgte eine Zahnextraktion ohne präventive Kautele

anschließend antibiotische lokal antiinfektiöse Therapie





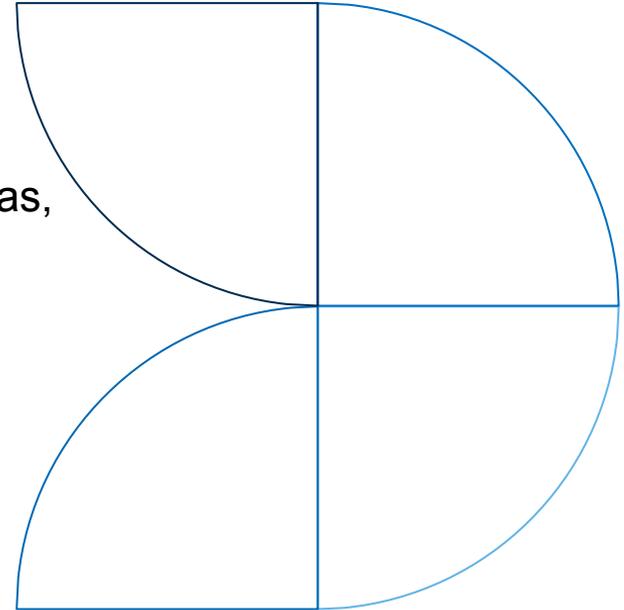
- Erstbeschreibung von Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61(9):1115–1117
- Viele Forschergruppen weltweit aktiv
- Hinsichtlich ihrer chemischen Struktur und des biochemischen Wirkmechanismus lassen sich Bisphosphonate in nichtstickstoffhaltige und stickstoffhaltige BP einteilen
- stickstofffreie Bisphosphonate führen als nichthydrolysierbare ATP-Analoga zu einer Senkung des Energielevels der betroffenen Zelle (Fleisch H 2003)



Molekularer Mechanismus



- stickstoffhaltige Bisphosphonate hemmen die Farnesyldiphosphatase des Fumaratstoffwechsels
- als Folge wird die Isoprenylierung von GTPasen wie Ras, Rac und Rho inhibiert
- was auf zellulärer Ebene zu einer Veränderung der Filamente und des Zytoskeletts der Zelle führt.



Einfluss des Ph



Bisphosphonate werden bei neutralem pH-Wert an das Hydroxylapatit des Knochens gebunden

In diesem Zustand verhalten sich Bisphosphonate weitgehend inert

Lösung der Bisphosphonate erfolgt im sauren Milieu – in Howship-Lakunen während der Knochenresorption stattfindet und somit zur effektiven Hemmung der Osteoklasten beiträgt (Sato et al. 1991)

Mechanismus lange bekannt, erst vor Kurzem mit der Pathophysiologie der ARONJ in Verbindung gebracht

Theorien zur Entstehung

Umfassende Folgen



Allen & Burr 2008

**Wechselspiel
Osteoklasten/
blasten
„Bone remodeling“**

**Aktivität der
Osteoblasten &
weiterer Zellen
synzytialen
Knochenzellverbands,
z. B. mesenchymale
Stammzellen,
dosisabhängig
supprimiert**

Allen MR, Burr DB (2009)
Walter C, Klein MO, Pabst A
et al (2010) Walter C, Pabst A,
Ziebart T et al (2011) Otto S,
Pautke C, Opelz C et al
(2010)

**dentogene Infektionen/dentoalveoläre chirurgische Eingriffe -
sekundär entzündliche Zustände
zellkulturelle Untersuchungen: mit steigender
Bisphosphonatdosis (in Lösung) und fallendem pH-Wert toxische
Effekte gegenüber Zellen des Knochenzellverbands**

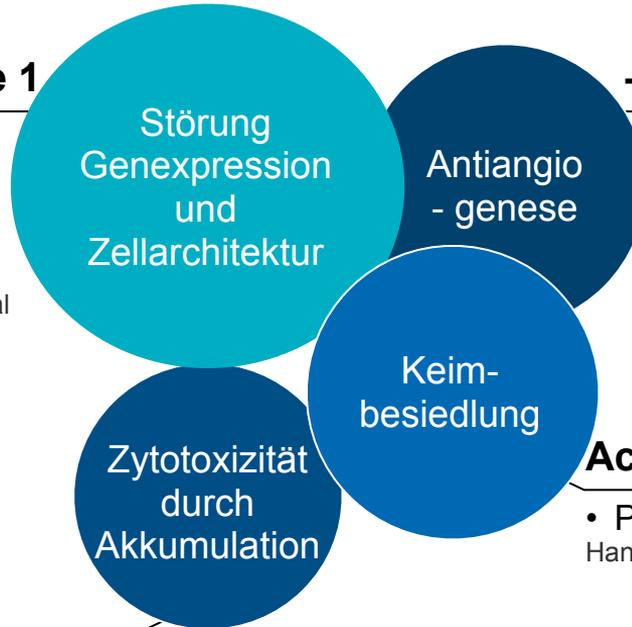
Beeinflussung der Gefäße 1

Reife Gefäßzellen
Endotheliale Vorläuferzellen
Stickstoffhaltige BP

Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T et al (2008); Allegra A, Oteri G, Nastro E et al (2007); Ziebart T, Pabst A, Klein MO et al (2011)

Direkte negative Beeinflussung des knochenbedeckenden Weichgewebes? 3

Pabst AM, Ziebart T, Koch FP et al (2012)



- der Wundheilung 2

Insuffiziente Angiogenese / Neovaskularisation

Actinomyces israelii 4

- Primäres oder sekundäres Ereignis
Hansen T, Kunkel M, Springer E et al (2007)



Prophylaxe der ARONJ

Steigende Patientenzahl - Zahnärzte und Oral/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen

Aufklärung

Evaluation der Mundgesundheit bereits VOR Bisphosphonattherapie (Walter C, Pabst A, Ziebart T et al 2011)

Sanierung führt zu erheblicher Senkung des Risikos

Nichterhaltungswürdige Zähne entfernen

Professionelle Zahnreinigung

Systematische Parodontitistherapie

Teilretinierte Zähne, Fremdkörper und Zysten entfernen, avitale Zähne Wurzelkanal-behandeln

Entzündungen vorbeugen durch Fokuseliminierung

Prophylaxe der ARONJ

Steigende Patientenzahl - Zahnärzte und Oral/Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen



Eintrittspforten für Keime entfernen

Entfernung von Knochenkanten

Behandlung und Vermeidung von Prothesendruckstellen

Regelmäßiger Recall (längere Einnahmedauer und Dosis steigern Inzidenz)

Adäquate Mundhygiene

Konservative Behandlungen (Füllungen, Prothetik) ohne Antibiotikagabe möglich

Entzündungen vorbeugen durch Fokuseliminierung



Zahnextraktionen und operative Eingriffe durch Oral- oder MKG-Chirurgen

- mit den Besonderheiten der Bisphosphonattherapie vertraut

Eingriffe sollten unter einer perioperativen systemischen Antibiose

- 1 g Amoxicillin 3-mal täglich oder bei Unverträglichkeit bzw. Allergie
- 600 mg Clindamycin 3-mal täglich ab dem Tag vor der Operation
- bis zur Bildung einer stabilen Wunde ohne Zeichen einer Infektion

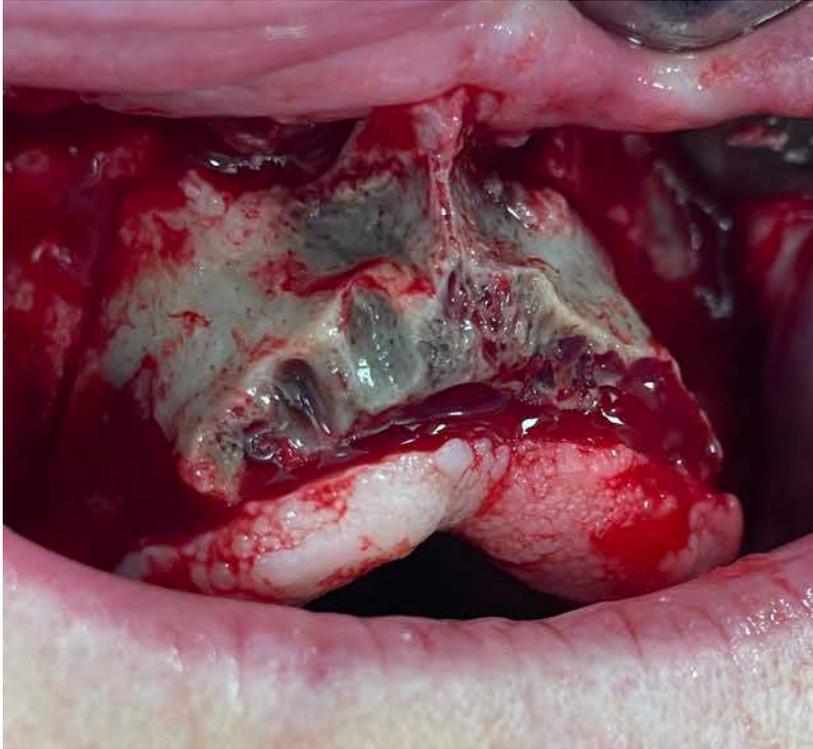
atraumatisch für das Hart- und Weichgewebe

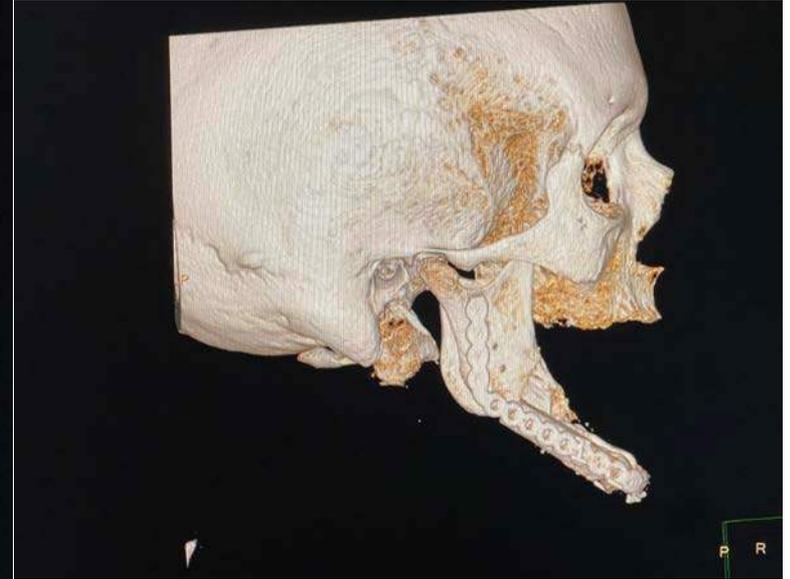
großflächige Denudierung des Knochens vom versorgenden Periost vermeiden

Triggerfaktoren scharfe Knochenkanten sorgfältig glätten

Wundverschluss primär durch plastische Deckung

Postoperativ Verordnung von desinfizierenden Mundspüllösungen wie Chlorhexidin







Entstehung

- ARONJ multifaktoriell und bis dato nicht vollständig geklärt
- Beeinflussung des Hart- und Weichgewebes
- wahrscheinlich lokale Entzündungen
- gestörte Angiogenese wichtige Rolle

Mundhygiene

- vor einer Bisphosphonattherapie
- angepasst an Allgemeinzustand
- im Kontext mit den Begleiterkrankungen

Infektionsquellen

vor der ersten Bisphosphonatgabe

Infektionsquellen behandeln

nichterhaltungswürdige Zähne entfernen

Therapie

- Versierter Oral - MKG Chirurg
- Unter perioperativer systemischer Antibiose
- Operation gewebeschonend mit plastischer Deckung



- Auch bei höchstem Risikoprofil
- Komplikationslos Zahnentfernungen möglich
- Unter Einhaltung der genannten Kautele

- Perioperative Antibiotikagabe von entscheidender Bedeutung
- Pausierend der AR Therapie rund um den Eingriff

Vielen Dank!

Constantin Landes MD DMD PhD

Klinik für Mund-, Kiefer-, plastische Gesichtschirurgie und

Landes & Kollegen Praxis für Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie am

Sana Klinikum Offenbach.

constantinlandes@gmail.com

