

OSTEONEKROSEN DES KIEFERS UNTER THERAPIE MIT BISPHOSPHONATEN

von Dr. med. Christoph Schindler und Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch

Nachdem im Deutschen Ärzteblatt bereits im August 2004 über Osteonekrosen des Kiefers als seltene Nebenwirkung unter Therapie mit Bisphosphonaten berichtet wurde sind nun auch bei der Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer zwei solche Nebenwirkungsmeldungen eingegangen, Möglicherweise wenden sich in diesen Fällen betroffene Patienten nicht an den Arzt, der das Bisphosphonat verordnet hat, sondern an einen Zahnarzt bzw. Kieferchirurgen. Aus diesem Anlass möchte die AKZ alle Zahnärzte auf diese mögliche Nebenwirkung unter Dauertherapie mit einem Bisphosphonat hinweisen.

Zur Arzneimittelgruppe der Bisphosphonate gehören Pyrophosphatanaloga mit verschiedenen Substituenten. Die wichtigsten Vertreter sind in Abhängigkeit von ihrer pharmakologischen Potenz hier dargestellt.

Wirkstoff	Handelsname	Relative Potenz
Etidronat	Didronel-Kif	1
Clodronat	Ostac®, Bonefos®	10
Tiludronat	Skelid [®]	10
Pamidronat	Aredia®	100
Alendronat	Fosamax®	1000
Risedronat	Actonel [®]	5000
Ibandronat	Bondronat®	10000
Zoledronat	Zometa®	20000

Wirkungsstärke von Bisphosphonaten auf die Hemmung der Knochenresorption.

Bisphosphonate werden zunehmend zur Therapie der Osteoporose, bei osteolytischen Knochenmetastasen von soliden Tumoren bzw. Osteolysen bei multiplen Myelomen oder bei Hyperkalzämie im Rahmen maligner Erkrankungen verwendet.

Wirkung

Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zu Strukturen der Knochenoberfläche und sind wirksam in der Interaktion zwischen Osteoklasten und arrodierter Knochenoberfläche. Daraus resultiert eine wirksame Hemmung der Osteoklasten mit Verminderung der Knochenresorption und eine Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten, Insgesamt kommt es dadurch zu einer positiven Bilanz der Knochenmasse. Die Wirksamkeit der Bisphosphonate in der Behandlung von Knochenkrankungen mit erhöhtem Knochenabbau ist belegt. Bei diesen Erkrankungen gehören die Bisphosphonate zur Standardtherapie, In der Onkologie können Tumore unterschiedlichen Ursprungs zur Knochendestruktion führen, Die Tumorzellen resorbieren nur selten direkt den Knochen, sondern aktivieren in der Regel die Osteoklasten über die Freisetzung von Zytokinen. Eine generalisierte Knochenresorption erfolgt über die systemische Zirkulation osteolytischer Faktoren, insbesondere über das PTHrP (Parathormon-ähnliches Protein). Aus der lokalen und/oder generalisierten Skelettdestruktion ergeben sich die wichtigsten Indikationen für den Einsatz von Bisphosphonaten bei Tumorpatienten: Tumorbedingter Knochenschmerz, tumorbedingte Hyperkalzämie, Therapie der Osteolysen und frakturgefährdeter Skelettareale infolge Osteoporose, Prävention tumorbedingter Skelettdestruktion („Osteoprotektion“), Beeinflussung der Entstehung ossärer und viszeraler Metastasen sowie Hemmung des Tumorwachstums im Knochen.

Osteonekrosen des Kiefers als seltene Nebenwirkung unter Dauertherapie mit Bisphosphonaten

In einer New Yorker Klinik für Mund- und Kieferchirurgie fiel erstmals eine Gruppe von Patienten mit nekrotischen

Läsionen des Kiefers auf, welchen eine klinische Eigenschaft gemeinsam war: Sie hatten alle eine Dauertherapie mit einem Bisphosphonat erhalten. Eine retrospektive Analyse aller Patienten zwischen Februar 2001 und November 2003 mit refraktärer Osteomyelitis und einer Bisphosphonattherapie in der Anamnese ergab bei 63 Patienten eine typische Symptomatik [3, 4]: Die Läsionen waren typischerweise nicht heilende Extraktionswunden oder ein freiliegender Kieferknochen, jeweils refraktär gegenüber konservativem Debridement oder antibiotischer Therapie. Eine australische [5] und eine amerikanische Publikation [6] hatten im Jahre 2003 erstmals auf diese Problematik hingewiesen. Die amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA hat bereits für Pamidronsäure (Aredia®) und Zoledronsäure (Zometa®) diese bislang weitgehend unbekannt unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) in die Gebrauchsinformation aufnehmen lassen. Die Firma Novartis Pharma als Hersteller von Zometa® (Wirkstoff: Zoledronat) hat angekündigt, diese UAW in den nächsten Wochen ebenfalls in die Fachinformation ihres Präparates aufzunehmen.

Die AKZ weist darauf hin, dass angesichts der steigenden Verordnungszahlen für Bisphosphonate insbesondere auch Zahnärzte verstärkt auf derartige UAWs achten sollten. Bitte teilen Sie der AKZ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Das Formblatt zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann im Internet unter <http://www.bzaek.de/za-inneu.asp> heruntergeladen werden,

Literatur

- [1] UAW-News: Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonaten. Dt. Ärzteblatt 2004; 101, Heft 31 vom 2.8.2004
- [2] Perry CM, Figgitt DP: Zoledronic acid: A review of its use in patients with advanced Cancer. Drugs 2004; 64(11): 1197- 1211.
- [3] Ruggiereo 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
- [4] Schwartz HC: Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 763-764
- [5] Carter GD, Goss AN: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. Aust Dent J 2003; 48: 268
- [6] Marx RE: Pamidronate (Aredia) und zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic, J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 1115-1117

DR. MED. CHRISTOPH SCHINDLER

PROF. DR. MED. DR. MED. DENT. WILHELM KIRCH
Institut für Klinische Pharmakologie der TU Dresden
Fiedlerstraße 27 D-
01307 Dresden