

MKG-Chirurg 2013 · 6:97–100  
 DOI 10.1007/s12285-012-0315-x  
 Online publiziert: 2. Mai 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

#### Redaktion

K.A. Grötz, Wiesbaden

S. Otto<sup>1</sup> · T. Ziebart<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,  
 Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

<sup>2</sup> Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie – Plastische Operationen,  
 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

# Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose: Pathogenese und Prävention

In den letzten Jahren ist die bisphosphonatassoziierte Osteonekrose der Kiefer („bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw“, BPONJ) in den Fokus der mund-, kiefer-, gesichtschirurgischen Therapie und Forschung gerückt (**Abb. 1**).

Bisphosphonate führen zur Hemmung des Knochenstoffwechsels und werden bei metabolischen Knochenerkrankungen, insbesondere bei Osteoporose sowie bei Skelettbeteiligung im Rahmen maligner Erkrankungen (z. B. Metastasen des Mamma- oder Prostatakarzinoms), eingesetzt. Neben vielen nützlichen Eigenschaften, die zu einer Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten führen, weisen sie unterschiedliche Nebenwirkungen auf, wobei die Knochennekrosen der Kiefer eine besondere Rolle spielen.

Da die Anzahl der Patienten unter Bisphosphonattherapie steigt, sind die Prävention und Therapie der BPONJ eine große Herausforderung für den behandelnden Zahnarzt sowie den Oral- und MKG-Chirurgen. Im Folgenden werden die Pathophysiologie dieser Erkrankung sowie Möglichkeiten zur Prävention der BPONJ dargestellt.

## Molekularer Mechanismus der Bisphosphonate

Seit der Erstbeschreibung durch Marx [1] beschäftigten sich viele Forschergruppen

weltweit mit der Pathophysiologie der BPONJ. Hinsichtlich ihrer chemischen Struktur und des biochemischen Wirkmechanismus lassen sich Bisphosphonate in eine nichtstickstoffhaltige und eine stickstoffhaltige Gruppe einteilen. Die stickstofffreien Bisphosphonate führen als nichthydrolysierbare ATP-Analoga zu einer Senkung des Energielevels der betroffenen Zelle [2]. Im Gegensatz dazu hemmen die stickstoffhaltigen Bisphosphonate die Farnesyl-diphosphatase 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-Werts auf die Bisphosphonate

Bisphosphonate werden bei neutralem pH-Wert an das Hydroxylapatit des Knochens gebunden. In diesem Zustand verhalten sich Bisphosphonate weitgehend inert. Die Lösung der Bisphosphonate erfolgt hingegen im sauren Milieu – ein Vorgang, der physiologischerweise in den Howship-Lakunen während der Knochenresorption stattfindet und somit zur effektiven Hemmung der Osteoklasten beiträgt [13]. Obwohl dieser Mechanismus bezüglich der erwünschten therapeutischen Wirkungen der Bisphosphonate am Knochen bereits lange bekannt ist, wurde er erst vor Kurzem



**Abb. 1** ▶ Klinisches Bild einer bisphosphonatassoziierten Osteonekrose im Bereich des Unterkiefers rechts bei Zustand nach Zahnextraktion

mit der Pathophysiologie der BPONJ in Verbindung gebracht [13, 14, 15].

## Theorien zur Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

So einfach der primäre Mechanismus erscheint, so umfassend sind die Folgen für das Hart- und Weichgewebe in der maxillofazialen Region. Trotz intensiver Forschung gibt es bis dato keine einheitliche Theorie, sondern vielmehr unterschiedliche Ansätze, die die Entstehung der Erkrankung erklären. Durch ein Wechselspiel von Osteoklasten und Osteoblasten unterliegt der Knochen einem kontinuierlichen Umbauprozess, der auch als „bone remodeling“ bezeichnet wird. Der Kieferknochen weist aufgrund seiner mechanischen Belastung eine der höchsten Remodellierungsraten im menschlichen Organismus auf [3]. Jedoch werden durch die Bisphosphonate nicht nur die Osteoklasten in ihrer Funktion gestört. Unterschiedliche Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass auch die Aktivität der Osteoblasten und weiterer Zellen des synzytialen Knochenzellverbands, wie z. B. mesenchymale Stammzellen, dosisabhängig durch gelöste Bisphosphonate supprimiert werden [4, 5, 6, 15].

Ein wesentlicher Schlüssel zum Verständnis der Entstehung von BPONJ liegt in der Berücksichtigung der besonderen Eigenschaften der Bisphosphonate einerseits und des Kieferknochens andererseits. Bisphosphonate binden bei neutralem pH-Wert an das Hydroxylapatit des Knochens und sind in dieser Form weitgehend inert. Physiologisch bzw. pathophysiologisch wirksam ist jedoch gelöstes Bisphosphonat. Diese Lösung vom Hydroxylapatit findet physiologischerweise im sauren Milieu der Howship-Lakunen statt, wobei ein sinkender pH-Wert nicht nur zur Lösung, sondern auch zur Aktivierung insbesondere stickstoffhaltiger Bisphosphonate führt.

### ➤ Verschiebungen ins saure pH-Wert-Milieu treten häufig im Rahmen entzündlicher Zustände auf.

Daher erscheint verständlich, dass der Kieferknochen, der aufgrund der Anwesenheit der Zähne und der Häufigkeit

MKG-Chirurg 2013 · 6:97–100 DOI 10.1007/s12285-012-0315-x  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

S. Otto · T. Ziebart

## Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose: Pathogenese und Prävention

### Zusammenfassung

Die bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose zählt zu den medikamentenassoziierten Osteonekrosen. Die genaue Ätiologie ist Gegenstand aktueller Forschung. Unterschiedliche Ursachen, wie eine zu starke Hemmung des physiologischen Knochenumbaus, Störungen der Angiogenese und negative Beeinflussungen des Weichgewebes, werden als mögliche Faktoren diskutiert. Hierbei spielt wahrscheinlich eine Verschiebung in ein saures pH-Milieu, die bei Infektionen oder Wundheilungsvorgängen im Bereich der Kiefer besonders häufig auftritt, eine zentrale Rolle für die Entstehung bisphosphonatassoziiierter Kiefernekrosen. Daher kommt der Vermeidung von entzündlichen Zuständen im Bereich der Kiefer als Präventionsmaßnahme eine entschei-

dende Bedeutung zu. Eine Untersuchung des Zahn- und Parodontalstatus mit Mundhygieneinstruktion und Sanierung entzündlicher Zustände im Bereich der Kiefer sollte daher bereits vor der Bisphosphonatgabe erfolgen. Bei notwendigen chirurgischen Maßnahmen während einer Bisphosphonattherapie sind die empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen, wie eine gewebeschonende plastische Deckung und antibiotische Prophylaxe, zu beachten.

### Schlüsselwörter

Bisphosphonate · Kiefererkrankungen · Entzündung · Präventivmaßnahmen · Antibiotikaprophylaxe

## Biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: pathogenesis and prevention

### Abstract

Biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (BPONJ) belongs to the group of drug-associated osteonecroses. The precise etiology is still under current investigation. Different factors, such as inhibition of physiological bone remodeling, angiogenesis disorders and negative influence of the soft tissue are discussed as possible factors. In this respect a shift into an acidic pH environment, which may occur during infections or wound healing processes could be a major trigger for the onset of BPONJ. Therefore, prophylaxis should focus on avoiding local inflamma-

tion of the jawbone. A good oral hygiene and focus remediation should be achieved before the first administration of bisphosphonates. During and after a bisphosphonate treatment surgical procedures should achieve a tissue sparing plastic covering of the wound and antibiotic prophylaxis to prevent BPONJ.

### Keywords

Bisphosphonates · Jaw diseases · Inflammation · Preventive measures · Antibiotic prophylaxis

von dentogenen Infektionen und dentoalveolären chirurgischen Eingriffen so oft wie kein anderer Knochen im menschlichen Körper entzündlichen Zuständen ausgesetzt ist, besonders für die Entstehung von BPONJ gefährdet ist. Zellkulturelle Untersuchungen konnten belegen, dass mit steigender Bisphosphonatdosis (in Lösung) und fallendem pH-Wert ausgeprägte toxische Effekte gegenüber verschiedenen Zellen des Knochenzellverbands entstehen [15].

Das histopathologische Bild einer avaskulären Nekrose lässt zudem vermuten, dass auch eine Beeinflussung

der Gefäße durch die Bisphosphonate vorliegt. In der Tat zeigen In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen, dass sowohl reife Gefäßzellen als auch endotheliale Vorläuferzellen (EPC) insbesondere auf stickstoffhaltige Bisphosphonate empfindlich reagieren [7, 8, 9]. Neben einer reduzierten Viabilität weisen die Zellen eine Störung der Genexpression und Zellarchitektur auf. Interessanterweise verdeutlichen einige Fallbeschreibungen, dass es im Rahmen einer onkologischen Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen den endothelialen Wachstumsfaktor (EGF) ebenfalls zur Ausbildung von



**Abb. 2** ◀ Initialläsion einer bisphosphonatassoziierten Osteonekrose mit scharfer Knochenkante in Regio 43

Kiefernekrosen kam, ohne dass diese Patienten jemals Bisphosphonate erhalten hatten. Die antiangiogenetische Wirkung kommt insbesondere während der Wundheilung zum Tragen, da eine suffiziente Angiogenese und Neovaskularisation eine Grundvoraussetzung für einen komplikationslosen Heilungsverlauf des Hart- und Weichgewebes darstellen. Eine direkte negative Beeinflussung des den Knochen bedeckenden Weichgewebes nach lokaler Bisphosphonatakkumulation wird ebenfalls diskutiert [10].

Ein weiterer wichtiger Faktor für das Auftreten und vor allem die Exazerbation der Kiefernekrose ist eine Besiedlung mit Keimen wie dem *Actinomyces israelii* [11]. Gegenstand der aktuellen Diskussion ist, ob es sich bei der bakteriellen Kontamination um ein primäres und somit auslösendes Ereignis handelt oder ob die Kiefernekrose erst den Raum für eine Besiedlung liefert.

### Prophylaxe vor Bisphosphonattherapie

Bei der steigenden Anzahl von Patienten mit einer Bisphosphonatmedikation nimmt die Prävention eine wichtige Rolle ein. Der Zahnarzt und der MKG-Chirurg sind gefordert, Aufklärung zu leisten, um erst gar nicht die Erkrankung entstehen zu lassen oder sie zumindest in einem frühen Stadium therapieren zu können. Gemäß der aktuellen AWMF-Leitlinie von 2012 sollte bereits vor einer Bisphosphonattherapie die Mundgesundheit des Patienten durch den Hauszahnarzt evaluiert werden [12]. Eine Sanierung von entzündlichen Zuständen im Bereich der Kiefer führt zu einer erheblichen Sen-

kung des Risikos für die Entstehung einer Bisphosphonatnekrose [16].

» Vor einer Bisphosphonattherapie sollte die Mundgesundheit evaluiert werden

Im Einzelnen sollten unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten nichterhaltungswürdige Zähne entfernt werden. Eine professionelle Zahnreinigung sowie ggf. eine systematische Parodontitistherapie sollte durchgeführt oder zumindest begonnen werden. Um möglichen Entzündungen vorzubeugen, empfiehlt es sich, ggf. teilretinierte Zähne, Zysten und Fremdkörper vor Beginn der Bisphosphonattherapie zu entfernen. Avitale Zähne als mögliche Keimreservoirs sind endodontisch zu behandeln.

Neben der Fokuseliminierung sollten auch weitere mögliche Eintrittspforten für Keime ausgeschaltet werden. Dies bedeutet die Entfernung von Knochenkanten oder die Behandlung und Vermeidung von Druckstellen durch Prothesen (▣ Abb. 2).

Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Mundhygiene ist der Patient in ein regelmäßiges Recall aufzunehmen.

### Prävention unter und nach Bisphosphonattherapie

Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden, sollten Zahnextraktionen und operative Eingriffe möglichst durch einen Oral- oder MKG-Chirurg

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

gen durchgeführt werden, der mit den Besonderheiten der Bisphosphonattherapie vertraut ist. Der operative Eingriff sollte unter einer perioperativen systemischen Antibiose erfolgen. Hierfür bietet sich u. a. an: die Gabe von 1 g Amoxicillin 3-mal täglich oder bei Unverträglichkeit bzw. Allergie die Gabe von 600 mg Clindamycin 3-mal täglich ab dem Tag vor der Operation bis zur Bildung einer stabilen Wunde ohne Zeichen einer Infektion.

Der Eingriff sollte möglichst atraumatisch für das Hart- und Weichgewebe sein. Eine großflächige Denudierung des Knochens vom versorgenden Periost ist zu vermeiden. Als mögliche Triggerfaktoren einer Kiefernekrose sollten scharfe Knochenkanten sorgfältig geglättet werden. Der Wundverschluss sollte primär durch plastische Deckung erfolgen. Postoperativ wird die Verordnung von desinfizierenden Mundspüllösungen wie Chlorhexidin empfohlen.

### Fazit für die Praxis

- Die Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose ist multifaktoriell und bis dato nicht vollständig geklärt. Neben einer Beeinflussung des Hart- und Weichgewebes spielen wahrscheinlich lokale Entzündungen und eine gestörte Angiogenese eine wichtige Rolle.
- Der Patient sollte vor einer Bisphosphonattherapie – angepasst an den Allgemeinzustand und im Kontext mit den Begleiterkrankungen – zu einer guten Mundhygiene motiviert werden.
- Bereits vor der ersten Bisphosphonatgabe empfiehlt es sich, Infektionsquellen zu behandeln und nichterhaltungswürdige Zähne zu entfernen.
- Ist ein chirurgischer Eingriff unter Bisphosphonattherapie unumgänglich, sollte dieser unter einer systemischen antibiotischen Prophylaxe erfolgen.
- Die Operation sollte gewebeschonend mit plastischer, spannungsfreier Deckung durch einen Oral- oder MKG-Chirurgen vorgenommen werden.

### Korrespondenzadressen



**Dr. Dr. T. Ziebart**  
Klinik für Mund-, Kiefer-,  
Gesichtschirurgie –  
Plastische Operationen,  
Universitätsmedizin der  
Johannes Gutenberg-  
Universität Mainz  
Augustusplatz 2, 55131 Mainz  
thomas.ziebart@  
unimedizin-mainz.de



**Dr. Dr. S. Otto**  
Klinik und Poliklinik für Mund-,  
Kiefer- und Gesichtschirurgie,  
Klinikum der Ludwig-  
Maximilians-Universität  
München  
Lindwurmstr. 2a,  
80337 München  
sven.otto@med.lmu.de

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierenden Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61(9):1115–1117
2. Fleisch H (2003) Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J* 12(Suppl 2):142–146
3. Allen MR, Burr DB (2008) Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 66(5):987–994
4. Allen MR, Burr DB (2009) The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 67(Suppl 5):61–70
5. Walter C, Klein MO, Pabst A et al (2010) Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clin Oral Invest* 14(1):35–41
6. Walter C, Pabst A, Ziebart T et al (2011) Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of HUVEC, fibroblasts and osteoblasts in vitro. *Oral Dis* 17(2):194–199
7. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T et al (2008) Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist* 13(8):911–920
8. Allegra A, Oteri G, Nastro E et al (2007) Patients with bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw have reduced circulating endothelial cells. *Hematol Oncol* 25(4):164–169
9. Ziebart T, Pabst A, Klein MO et al (2011) Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. *Clin Oral Invest* 15(1):105–111
10. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP et al (2012) The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes – in vitro study. *Clin Oral Invest* 16(1):87–93
11. Hansen T, Kunkel M, Springer E et al (2007) Actinomycosis of the jaws – histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 451(6):1009–1017
12. Grötz K, Piesold JU, Al-Nawas B (2012) Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere medikamentenassoziierte Kiefernekrosen. *AWMF online* 04/2012
13. Sato M, Grasser W, Endo N et al (1991) Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 88(6):2095–2105
14. Otto S, Hafner S, Mast G et al (2010) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 68(5):1158–1161. DOI 10.1016/j.joms.2009.07.079
15. Otto S, Pautke C, Opelz C et al (2010) Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 68(11):2837–2845
16. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C et al (2009) Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20(1):117–120