

Kontakt:

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg
ZMK Zentrum für Muskel- und Knochenforschung
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Tel.: 030 / 8445 30 46
Fax: 030 / 8440 99 42

**„Osteonekrosen des Kiefers“
03.11.2004**

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg, Berlin

Osteonekrosen des Kiefers und Bisphosphonat – Langzeittherapie - Einrichtung eines Zentralregisters

Die Beobachtungen der letzten Monate, dass nach Langzeitanwendung vorwiegend injizierbarer, aber auch nach Einnahme oraler Aminobisphosphonate (aBP), Ober- und Unterkiefernekrosen entstehen können, erfüllt uns mit Sorge. Bisher beschränkt sich die Beschreibung vorwiegend auf Tumorpatienten, aber auch einzelne Osteoporosepatienten sind betroffen. Der Mechanismus der Entstehung ist weitgehend unklar, aber gerade deshalb unbedingt aufklärungsbedürftig.

Die Kiefernekrosen entwickeln sich nach den bisherigen Beobachtungen unter folgenden Konstellationen:

1. Aminobisphosphonate, andere BP sind bisher nicht beschrieben worden
2. Vorwiegend injizierbare aBP, selten auch orale aBP
3. Vorwiegend Tumorpatienten (hier häufig Patienten mit Multiplem Myelom), aber auch einzelne Osteoporosepatienten
4. Hochdosierte Langzeittherapie
5. Zahnärztlicher oder Kieferchirurgischer Eingriff an Ober- oder Unterkiefer
6. Möglicherweise gleichzeitige Verminderung der immunologischen Abwehrlage
7. Eventuell vorausgegangen Chemotherapie

Klinisch werden folgende Beobachtungen gemacht: Nach Zahnextraktionen, Osteotomien und anderen Eingriffen am Kieferknochen entwickelt sich eine Ernährungsstörung mit Nekrosebildung. Dieses manifestiert sich in einer ausgesprochen schlechten Heilungstendenz nach diesen Eingriffen. Mehrfache Dekortikationen und Revisionen mit immer wieder auftretenden Nahtdehiszenzen und freiliegendem Knochen prägen das Bild dieser „Bisphosphonatinduzierten“ Nekrose, speziell des Kieferknochens.

Hypothese:

Knochennekrosen stellen avitalen, nicht mehr reaktionsfähigen Knochen dar. Avitaler Knochen kann entstehen auf Grund:

1. vasculärer Minder/Unterversorgung
2. vermehrter Apoptose knochenspezifischer Zellen
3. Störungen in der Funktion und Differenzierung von Knochenzellen (Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten)
4. hochenergetischer Bestrahlung (Osteoradionekrose)
5. Trauma
6. Cortisonosteonekrosen

Die Langzeittherapie mit hoch dosierten aBP führt möglicherweise in einer definierten Konstellation mit Zytostatika, Immunsuppression oder deren Kombination bei offenen Eingriffen (Zahnextraktion, Wurzelbehandlung, Parodontitisbehandlung, etc.) in der Mandibula oder Maxilla zur irreversiblen Schädigung der Knochenzellen, besonders der Osteozyten, oder zu Vaskularisationsstörungen des Kieferknochens. Die Konsequenz ist eine Störung des physiologischen Knochenumbaus, des sogenannten Remodeling, und damit Zerrüttung im Kieferknochen.

Der Kieferknochen entwickelt sich, ebenso wie die übrigen Skelettknochen aus dem 3. Keimblatt (Mesoderm). Der Kieferknochen, wie auch die Schädelkalotte und die lateralen Teile der Claviculae, ist desmalen Ursprungs, also durch direkte Differenzierung von Vorläuferzellen in Osteoblasten entstanden. Im Gegensatz hierzu entsteht das übrige Skelett über den Weg der enchondralen Ossifikation, indem zunächst eine knorpelige Anlage entsteht, die dann in Knochen umgewandelt wird. Grundsätzlich scheinen die metabolischen Regelmechanismen identisch zu sein, der unterschiedliche Entstehungsmechanismus, wie auch Krankheits-spezifische Ausprägungen (z.B. Cherubismus) deuten darauf hin, dass der Kieferknochen speziellen regulatorischen Mechanismen unterliegt. Hieraus können unterschiedliche Reaktionen auf bestimmte Therapeutika abgeleitet werden. Was tatsächlich diesen Unterschied unter einer BP-Therapie ausmacht ist unklar und ist unbedingt abklärungsbedürftig.

Da bisher immer nur Einzelfälle berichtet werden, ist es erforderlich, möglichst viele Fälle in einem Register zu vereinigen, um die Konstellation der Entwicklungsrisiken zu erarbeiten, sowie Details zum Entstehungsmechanismus zu erkennen.

Daher wird im Zentrum für Muskel- und Knochenforschung der Charité – Campus Benjamin Franklin ein Referenzzentrum eingerichtet, um möglichst vollständig viele Fälle von Kiefernekrosen im Zusammenhang mit BP-Therapie zu erfassen.

Instrumentarien der Erhebung:

1. Komplette Anamnese (incl. vollständiger Medikamentenanamnese)
2. Klinischer Befund
3. Bildgebende Diagnostik
4. Histologischer Befund
5. Immundiagnostik

Angestrebte Untersuchung des Nekrosematerials:

6. Histologie, Materialprüfung

7. Genetik

Zielsetzung der Datenbankerstellung:

1. Prävalenz des Ereignisses (unter Tumorpatienten, unter Osteoporosepatienten, jeweils mit und ohne BP-Therapie/aBP-Therapie bei oraler oder iv-Therapie)
2. Funktionelle Untersuchung (Knochenszintigramm, SPECT)
3. Bildgebendes morphologisches Bild (NNH, OPTG, Dental-CT, MRI)
4. Morphologie (Histologie, μ CT, Synchrotron, FTIRS, BSEM, SAXS)
5. Pathophysiologie
6. Konstellation der Entstehung
7. Entwicklung von Gegenmaßnahmen

Koordination der interdisziplinären Datenerhebung und Einrichtung eines Zentralregisters

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg (Zentrum Muskel- & Knochenforschung, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin)

in Zusammenarbeit mit

Prof. Dr. Dr. Hoffmeister (Kieferchirurgie, Charité – Campus Benjamin Franklin, Berlin), Prof. Dr. Mundlos (Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin), Prof. Dr. Amling (Traumatologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf), Prof. Dr. Seibel (Endokrinologie, Universitätsklinik, Sydney, Australien), Prof. Dr. Peter Fratzl (Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam-Golm)

in Zusammenarbeit mit

Kieferchirurgen, Zahnärzten, Onkologen, Osteologen

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, bitten wir Sie, uns alle in Ihrer Klinik oder Praxis aufgetretenen Fälle zu melden mit den oben aufgeführten Patienten-Angaben (falls erforderlich auch anonym oder mit dem Einverständnis des Patienten) zur Krankheits- und Medikamentenanamnese, aktuelle Klinik, Art der Interventionen, wenn möglich Biopsie- und Resektionsmaterial (formalinfixiert, Protokoll übersenden wir auf Anfrage) zur weiteren Aufarbeitung, ggf auch bereits erstellte histologische Schnittpräparate, Kopien aller diagnostischen Untersuchungen, um eine umfassende zentrale Datenbank einzurichten.

Bitte informieren Sie uns unter der

Tel.: 030 / 8445 30 46

Fax: 030 / 8440 99 42

Mail: dieter.felsenberg@charite.de

oder schicken Sie die Unterlagen und das Untersuchungsmaterial an

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg

Zentrum Muskel- & Knochenforschung

Charité – Campus Benjamin Franklin

Freie Universität und Humboldt-Universität Berlin

Hindenburgdamm 30

12203 Berlin

Vielen Dank für Ihre Unterstützung und mit der Hoffnung, Gefahren von unseren Patienten abwenden zu können verbleibe ich mit freundlichen Grüßen aus Berlin

Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg