

**Aus der Universitätsklinik für Zahn,- Mund- und Kieferheilkunde  
Tübingen**

**Abteilung Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und  
Gesichtschirurgie**

**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. S. Reinert**

**Ursache und Verlauf der Bisphosphonat assoziierten  
Kiefernekrose**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde**

**der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard- Karls- Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Jana Maria Ripperger**

**aus Tübingen**

**2010**



Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. M. Krimmel

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. T. Fehm

Gewidmet meiner Familie

---

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung und Fragestellung</b>	<b>6</b>
3.1	Bisphosphonate- Chemische Struktur	6
3.1.1	Pharmakokinetik der Bisphosphonate	7
3.1.2	Wirkmechanismus	8
3.1.3	Verschiedene Generationen und Substanzklassen der Bisphosphonate	13
3.1.4	Indikationen für die Bisphosphonat-Therapie	14
3.1.5	Nebenwirkungen und Komplikationen	15
3.1.6	Serum CTX	23
3.1.7	Zahnärztliche Betreuung vor und während BP-Therapie	24
3.1.8	Historie der Bisphosphonate	27
3.2	Zielsetzung und Fragestellung	28
<b>4</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>30</b>
4.1	Patienten	30
4.2	Datenerhebung und Datenverarbeitung	32
4.3	Statistische Auswertung	32
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
5.1	Überlebensrate	34
5.2	Bisphosphonate (BP)	36
5.2.1	Indikationen zur BP-Therapie	36
5.2.2	BP-Therapieschema bis zur Erstmanifestation BRONJ	36
5.2.3	BP-Therapieschema nach Diagnosestellung BRONJ	45
5.3	Begleitmedikation	45
5.3.1	Chemotherapie / Zytostatika	46
5.3.2	Sonstige Medikamente	47

---

5.4	Zahnstatus vor Bisphosphonatbeginn und dentale Vorgeschichte	49
5.5	Bisphosphonat assoziierte Kiefernekrose (BRONJ)	53
5.5.1	Lokalisation	53
5.5.2	Initiale Symptomatik und potentiell auslösender Focus der BRONJ	55
5.5.3	Zahnärztliche Eingriffe während Bisphosphonattherapie bis zum Auftreten der Kiefernekrose	59
5.6	Diagnostik der BRONJ	60
5.6.1	Radiologische Diagnostik	60
5.6.2	Histologische Diagnostik	62
5.6.3	Mikrobiologische Diagnostik	62
5.7	Therapie der BRONJ	63
5.7.1	Konservative Therapie	63
5.7.2	Operative Therapie	67
5.7.2.1	Statistische Analysen zu den operativen Therapieergebnissen	71
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>79</b>
6.1	Diskussion der Patientencharakteristika	80
6.1.1	Geschlecht, Alter, Grunderkrankung	80
6.1.2	Begleitmedikation, Komorbiditäten, Begleitrisikofaktoren	81
6.1.3	Follow Up	83
6.2	Diskussion der Bisphosphonate (BP)	84
6.3	Diskussion des Zahnstatus vor BP-Beginn und der dentalen Vorgeschichte	93
6.4	Diskussion der BRONJ	96
6.4.1	Lokalisation	96
6.4.2	Initiale Symptomatik und potentiell auslösender Focus der BRONJ	97
6.5	Diskussion der Diagnostik	103
6.5.1	Radiologische Ergebnisse	103
6.5.2	Histologische und mikrobiologische Diagnostik	104

---

6.6	Diskussion der Therapieverfahren	106
6.6.1	Konservative Therapie	106
6.6.2	Operative Therapie	109
6.7	Schlussfolgerung / Aussichten	114
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>118</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>120</b>
<b>9</b>	<b>Anhang</b>	<b>137</b>
9.1	Erhebungsbogen	137
9.2	Gruppierungen der Zytostatika	143

## 2 Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AAE	American Association of Endodontists
ant.	anterior
BP	Bisphosphonat
BRONJ	Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws
CA	Karzinom
CHX	Chlorhexamed
DMFT- Index	(Abk. für engl. decayed, missing, filled); Index, der die Summe der kariösen (D= decayed), fehlenden (M= missing) und gefüllten (F= filled) Zähne (T=teeth) angibt; internationale Standard- Bezeichnung der WHO
ED	Erstdiagnose
Mand.	Mandibula
Max.	Maxilla
MM	Multiples Myelom / Plasmozytom
OK	Oberkiefer
ON	Osteonekrose
PA	Parodontitis
SH	Schleimhaut
TIH	tumorinduzierte Hypercalcämie

---

UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UK	Unterkiefer
WK Zahn	wurzelkanalbehandelter Zahn
ZZMK	Zentrum für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde

### 3 Einleitung und Fragestellung

#### 3.1 Bisphosphonate- Chemische Struktur

Bisphosphonate (BP) sind synthetische Analoga des natürlich vorkommenden, Pyrophosphates, dem Salz der Pyrophosphorsäure, mit der Summenformel  $(P_2O_7)^{4-}$  (Abbildung 1) [70].

Während anorganisches Pyrophosphat in vitro sowohl die Auflösung als auch die Bildung von Kalziumphosphat hemmt, wird es in vivo schnell durch hydrolytische Spaltung der „P-O-P“-Brücke durch Enzyme wie Phosphatasen inaktiviert. Somit können die Wirkungen pharmakologisch und therapeutisch nicht genutzt werden.

Bei den BP wird der Sauerstoff der relativ instabilen „P-O-P“- Bindung durch Kohlenstoff ersetzt. Diese „P-C-P“- Bindung (Abbildung 2) ist im Gegensatz zum Pyrophosphat im Körper resistent gegen enzymatische Hydrolyse [73].

Da beide C-P-Bindungen am gleichen Kohlenstoffatom lokalisiert sind, spricht man nach exakter chemischer Nomenklatur von „geminalen Bisphosphonaten“ [24].

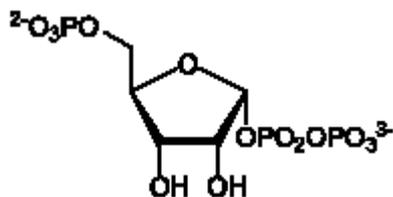


Abb.1: Strukturformel des Pyrophosphats

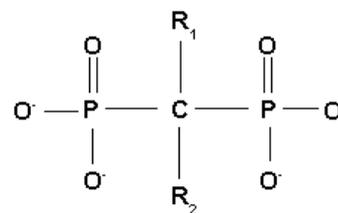
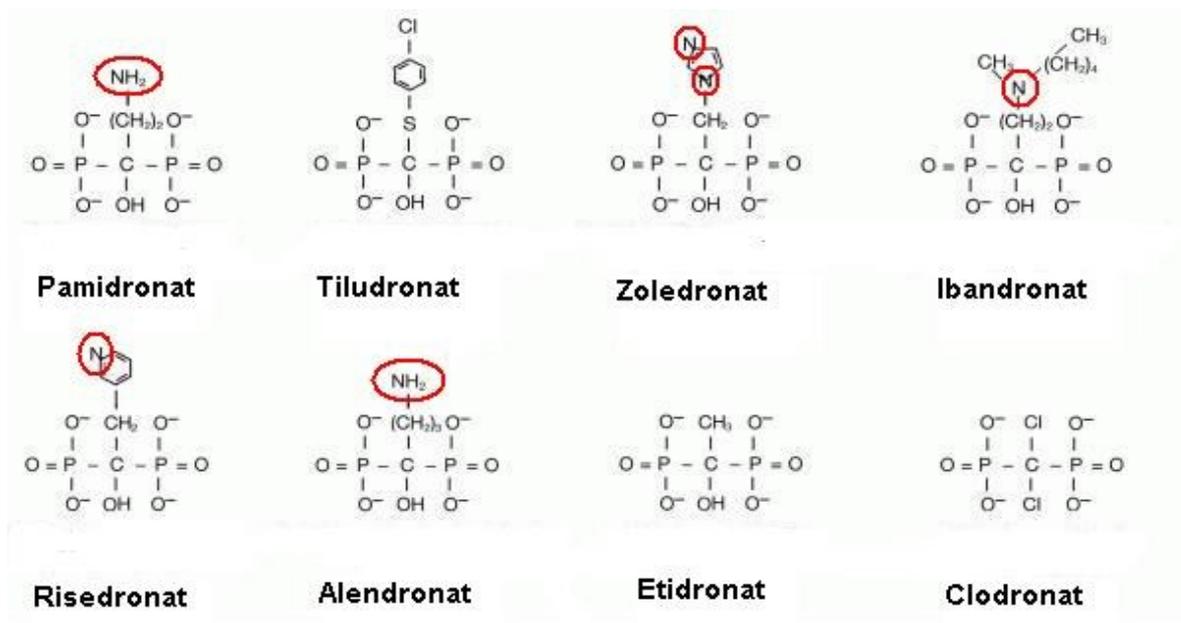


Abb.2: Basisstruktur des Bisphosphonats

Die Pharmakokinetik der verschiedenen BP wird bestimmt durch freie Valenzen am C-Atom, den Liganden R1 und R2. Während die eine Seitenkette an die Mineralsubstanz der Knochenoberfläche bindet, bestimmt die andere Seitenkette Klasse und Potenz des BP [24].

Die verschiedenen Seitenketten der BP (Abbildung 3) ermöglichen somit eine Vielfalt an Modifikationen der Molekülstruktur, wodurch es zu unterschiedlichen biologischen Eigenschaften, Aktivitäten, Pharmakokinetik und Toxizität kommt [55].

Abbildung 3: Chemische Struktur der Bisphosphonate:Seitenketten R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>; Stickstoff rot markiert [173]



### 3.1.1 Pharmakokinetik der Bisphosphonate

Es werden vier klinisch relevante Kompartments der Bisphosphonat-Verteilung unterschieden: Gastrointestinal-Trakt (Resorption), Blut (systemische Verteilung), Knochen (Speicherung) und Nieren (Ausscheidung) [24].

Da die zentrale P-C-P-Bindung der Bisphosphonate resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse ist [73], werden sie unverändert aufgenommen, abgelagert und wieder ausgeschieden.

Aufgrund ihrer unlöslichen, festen Komplexbildung mit Calcium werden die Bisphosphonate im Darm schlecht resorbiert. Das bedeutet, dass nur ca. 1-10% der oral eingenommenen Bisphosphonate intestinal resorbiert werden.

Die Speicherung im Knochen beträgt hingegen ca. 20-50% der resorbierten Menge.

Bei den Aminobisphosphonaten werden sogar weniger als 1% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (Alendronat 0,76%, Risedronat 0,62% und Ibandronat 0,63%) [24]. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wird die Resorption weiter vermindert, speziell wenn diese Calcium enthält. Milchprodukte, Eisenpräparate und selbst die Einnahme mit Orangensaft oder Kaffee verschlechtern die Resorption erheblich um circa 90% [24].

Die unterschiedliche Polarität und Lipophilie der Seitenketten der Bisphosphonate führt zu erheblichen Unterschieden in der Plasmaeiweißbindung. Aus den unterschiedlichen Albuminbindungen resultieren verschiedene Plasmahalbwertszeiten <sup>[24]</sup>.

Intravenös verabreichte Bisphosphonate haben eine kurze Plasmahalbwertszeit von nur 1-15 h (z.B. Zoledronat 1-2 h; Ibandronat 10-16 h), da sie sehr schnell an die Hydroxylapatitkristalle der Knochenoberfläche binden. Somit verbleiben nach intravenöser Gabe circa 70% des Bisphosphonats im Knochen. Der nicht knochen gebundene Teil wird innerhalb eines Tages über die Niere im Urin und nur zu etwa 1% über die Galle wieder ausgeschieden. Aus diesem Grund sind in den Weichteilgeweben nur kurzzeitig Konzentrationen von Bisphosphonaten messbar <sup>[123]</sup>.

Die Halbwertszeit im Knochengewebe ist dagegen sehr lang und beträgt, je nach Substanzklasse, bei Erwachsenen mehrere Monate bis Jahre, wohingegen bei Kindern aufgrund des sehr viel höheren Knochenumsatzes mit einer deutlich schnelleren Elimination zu rechnen ist. Für Alendronate beträgt die Halbwertszeit beispielsweise bis zu 12 Jahre <sup>[124]</sup>.

Die starke Bindungsaffinität an den Knochen erklärt die lange Wirkungsdauer dieser Medikamentengruppe <sup>[228]</sup>.

Verbleiben nach intravenöser Gabe ca. 70% des Bisphosphonats im Knochen, werden bei oraler Gabe ca. 98% über den Darm ausgeschieden.

### 3.1.2 Wirkmechanismus

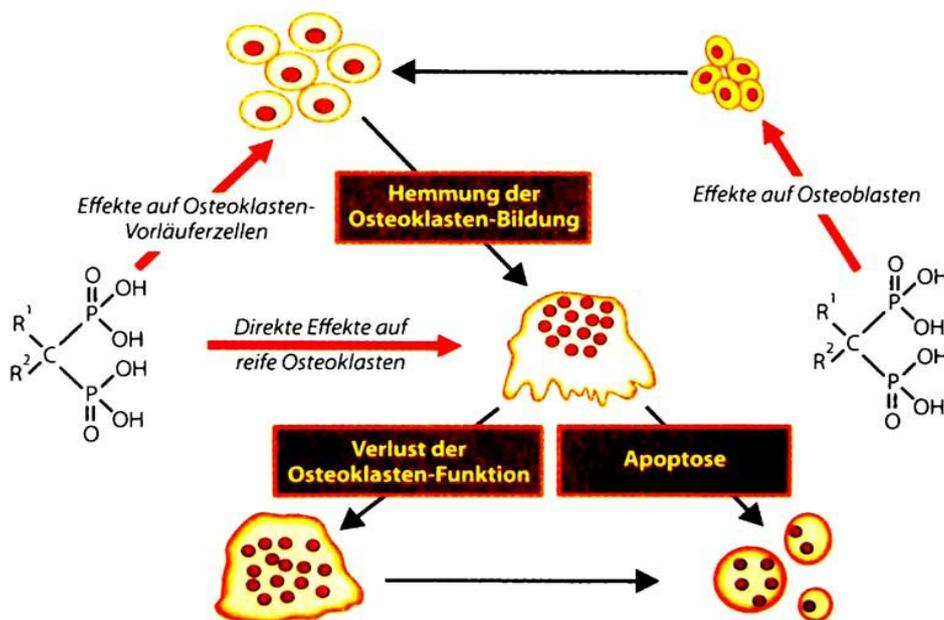
Es bestehen mehrere klinisch und experimentell belegte Effekte und Einflüsse auf verschiedene Systeme <sup>[177]</sup>:

Das wesentliche Wirkungsprinzip der Bisphosphonate besteht darin, die Osteoklasten-Tätigkeit zu reduzieren und zu hemmen. Auf diese Weise wird die Progredienz der durch Metastasen bedingten, lokalisierten oder bei Osteoporose generalisierten Osteolyse gestoppt, um durch eine positive Bilanz im Knochenumbau den Knochenwiederaufbau zu fördern <sup>[166,177]</sup>.

Wichtig ist, dass dabei durchaus auch die Osteoblasten-Tätigkeit gehemmt wird, diese Hemmung jedoch geringer ausgeprägt ist als die Hemmung

osteoklastärer Effekte mit positiver Gewebebilanz. Insgesamt resultiert daraus aber trotz Hemmung der Osteolyse eine Minderung der Knochenumbaurate („Bone Remodeling“) in allen knöchernen Bereichen <sup>[119,166]</sup> (Abbildung 4).

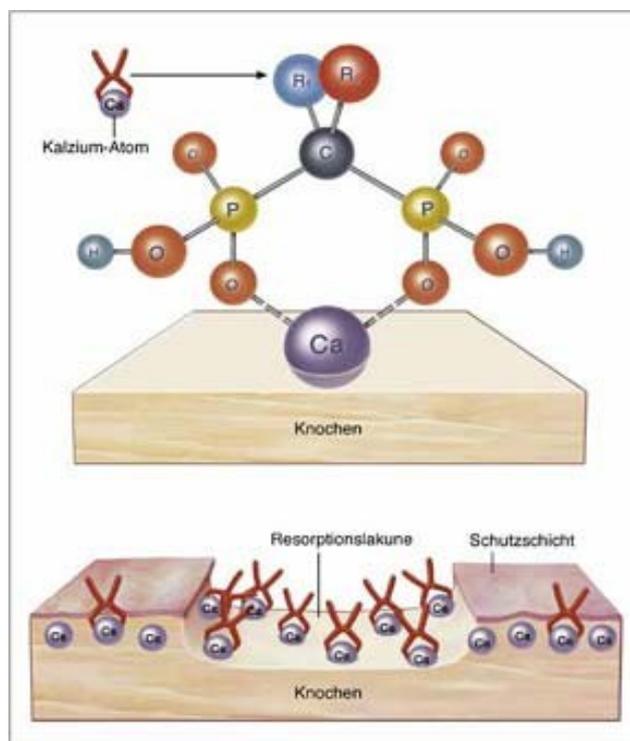
Abbildung 4: Minderung der osteoklastären Resorptionsleistung durch direkten Einfluss der BP auf die reifen Osteoklasten mit Verminderung der Funktion und Zellzahl sowie indirekte Verminderung der Zellzahl durch Einfluss auf Osteoblasten und Osteoklastenvorläufer <sup>[203]</sup>



Durch ihre hohe Affinität zum Knochen, resultierend aus der Hydroxylgruppe der einen Seitenkette <sup>[14]</sup>, akkumulieren die Bisphosphonate über eine kovalente Bindung an Calciumphosphatkristalle des Hydroxylapatits im Knochen, (Abbildung 5) was als physikalisch-chemischer Effekt zu beschreiben ist. <sup>[106,110,191]</sup>

Diese Anlagerung geschieht vor allem im Bereich der Resorptionslakunen, auf der arrodieren Knochenoberfläche und unter den Osteoklasten <sup>[24,191]</sup>.

Abbildung 5: Bindung des Bisphosphonats (hier dargestellt als kleine Zangen) an den Knochen  
 Quelle R.Bartl: "Die Knochenbiopsie in der klinischen Osteologie"



Diese Bindung führt im Knochen zu einer verminderten Auflösbarkeit und reduziertem Abbau <sup>[22,95]</sup>.

Als Grundlage der oben erwähnten positiven Knochengewebebilanz werden bei genauerer Betrachtung verschiedene Wirkmechanismen diskutiert:

Durch die direkte Hemmung der Osteoklasten nach Aufnahme des knochen-gebundenen Bisphosphonates wird die resorptive Aktivität der Osteoklasten auf der Knochenoberfläche inhibiert <sup>[75,83]</sup>.

Die indirekte Hemmung der Osteoklasten resultiert aus Interaktionen im „coupling“ des Osteoblasten-Osteoklasten-Systems im Sinne einer veränderten Signalübertragung bzw. Stimulierung der Osteoklasten durch die Osteoblasten, welche zur Produktion eines Osteoklasten inhibierenden Faktors angeregt werden <sup>[22,75,83,100,180,220]</sup>.

Ein weiterer Mechanismus ist die Beeinflussung der Lebensdauer sowie die reduzierte Rekrutierung und Fusionierung der Osteoklasten (direkter Einfluss auf das Monozyten-Makrophagen-System).

Es kommt zu einer verminderten Bildung von Osteoklastenvorläufern und damit zu einer geringeren Anzahl funktionierender Osteoklasten <sup>[22,70,180]</sup>.

Ein weiterer direkt toxischer Effekt der stickstofffreien Bisphosphonate besteht in der Hemmung der Osteoklastenaktivität, insbesondere durch Inhibition der Protonen-ATPase (Abbildung 6). Der zugrundeliegende Wirkmechanismus beruht auf dem Einbau stickstofffreier Bisphosphonate (durch das Enzym Typ-II-Aminoacyl-t-RNA-Synthase) in die Phosphatkette ATP-haltiger Metabolite.

Die entstehenden nicht hydrolysierbaren ATP-Analoga sind für die Zellen, insbesondere für die Osteoklasten, toxisch und führen zu einer Veränderung der Zellfunktion und zur Apoptose.

Die antiosteolytische Wirkung beruht daher nicht allein auf der Reduktion osteoklastärer Aktivität, sondern auch auf Induktion apoptotischer Prozesse der Osteoklasten durch die aliphatischen Non- Amino-Bisphosphonate, was durch intrazelluläre Akkumulierung toxischer Metaboliten erreicht wird <sup>[24,74,191]</sup>.

Wichtigster Wirkungsmechanismus der Aminobisphosphonate (Tabelle 1) ist die kompetitive Hemmung der Farnesylierung im Mevalonatstoffwechsel, der wiederum für die Synthese des Cholesterins bedeutsam ist.

Somit bewirken sie eine Hemmung der posttranslationalen Prenylierung und Aktivierung verschiedener GPTasen, die unter anderem für die Funktion des Zytoskeletts notwendig sind. Statine greifen mit ähnlicher Wirkung an anderer Stelle im Syntheseweg ein <sup>[24,26,179]</sup>. Diese Inhibition bewirkt eine Dysregulation intrazellulärer Transporte, zytoskelettaler Organisation und Zellproliferation, was letztendlich zur Inhibition der Osteoklastenfunktion führt <sup>[100,220]</sup>.

Durch den Einsatz von Bisphosphonaten kommt es außerdem zu einer Beeinflussung afferenter ossärer Nervenfasern mit Freisetzungshemmung von Neuropeptiden und Neuromodulatoren an den Nervenendigungen <sup>[24]</sup>.

Weitere Wirkmechanismen der Bisphosphonate lassen sich als antiadhesiv, antiinvasiv und antiangiogenetisch (Senkung der VEGF- und  $\beta$  - FGF-Serumspiegel) beschreiben <sup>[55,117,181,185,190,196,198,219]</sup>.

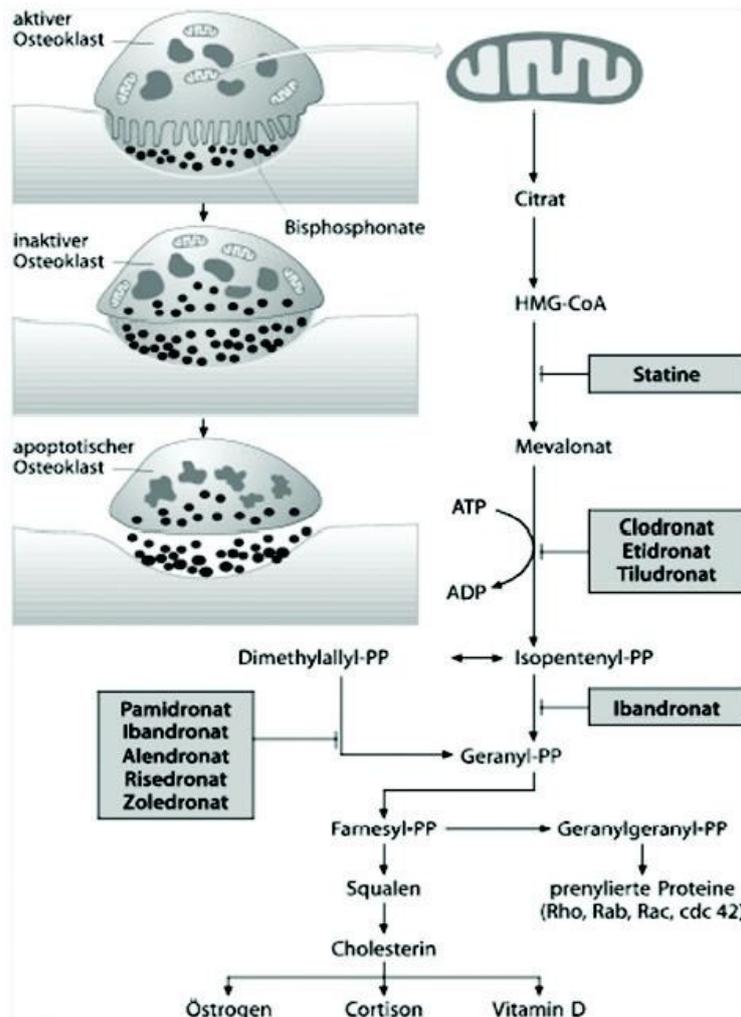
Der antiangiogenetische Effekt, der mit Inhibition von endothelialen und vaskulären Wachstumsfaktoren und somit vermindertem Blutfluss einhergeht,

könnte möglicherweise mit ursächlich für avaskuläre Nekrosen sein [10,66,78,135,149].

Des Weiteren können Bisphosphonate T-Zellen der  $\gamma\delta$ -Subpopulation (welche überwiegend in epithelialen Geweben vorkommt) und somit die zelluläre Immunantwort aktivieren [112,130].

In vitro wirken Bisphosphonate auf eine Vielfalt humaner Tumorzelllinien antiproliferativ und Apoptose induzierend [48,53,153]. Weiterhin inhibieren sie die Adhäsion von Tumorzellen an die extrazelluläre Matrix und die Tumordinvasion [83,197]. Auch im Tiermodell wurde ein gewisser antiproliferativer Effekt auf Tumorzellen nachgewiesen [83].

Abbildung 6: Wirkweise der Bisphosphonate: Unterbrechung des Mevalonatstoffwechsels [26]



### 3.1.3 Verschiedene Generationen und Substanzklassen der Bisphosphonate

Abhängig von der zweiten Seitenkette kann man die Bisphosphonate in folgende vier Gruppen einteilen <sup>[24]</sup> (Abbildung 3, Tabelle 1) :

#### 1. Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution (soq. Non- Amino-Bisphosphonate):

Etidronat, Clodronat, Tiludronat

Die älteren Bisphosphonate der ersten Generation sind charakterisiert durch einfache Seitenketten am C-Atom und wirken weniger hemmend auf die Knochenresorption und werden bereits seit über 30 Jahren klinisch angewandt. Die Seitenketten von Etidronat sind beispielsweise aliphatisch, wohingegen jene von Clodronat mit Halogenen substituiert sind.

#### 2. Bisphosphonate mit Stickstoffsubstitution:

a) Aminobisphosphonate: Pamidronat, Alendronat

b) am Stickstoff substituierte Aminobisphosphonate: Ibandronat

c) Bisphosphonat mit basischen, stickstoffhaltigen Heterozyklen: Risedronat, Zoledronat

Diese neueren Amino-Bisphosphonate der zweiten Generation besitzen komplexere, ein Stickstoffatom beinhaltende, Seitenketten. Sie weisen gegenüber den Nonamino-Bisphosphonaten eine höhere Adhäsionskraft an die Knochenmatrix und somit höhere Potenz sowie ein anderes Nebenwirkungsspektrum auf <sup>[37,55,110,233]</sup>.

Jedes einzelne Bisphosphonat hat sein eigenes charakteristisches Wirkungsprofil, wobei die neuesten Bisphosphonate 20.000 mal potenter sind als Etidronat, das bereits 1897 entwickelt wurde.

Zometa ist mit seinem fünfgliedrigen Imidazolring und zwei Stickstoffatomen (Abbildung 3; Tabelle 1) das potenteste Bisphosphonat <sup>[37]</sup>.

Tabelle 1: Bisphosphonate verschiedener Substanzklassen und Wirkstärke  
\* in Relation zu Etidronat; \*\* i.v.; \*\*\*p.o.

Präparat	Handelsname	Amino-BP	relative Wirkungsstärke* (Hemmung der Knochenresorption)	Knochenaffinität
Etidronat ***	Didronel- Kit	Nein	1	1,1
Clodronat ** / ***	Ostac, Bonefos	Nein	10	0,6
Tiludronat ***	Skelid	Nein	10	
Pamidronat **	Aredia	Ja	100	k.A.
Alendronat ** / ***	Fosamax	Ja	1000	2,8
Risedronat ***	Actonel	Ja	5000	2,1
Ibandronat ** / ***	Bondronat Bonviva	Ja	10000	2,3
Zoledronat **	Zometa Reclast	Ja	20000	3,4

### 3.1.4 Indikationen für die Bisphosphonat-Therapie

Bisphosphonate werden eingesetzt bei malignen Grunderkrankungen mit Knochenbeteiligung, bei osteolytischen Läsionen des multiplen Myelom, Morbus Paget, Osteoporose, Osteopenie und Osteogenesis imperfecta [29-31,94,98,99,128,157,183,184,193,194].

Ungewöhnlichere, aber von einigen Autoren beschriebene, Indikationen für eine BP-Gabe ist die chronisch-rezidivierende Osteomyelitis [82], Beta-Thalassämie bedingte Skelettveränderungen, das zentrale Riesenzellgranulom, die Langerhanszell-Histiozytose und die fibröse Dysplasie [80].

Zu den häufigsten im Knochen metastasierenden Tumoren gehören das Mamma-Karzinom (Mamma-CA) (59%), das Prostata-Karzinom (Prostata-CA) (11%) und das Multiple Myelom/Plasmozytom (MM) (22%) [70,113].

Bei diesen Erkrankungen kommt es über eine Osteoklasten gesteuerte Knochenresorption zur fortlaufenden Knochendestruktion.

Die Vorteile der Behandlung mit Bisphosphonaten zeigen sich in der Therapie der typischen Folgeerscheinungen wie der tumorinduzierten Hypercalcämie, der Unterdrückung des tumor- oder osteoporosebedingten Knochenschmerzes

sowie bei Prävention der Skelettdestruktion (Spinalkanalkompression, pathologische Fraktur, Statikgefährdung) <sup>[98]</sup>.

Weiterhin hemmen sie das Tumorwachstum im Knochen und beeinflussen die Entstehung ossärer und viszeraler Metastasen <sup>[93,145,183,184,210]</sup>.

Zur Osteoporosebehandlung haben sich besonders die Bisphosphonate Alendronsäure/Alendronat (Fosamax; Merck Sharp & Dohme-Chilbert AG) sowie Risedronsäure/Risedronat (Actonel; Aventis Pharma AG) und auch Ibandronsäure/Ibandronat (Bondronat; Roche Pharma AG) bewährt.

Sie wirken über eine Verringerung des Knochenumsatzes, damit auch des Knochenverlustes und über eine Erhöhung der Knochenmineralisation <sup>[75]</sup>. Somit wird das Risiko pathologischer Frakturen, abhängig vom Patientenprofil; um etwa 20-50% gesenkt <sup>[52,137]</sup>.

Durch die Bekämpfung der genannten Komplikationen leisten BP einen großen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und zur Erhaltung der Leistungsfähigkeit der Patienten <sup>[34,57,58]</sup>.

MM-Patienten, die eine Chemotherapie benötigen, wird unabhängig davon, ob eine Knochenläsion erwiesen ist oder nicht, eine BP-Therapie empfohlen <sup>[48]</sup>. Die effektiven BP-Dosen sind für Patienten mit maligner Grunderkrankung vier- bis zwölfmal höher als bei Patienten mit Osteoporose <sup>[32,171]</sup>.

### **3.1.5 Nebenwirkungen und Komplikationen**

#### **Allgemeine Nebenwirkungen**

Verglichen mit Zytostatika sind Bisphosphonate, insbesondere im Verhältnis zu ihrer millionenfachen Anwendung, nebenwirkungsarm und gut verträglich. Zu den seltenen bis sehr seltenen Nebenwirkungen zählen die symptomatische Hypokalzämie, oculäre Beschwerden (Uveitis, Retinitis, Skleritis), Asthmaanfälle (aspirin-sensitiv), Hautrötungen, Phlebitiden und Geschmacksveränderungen <sup>[2,22,55,132,181]</sup>.

Die häufigen Nebenwirkungen erklären sich zum größten Teil durch die Fähigkeit der Bisphosphonate zur Apoptoseinduktion. Denn Bisphosphonate

zeigen diesen Effekt nicht nur bei Osteoklasten, sondern auch bei Zellen des proximalen Tubulussystems der Niere und der Darmmucosa <sup>[55]</sup>.

Die schwerwiegendste Komplikation ist daher die Nephrotoxizität (Inzidenz bis 10% bei intravenöser Gabe <sup>[25,27]</sup>. Typisch sind neben einer Kreatininerhöhung Fälle mit ausgeprägter Niereninsuffizienz, die gelegentlich irreversibel sind und unbehandelt zum Tod führen können <sup>[45]</sup>. Nephrotoxische Komplikationen sind bei oraler Applikation unbekannt und betreffen ausschließlich parenteral verabreichte Bisphosphonate <sup>[131,165]</sup>.

Eine weitere häufige Nebenwirkung der Aminobisphosphonate ist die „Akute Phase Reaktion“ (Inzidenz 10–20% bei i.v.-Gabe <sup>[25,27]</sup>), eine interleukin-vermittelte Pyrexie mit grippeähnlichen Symptomen wie Gelenkschmerzen und Abgeschlagenheit, selten auch Knochenschmerzen <sup>[22]</sup>.

Die häufigsten Nebenwirkungen oraler Bisphosphonate sind gastrointestinaler Natur (Inzidenz 2–10% <sup>[25,27]</sup>), insbesondere Meteorismus und Durchfälle, aber auch Übelkeit, Erbrechen, Gastritis und Oesophagitis <sup>[132]</sup>.

### **Bisphosphonat assoziierte Osteonekrose des Kiefers**

Die normale Knochenhomöostase besteht aus einer engen Beziehung zwischen osteoklastärer Resorption und osteoblastärer Apposition von Knochen. Das Zusammenspiel beider Funktionen ist essenziell für die Reparatur physiologischer Mikroläsionen.

Eine lang anhaltende Bisphosphonattherapie kann den Knochenumsatz- und Stoffwechsel jedoch derart reduzieren, dass das Resultat ein hypodynamischer, spröder Knochen mit herabgesetzten biomechanischen Eigenschaften und erhöhtem Frakturrisiko ist, <sup>[158,224,226]</sup> in dem Mikroläsionen persistieren und akkumulieren können <sup>[136]</sup>.

Trotz der zahlreichen oben genannten Vorteile einer BP-Therapie wurde in den letzten Jahren eine neue ungewöhnliche Langzeitkomplikation der BP, nämlich weitgehend therapierefraktäre Osteonekrosen (ON) des Kiefers (BRONJ= Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws), beobachtet <sup>[2,19,20,44,64,67,84,90,132,145,148,167,168,176,186,190,212,216,229]</sup>.

Erstmals in der Literatur beschrieben wurde dieser Zusammenhang im Jahre 2003 von Robert Marx (Universität Miami) <sup>[132]</sup> in 36 Fällen, von Migliorati et al. <sup>[148]</sup> in fünf Fällen sowie von Wang et al. in drei Fällen <sup>[223]</sup>; im Jahre 2004 von Ruggiero et al. <sup>[190]</sup> in 63 Fällen, im Jahre 2005 von Schirmer et al. <sup>[202]</sup> in sechs Fällen sowie von Bagan et al. <sup>[19]</sup> in 20 Fällen.

Seitdem wurden gut über 400 Berichte und Studien zur BRONJ veröffentlicht. Das neue gehäufte Auftreten lässt sich aus der vermehrten Anwendung potenterer BP im letzten Jahrzehnt erklären.

Das Erscheinungsbild der BRONJ ist dem der manifesten Radioosteonekrose sehr ähnlich <sup>[3]</sup> und muss daher von diesem abgegrenzt werden. Die Diagnosekriterien der BRONJ sind laut der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) wie folgt definiert <sup>[188]</sup>:

1. aktuelle oder frühere Behandlung mit Bisphosphonaten
2. mehr als acht Wochen persistierend freiliegender Knochen im Kieferbereich
3. Abwesenheit von Metastasen und vorangegangener Radiatio im Kiefer-, Gesichts- und Halsbereich

Entsprechend dieser Klassifizierung kann man die BRONJ weiterhin in folgende Stadien unterteilen:

- **Risikogruppe** wird charakterisiert durch asymptomatische, mit intravenösen und/oder oralen BP behandelten Patienten ohne freiliegenden, nekrotischen Knochen
- **Stadium 0** (wurde von Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> erst im Jahre 2009 im Rahmen eines Updates der Stellungnahme der AAOMS von 2007 <sup>[11]</sup> hinzugefügt). Es sollen hierbei Patienten mit unspezifischen Symptomen sowie klinischen und/oder radiologischen Auffälligkeiten berücksichtigt werden, auch wenn intra,- oder extraoral kein exponierter Knochen vorliegt.

Zu den unspezifischen Symptomen gehören Zahnschmerzen (ohne erkennbaren dentogenen Focus), dumpf-schmerzender Unterkieferkorpus (evtl. ausstrahlend in die Kiefergelenks- und/oder Temporalregion),

Kieferhöhlenschmerz und Beeinträchtigung der Sensibilität des Versorgungsgebietes des Nervus alveolaris.

Zu den klinischen Auffälligkeiten zählen Zahnlockerungen (ohne Anamnese einer Parodontitis marginalis) und Fisteln (ohne Assoziation einer Pulpanekrose infolge Karies).

Zu den radiologischen Auffälligkeiten zählen Resorption des Alveolarknochens (keiner Parodontitis (PA) marginalis zuschreibbar), persistierende Extraktionsalveolen, Verdickung der Lamina dura und Verschmälerung des PA-Spaltes sowie Einengung des Canalis mandibularis.

Die Höhe des Risikos dieser Patienten eines der nachfolgenden Stadien zu erreichen, ist laut Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> derzeit noch unbekannt.

- **Stadium 1** wird charakterisiert durch freiliegenden, nekrotischen Knochen ohne Anzeichen einer Infektion bei asymptomatischem Patient.
- **Stadium 2** wird charakterisiert durch freiliegenden, nekrotischen Knochen mit Anzeichen einer Infektion bei symptomatischem Patient.
- **Stadium 3** wird charakterisiert durch freiliegenden, nekrotischen und infizierten Knochen bei symptomatischem Patient und einem oder mehreren der folgenden Symptome:
  - freiliegender, nekrotischer Knochen oder Osteolysen, die sich auf benachbarte Regionen (wie die Kieferhöhle, das Jochbein oder den aufsteigenden Unterkieferast) ausbreiten
  - pathologische Frakturen
  - extraorale Fisteln (oro-nasal/antral/kutan)
  - Mund- Antrum- Verbindungen

Patienten mit ausgeheilten Stadien 1, 2 oder 3 können durchaus unspezifische Symptome des Stadiums 0 aufweisen.

Trotz vieler seither durchgeführter Studien konnte ein Kausalzusammenhang zwischen den Kiefernekrosen und der Bisphosphonattherapie allein bisher nicht sicher festgestellt werden, ebenso ist der Pathomechanismus noch weitgehend unerforscht <sup>[10,70]</sup>. Obwohl zahlreiche Kofaktoren eine Rolle bei der Entstehung der BRONJ spielen, stellt die Übersuppression der Knochenumsatzrate <sup>[113,229]</sup>

und die beeinträchtigte Blutzufuhr in den betroffenen Arealen <sup>[16,22,38,208]</sup> wahrscheinlich den Hauptmechanismus zur Manifestation dar.

Aber auch die vermehrte Apoptose der Osteoklasten- und -blasten und eine defekte Schleimhautbarriere, bedingt durch vermehrte Apoptose der Keratinozyten, sind nennenswerte pathophysiologische Faktoren <sup>[22,59,64,113,127,237]</sup>. Die Hypothese der Suppression des Knochenstoffwechsels wird bekräftigt durch Studien zu Patienten mit genetischen, die Osteoklastenaktivität beeinträchtigenden, Mutationen, welche BRONJ-ähnliche Symptome aufweisen <sup>[23,89,104,221]</sup>. Von großem Interesse hierzu sind drei Fallberichte über die Ausheilung einer gesicherten BRONJ nach Verwendung von Teriparatid, einem biotechnologisch hergestellten Parathormon-Fragment, welches die Osteoblasten und somit die Knochenneubildung aktiviert <sup>[87,116,222]</sup>. Die Abheilung trat trotz Absetzens der BP, Debridement und Spültherapie erst nach Verordnung von Teriparatid ein. Andererseits ist es erstaunlich, dass es bisher keinen dokumentierten Fall von BRONJ bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta unter BP-Therapie gibt <sup>[129,206]</sup>. Der Grund hierfür ist bisher nicht geklärt.

Aus der Literatur zur Frakturheilung ist bekannt, dass die Bildung von Geflechtknochen in Anwesenheit von BP nicht beeinträchtigt, jedoch der Umbau des Kallus zu Lamellenknochen signifikant verzögert ist <sup>[121,122,142,164]</sup>.

Die Art des Bisphosphonates, die Gesamtdosis, die Anzahl der Infusionen und eine lange Behandlungsdauer mit Bisphosphonaten stellen den größten Risikofaktor dar und stehen in signifikanter Korrelation zur Diagnose der BRONJ <sup>[70]</sup>.

Am häufigsten bekommen die betroffenen Patienten hochpotente, intravenös verabreichte, stickstoffhaltige Bisphosphonate meist zur Behandlung ossärer Komplikationen maligner Erkrankungen <sup>[132,223]</sup>.

Gehäuftes Auftreten der BRONJ ist unter intravenöser Bisphosphonattherapie, insbesondere mit Zoledronat und Pamidronat, zu beobachten <sup>[22,126,132,148,190]</sup>.

Bei Patienten mit maligner Grunderkrankung beträgt die geschätzte Inzidenz der BRONJ, in Abhängigkeit der Einnahmedauer, ungefähr 1 bis 10 % <sup>[2,64,132]</sup>.

Das Risiko, eine BRONJ zu entwickeln, ist bei Einnahme von Zoledronat und mit zunehmender Zeitdauer am größten. Dies erklärt sich womöglich aus der langen Halbwertszeit und der Tatsache, dass Zoledronat das potenteste Bisphosphonat darstellt.

Patienten mit BP-Medikation können somit in zwei Risikogruppen eingeteilt werden <sup>[166]</sup>:

- Hochrisikopatienten mit intravenöser BP-Therapie (und oft zusätzlicher Chemo-, oder Kortikoidtherapie), meist mit maligner Grunderkrankung und Knochenmetastasen und reduziertem Immunstatus bzw. Immunsuppression
- Niedrigrisikopatienten mit alleiniger oraler BP-Therapie, meist Patienten mit nicht kortikoidinduzierter Osteoporose (>90% aller Verordnungen) und kompetentem Immunstatus bzw. ohne Immunsuppression

Grundsätzlich können Ober- und Unterkiefer (OK; UK) betroffen sein, <sup>[132,151,190]</sup> deutlich häufiger betroffen ist jedoch der Unterkiefer, dort vor allem posterior-lingual in Region der Linea mylohyoidea <sup>[18,135,229]</sup>.

Neben den oben genannten Risikofaktoren sind die wichtigsten weiteren oralen prädisponierenden Risikofaktoren für eine BRONJ:

- oralchirurgische Eingriffe mit daraus resultierenden Weichteil-Knochen-Wunden, insbesondere Zahnextraktionen <sup>[103,132,135,175,235]</sup>
- orale Infektionen, insbesondere die chronische PA marginalis <sup>[71,91,135,151,175]</sup>
- insuffiziente Mundhygiene <sup>[150]</sup>
- Zahnprothesen <sup>[91,235]</sup>
- vorangegangenes Trauma <sup>[229]</sup>

Obwohl oralchirurgische Eingriffe die Inzidenz der BRONJ deutlich erhöhen <sup>[18,88,190,229]</sup>, kann die BRONJ auch spontan auftreten <sup>[88,190]</sup>.

Bei spontan auftretenden Manifestationen tragen die Patienten häufig Prothesen, welche eine mögliche Ursache für lokale Traumata darstellen

können <sup>[229]</sup>. Marx et al. <sup>[135]</sup> berichtet in 39% der spontan auftretenden BRONJ über Lokalisationen in Region leicht verletzbarer Knochenexostosen.

Weiterhin kann die BRONJ sowohl asymptomatisch (in circa einem Drittel der Fälle bei Marx et al. <sup>[135]</sup>) als auch symptomatisch in Erscheinung treten.

Das klinische Bild der BRONJ kann stark variieren, wobei die Mehrzahl der Symptome unspezifisch ist. Daher kann nur eine sorgfältige Anamnese einen entsprechenden Zusammenhang aufdecken.

Klinisches Leitsymptom ist exponierter intraoraler Kieferknochen ohne Heilungstendenz. Weitere Erstsymptome der BRONJ sind typischerweise nicht heilende Zahnextraktionswunden, Pus, Abszesse, Fisteln, Sequesterbildungen und ebenso Weichteilschwellungen, Gingivitis und Foetor ex ore <sup>[4,109,132,161,190]</sup>.

In einigen Fällen werden auch Parästhesien im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris <sup>[140,161]</sup>, ein Gefühl der „Größenzunahme“ des Kiefers, Kieferklemme, Zahnlockerungen- und -verlust <sup>[50,166]</sup> sowie Fieber <sup>[215]</sup> beschrieben. Gefühlsstörungen im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior im Rahmen entzündlicher Veränderungen wurden erstmals von Vincent im Jahre 1896 beschrieben <sup>[218]</sup>. Durch den enossalen Verlauf des Nervs im Canalis mandibularis kann er leicht von Infektionen erreicht werden.

Das nahezu exklusive Auftreten der BRONJ im Kieferbereich ist aktuell nicht vollständig geklärt <sup>[10]</sup>, es existieren diverse Erklärungsansätze.

Maxilla und Mandibula sind die einzigen Knochen des Skeletts, die in sehr engem Bezug zur Außenwelt liegen. Der Kieferknochen unterliegt, sowohl marginal als auch apikal, einer hochgradigen Prädisposition für Keimkolonialisierung. Zahlreiche Erkrankungen können durch Alveolen und Zähne einen direkten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel des Kiefers haben, was am Beispiel des Knochenschwundes bei unbehandelter PA marginalis deutlich wird <sup>[54]</sup>. Der Kieferknochen wird lediglich durch eine dünne Schicht Mukosa und dem Periost von einer facettenreichen mikrobiologischen und verletzungsgefährdeten oralen Umgebung getrennt.

Man geht davon aus, dass Mikrodefekte der Alveolarmukosa und des darunterliegenden Periostes oder Extraktionswunden, die oft der

Sekundärheilung überlassen werden, im weiteren Verlauf zu einer Knochennekrose führen können.

Die beim Gesunden normalerweise harmlose Verletzung und Infektion führt beim durch BP bedingt hypodynamischen Knochen zu chronisch exponiertem und infiziertem Knochen, da durch die Suppression der Knochenumsatzrate sowie der antiangiogenetischen Eigenschaften der BP die nötige Reparatur des Knochens nicht stattfinden kann.

Außerdem gilt es zu beachten, dass im Bereich des Alveolarfortsatzes die Knochenumwandlung ungefähr zehnmal höher ist als in den langen Röhrenknochen, was zu einer starken Akkumulation der BP bis in toxische Bereiche führen kann. Im Unterkieferseitenzahnggebiet herrschen zusätzlich die höchsten Kaukräfte, folglich findet dort die größte Akkumulation von BP statt, woraus sich erklärt, dass dort die BRONJ gehäuft auftritt <sup>[40,61,101,229]</sup>. Außerdem ist die Knochenumsatzrate auf dem Kieferkamm doppelt so hoch wie jene im Bereich des Mandibularkanals und drei- bis fünfmal so hoch wie in der Region des inferioren Unterkieferrandes <sup>[61]</sup>. Tierstudien bekräftigen die Tatsache der signifikant höheren Knochenumsatzrate im Kiefer <sup>[9,134]</sup>. Da speziell im Molarenbereich die größten Kaukräfte und Kompressionen auf den Alveolarknochen einwirken und die Knochenumsatzrate dort entsprechend erhöht ist, scheint es einleuchtend, dass dieser Bereich stärker anfällig auf die Osteoklastenfunktion beeinträchtigende Medikamente reagiert <sup>[213]</sup>.

Weiterhin unterliegen die Zähne und der Zahnhalteapparat häufig bakteriellen Infektionen im Sinne von Karies, PA marginalis und apicalis.

Dadurch, dass die Zähne lediglich durch eine Barriere von weniger als zwei Millimeter parodontalem Ligament vom Knochen getrennt werden, haben Infektionen leichten Zugang zum angrenzenden Knochen <sup>[229]</sup>. Des Weiteren ist der Kieferknochen, wie auch die Schädelkalotte, desmalen Ursprungs und entsteht durch direkte Umwandlung von Vorläuferzellen zu Osteoblasten (direkte Ossifikation) und nicht durch enchondrale Ossifikation wie das übrige Skelett <sup>[54]</sup>.

Radiologisch können sich leere, unverknöcherte Alveolen, mottenfraßähnliche, unscharf begrenzte Osteolysen, mit oder ohne radio-opake Sequestrierung, oder Sklerosierungen zeigen <sup>[190]</sup>.

Bei mikrobiologisch diagnostizierten Aktinomyces-Spezies muss differenziert werden zwischen einer echten Infektion und einer nur oberflächlichen Aktinomycesbesiedlung, da Aktinomyceten gewöhnlicher Bestandteil dentaler Plaque sind <sup>[229]</sup>.

Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten beträgt im Schnitt über 50 Jahre <sup>[86,182]</sup>.

### 3.1.6 Serum CTX

Zur Bestimmung des Knochenstoffwechsels hat sich als biochemischer Serumparameter besonders das C-terminale Kollagen Typ I-Telopeptid (CTX, „X“ für quervernetzt) als Marker für die osteoblastische bzw. osteoklastische Aktivität etabliert. Es hat sich im Vergleich zu anderen Tests als zuverlässiger zur Abschätzung der Suppression des Knochenstoffwechsels erwiesen <sup>[182]</sup>.

Allerdings beschränkt sich der Einsatz des Serum CTX auf Patienten mit benigner Grunderkrankung wie der Osteoporose oder mit maligner Grunderkrankung ohne Knochenmetastasen. Ebenso ist es nicht verlässlich anzuwenden bei Patienten mit rheumatoiden Erkrankungen und Einnahme von Methotrexat, Prednison oder Raloxifen <sup>[133]</sup>.

Knochenstoffwechsellmarker sind von besonderem Interesse, da sie noninvasive Hilfsmittel zu Abschätzung der BRONJ-Aktivität und des Ansprechens auf die Therapie darstellen <sup>[7,35,47,79,118,134,169]</sup>. Sie könnten daher die Entscheidungsfindung der Ärzte und Zahnärzte hinsichtlich der BRONJ-Therapie beeinflussen und erleichtern <sup>[35,134]</sup>.

Serummarker wie das CTX, das die Knochenresorption (Abbau des Kollagen Typ I durch Osteoklasten) anzeigt, reagieren schneller auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels verglichen mit der Knochendichtemessung. Das CTX misst ein spezifisches quervernetztes Peptid des Typ I-Kollagens im Knochen. Während der osteoklastischen Resorptionsphase wird unter anderem das Matrix-Kollagen Typ I proteolytisch gespalten und das CTX neben weiteren Quervernetzungsprodukten in den Blutkreislauf sezerniert und unverändert über

den Urin ausgeschieden. Der CTX-Level im Serum ist proportional zur Knochenresorption<sup>[134]</sup>.

Die Bestimmung des CTX ist somit ein gut untersuchter und spezifischer biochemischer Marker und die Methode der ersten Wahl zur Bestimmung der Knochenresorptionsaktivität<sup>[182]</sup>. Normwerte sind üblicherweise im Bereich zwischen 300-550 pg/ml bei Patienten ohne BP-Therapie.

Zur Beurteilung des antiresorptiven Knochenstoffwechsels unter BP-Therapie zeigte das CTX bei Marx et al.<sup>[134]</sup> nach Messung im Serum von Patienten mit BRONJ unter oraler BP-Gabe einen ausgeprägten Konzentrationsrückgang, der nach zwei Tagen des Pausierens der BP erneut deutlich anstieg, im Sinne einer Regenerierung des Knochenstoffwechsels. Die Autoren empfehlen nachhaltig die Risikoabschätzung vor invasiven zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen mittels CTX. CTX-Werte unter 100pg/ml stellen ein hohes Risiko dar, CTX-Werte zwischen 100-150 pg/ml stellen moderates Risiko dar und CTX-Werte über 150pg/ml stellen ein minimales Risiko dar.

Falls der CTX-Wert geringer ist als 150pg/m, sollte der geplante Eingriff verschoben werden.

Wenn es tatsächlich gelingen könnte, vorauszusagen welcher Patient BRONJ bekommt, wäre dies ein wertvolles Hilfsmittel zur Risikoabschätzung. Die Effizienz dieser Marker zur Abschätzung des ON-Risikos bleibt jedoch vorerst in weiteren Studien zu untersuchen<sup>[188]</sup>.

### **3.1.7 Zahnärztliche Betreuung vor und während BP-Therapie**

Derzeit fehlt es noch an allgemeingültigen Richtlinien und Langzeitergebnissen<sup>[42,135,146,151,187,190]</sup>.

In der gängigen Literatur sind Empfehlungen verschiedenster Autoren zu finden, wovon im Folgenden eine zusammenfassende Übersicht der Wichtigsten<sup>[1,135,150,156,187,229]</sup> erfolgen soll:

#### **Patienten vor Beginn einer BP-Therapie:**

Ähnlich wie vor Beginn einer Radiotherapie oder Stammzelltransplantation wird empfohlen, vor Beginn einer BP-Therapie (besonders mit i.v. Amino-BP) eine gründliche orale Untersuchung und wenn erforderlich Zahnsanierungen

durchzuführen, um die Zahl zukünftiger Infektionen und Eingriffe zu minimieren [11,33,188,229,230]. Wenn es der Gesundheitszustand des Patienten erlaubt, soll mit der BP-Gabe erst begonnen werden, wenn der orale Zustand verbessert wurde, wobei diese Entscheidung interdisziplinär getroffen werden muss [60,143,174].

Entscheidend für die Aufrechterhaltung intakter Zähne sind prophylaktische Maßnahmen (z.B. professionelle Zahnreinigung), die Versorgung kariöser Läsionen und Durchführung notwendiger endodontischer Behandlungen. Der Patient muss über die Dringlichkeit einer guten Mundhygiene und regelmäßiger Kontrollbesuche aufgeklärt und instruiert werden. Insbesondere soll der Patient sofortigen Bericht im Falle von Schmerzen, Schwellungen oder freiliegendem Knochen erstatten. Prothesenträger sollten halbjährlich (bei Neuanfertigung) bzw. jährlich (nach 1 1/2 Jahren Tragezeit) auf Druckstellen (insbesondere im Bereich der lingualen Knochenkante) und Unterfütterungsbedarf untersucht werden. Weiterhin soll ein optimaler Zustand des Parodontiums angestrebt werden.

Entfernt werden sollten alle nichterhaltungswürdigen Zähne und Zähne mit schlechter Prognose, Wurzelreste und teilimpaktierte retinierte Zähne. Invasive Eingriffe sollten vor Beginn der BP-Therapie abgeschlossen und eine Epithelisierung der Wunde erfolgt sein. Eine perioperative AB-Gabe ist hierbei obligatorisch.

Die Studienergebnisse von Dimopoulos et al. [60], Ripamonti et al. [174] und Mehrotra et al. [143] zeigen ein 2,9-2,5fach geringeres ON-Risiko durch präventive zahnärztliche Maßnahmen.

### **Patienten während BP-Therapie:**

Die Fortführung einer optimalen Mundhygiene und regelmäßiger Kontrollen ist obligatorisch. Wenn möglich sollten knochenverletzende Eingriffe vermieden werden. Im Falle nicht restaurierbarer Zähne kann die Krone abgetrennt werden und anschließend eine endodontische Behandlung der Wurzelreste erfolgen [1]. Nicht vermeidbare Zahnextraktionen sollten immer unter perioperativer AB-Gabe vorgenommen werden. Die Studienergebnisse von Montefusco et al. [154] zeigen eindrücklich dass bei Patienten mit AB-Gabe (Amoxicillin-Clavulansäure

oder Levofloxacin) einen Tag vor bis drei Tage nach invasiv-zahnärztlichem Eingriff die BRONJ signifikant ( $p=0,007$ ) verhindert werden konnte, wohingegen Patienten ohne diese Maßnahme zu 13% Kiefernekrosen entwickelten.

Es muss möglichst atraumatisch vorgegangen werden, scharfe Knochenkanten sind unbedingt zu glätten. Ein primär speicheldichter Wundverschluss ist zur Verhinderung einer Keiminvasion des hypodynamischen Knochens anzustreben. Sollte hierfür eine Periostschlitzung erforderlich sein, sollte diese von möglichst geringem Ausmaß sein. Anschließend sollten Wundkontrollen alle zwei Tage stattfinden. Bei den häufig zu beobachteten Nahtdehiszenzen sollten Sekundärnähte durchgeführt werden. Implantatinsertionen sind bei Patienten mit i.v. BP-Therapie kontraindiziert.

Bei PA marginalis sind Parodontalbehandlungen unbedingt durchzuführen. Um das Risiko zu senken, hierbei möglicherweise eine BRONJ auszulösen, ist hier eine AB-Prophylaxe zu empfehlen.

Bei einer BRONJ unter der Prothesenbasis kann auch eine weichbleibende Unterfütterung indiziert sein.

Marx et al. <sup>[134]</sup> beschreibt die Verwendung von den in Kapitel 3.1.6 erläuterten Knochenstoffwechsellmarkern in Verbindung mit einer Unterbrechung der BP-Therapie als zusätzliches Hilfsmittel zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Wahl des Therapieverfahrens..

Die Autoren Mehrotra et al. <sup>[143]</sup>, Ruggiero et al. <sup>[187]</sup>, Migliorati et al. <sup>[150]</sup>, Marx et al. <sup>[134]</sup> sowie die American Association of Endodontists (AAE) <sup>[1]</sup> empfehlen speziell für die Gruppe der Patienten mit oraler BP-Therapie im Falle eines nötigen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffes:

a) Orale BP-Dauer unter drei Jahre; keine zusätzlichen Risikofaktoren:

- keine Kontraindikationen für zahnärztlich-chirurgische Eingriffe, inklusive Implantatinsertionen
- gründliche Aufklärung der Patienten über das, obgleich geringe, ON-Risiko und möglichen Implantatverlust bei weiterer BP-Einnahme
- eventuell Kontaktaufnahme mit dem betreuenden Arzt zwecks Überwachung des Patienten und mögliche Dosisänderungen, Unterbrechungen der BP-Gabe oder Alternativen zum BP

b) Orale BP-Dauer unter drei Jahre; zusätzliche Corticosteroideinnahme

und

c) Orale BP-Dauer länger als drei Jahre; mit oder ohne zusätzliche

Steroidmedikation:

- Kontaktaufnahme mit dem betreuenden Arzt zwecks möglicher Unterbrechungen der BP-Therapie von mindestens drei Monaten, insofern es der Gesundheitszustand erlaubt
- keine Wiederaufnahme der BP-Therapie solange keine knöcherne Heilung eingetreten ist

### **3.1.8 Historie der Bisphosphonate**

Bevor man ihre therapeutische Wirkung entdeckte, wurden BP unter anderem als Waschmittelzusätze verwendet. BP werden nun seit etwa 30 Jahren erfolgreich therapeutisch eingesetzt. Die Zahl der Verordnungen von BP hat sich in den letzten zehn Jahren ver Hundertfacht <sup>[204]</sup>. Laut einem Schreiben des Herstellers Novartis werden weltweit über zwei Millionen Menschen mit diesen Medikamenten therapiert. Weiterhin sind BP weltweit in vielen Zahnpasten ein gebräuchliches Mittel gegen Zahnsteinbildung.

Interessant ist die Ähnlichkeit der BRONJ mit einer Berufserkrankung, die im 19. Jahrhundert und in der ersten Hälfte des 20. Jahrhundert bei der Phosphorverarbeitung (Feuerwerkskörper, Rüstungsindustrie) vor allem aber bei Arbeitern in Zündholzfabriken anzutreffen war und als „phosphorus necrosis of the jaw“ oder „phossy jaw“ bekannt wurde <sup>[152]</sup>. Wegen dieser Ähnlichkeit mit der Phosphornekrose nennen einige Autoren die BRONJ auch „bis-phossy jaw“ <sup>[4]</sup>.

Zur Herstellung der ersten „Strike- anywhere- Zündhölzer“ (auch „Lucifer matches“ genannt), die 1827 von John Walker erfunden wurden, verwendete man weißen Phosphor (verunreinigt wird der weiße Phosphor auch als gelber Phosphor bezeichnet). Die Arbeiter der „Lucifer match works“ und anderer Industriezweige, die weißen Phosphor verwendeten, waren täglich viele Stunden den hochgiftigen Dämpfen des Phosphors und seiner Oxide ausgesetzt. In der Folge kam es bei einem Teil der Arbeiter zu ausgedehnten

Kieferentzündungen, die meist von kariösen Zähnen oder Druckstellen des Weichgewebes ausgingen <sup>[152]</sup>. Die Erkrankung wurde erstmals in Wien 1839 beobachtet <sup>[51]</sup> und verlief in der präantibiotischen Ära des 19. Jahrhundert mit einer Letalität von 20–50% (nicht selten durch Suizid aufgrund sozialer Isolierung durch Geruch der Nekrose und der Unfähigkeit, normal zu essen). Im Jahr 1862 berichtete Dr. Bristowe vor dem englischen Parlament über die Kiefernekrose der Zündholzarbeiter mit den Worten: *„Typischerweise entwickelt sich eine dunkelrote Verfärbung der Schleimhaut, meist in Verbindung mit einem kariösen Zahn. Ein Ulcus bildet sich oder eine Alveole heilt nicht nach Extraktion. Dann gibt es eine fortschreitende Entzündung mit Abstoßung von Sequestern, die porös und sehr leicht sind, wurmdurchlöchert und wie Bimsstein aussehen. Der Knochen wird weiter schwächer. Die Krankheit schreitet langsam voran mit Ausdünnung des Knochens bis zur totalen Nekrose“* <sup>[152]</sup>

Durch die Berner Konvention 1906 wurde der gelbe Phosphor für die Zündholzherstellung verboten. Damit wurde durch ein Gesetz diese Berufserkrankung vollständig ausgelöscht.

### **3.2 Zielsetzung und Fragestellung**

In den letzten Jahren wurden an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie des ZZMK des Universitätsklinikums Tübingen, wie auch weltweit in vielen anderen Kliniken, vermehrt Fälle von Kiefernekrosen unter einer hoch dosierten BP-Therapie beobachtet. Nach wie vor ist die Frage offen, bei welchen Patienten, durch welche potentiell auslösenden Faktoren, bei welchen Medikamenten oder welcher Dosierung von BP diese Kiefernekrosen auftauchen. Da ein Kausalzusammenhang zwischen den Kiefernekrosen und der BP-Therapie allein bisher nicht sicher festgestellt werden konnte, ist es umso wichtiger, weitere Risikofaktoren in eine Untersuchung mit einzuschließen. Zusätzlich zu BP werden die (oft multimorbiden) Patienten mit einer Vielzahl anderer Medikamente, Zytostatika, antiangiogenen Substanzen wie Thalidomid, Glucocorticoiden und Bortezomid behandelt, wobei auch in

diesen Punkten noch kein Kausalzusammenhang für ein erhöhtes Risiko, eine BRONJ zu entwickeln, gefunden werden konnte.

Der Einfluss lokaler Faktoren wie Rauchen oder Alkohol und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Koagulopathien, Gefäßerkrankungen, Anämie, Nierenfunktionsstörung, arterieller Hypertonus, Arthritis usw. bleibt zu untersuchen.

Insbesondere Daten zu begünstigenden Risikofaktoren für eine BRONJ wie Dauer der BP-Therapie, Anzahl der BP-Infusionen, Art des BP, zahnärztliche Eingriffe während BP-Therapie wurden erhoben.

Ein wichtiger weiterer Fokus der Studie ist die Suche nach dentalen Erstsymptomen einer BP assoziierten Kiefernekrose und der zahnärztlichen Vorgeschichte des Patienten, um in Zukunft früher therapeutisch bzw. präventiv in den Entstehungsprozess der Kiefernekrose eingreifen zu können.

Weiterhin soll erörtert werden, welche diagnostischen Verfahren (Bildgebung, Histopathologie, Mikrobiologie) zur Diagnosestellung bisher verwendet wurden und was deren Auswertung ergab.

Auch hinsichtlich der Therapie gibt es derzeit noch keine allgemeingültigen Richtlinien, so dass es wichtig ist, den Erfolg bzw. Misserfolg der jeweils angewendeten Therapie zu dokumentieren und einen möglichen Zusammenhang zu verschiedenen Einflussfaktoren zu untersuchen. Da die meisten anderen Studien meist auf nur einen Aspekt der BRONJ fokussieren und es an vielen Daten mangelt, war es unser Anliegen, eine komplette Analyse aller für die BRONJ relevanten Parameter durchzuführen und somit ein ganzheitliches Bild zu schaffen.

## 4 Patienten und Methoden

### 4.1 Patienten

In einer retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 50 Patienten analysiert, die von 2000-2009 an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen aufgrund der Diagnose „Bisphosphonat assoziierte Kiefernekrose“ (BRONJ) behandelt wurden.

Die Patienten erhielten die BP-Therapie aufgrund einer malignen Tumorerkrankung und / oder Osteoporose.

Alle Patienten erfüllten die Einschlusskriterien einer BRONJ nach Definition der AAOMS <sup>[188]</sup>.

Das Patientengut bestand aus 35 weiblichen (70%) und 15 männlichen (30%) Patienten.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der BRONJ lag für das Gesamtkollektiv bei 66,6 Jahren  $\pm$  8,56 (range 43-83 Jahre) mit einem medianen Alter von 68,5 Jahren.

Die Grunderkrankungen der Patienten, geordnet nach deren Häufigkeit, sind in Tabelle 2 dargestellt. 92% des Patientengesamtkollektives litten an einer malignen Grunderkrankung, wobei das Mamma-CA mit 48% (davon 16% in Kombination mit anderen Erkrankungen) und das multiple Myelom mit 32% (davon 14% in Kombination mit anderen Erkrankungen) die häufigsten Diagnosen darstellten.

Eine alleinige Osteoporoseerkrankung wurde bei 8% der Patienten diagnostiziert. Allerdings wurde bei 28% der Patienten eine maligne Grunderkrankung in Kombination mit einer Osteoporose festgestellt.

Die Häufigkeiten der neben den Grunderkrankungen bestehenden Komorbiditäten und Begleitrisikofaktoren für die Entstehung einer BRONJ sind aus Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 2: Grunderkrankungen

	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Mamma-CA	16	32
Multiples Myelom (MM)	9	18
Mamma-CA + Osteoporose	7	14
MM+ Osteoporose	6	12
Prostata-CA	5	10
Osteoporose	4	8
Mamma-CA + Osteoporose + Gallengang-CA	1	2
Nierenzell-CA	1	2
MM + Urothel-CA	1	2
<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Tabelle 3: Komorbiditäten und Begleitrisikofaktoren

\*Basis der Prozentuierung bezieht sich auf das Patientengesamtkollektiv (n=50)

	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)*
arterieller Hypertonus	26	52
Anämie	23	46
Nierenfunktionsstörung	22	44
pathologische Fraktur	22	44
Gefäßerkrankungen (Artherosklerose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Thrombose, Karotisstenose, Vaskulitis)	19	38
Koagulopathie	19	38
Allergie	15	30
Nikotin	15	30
Diabetes mellitus	9	18
Arthritis	9	18
Alkohol	7	14
Herpes zoster	6	12
Infektionskrankheit	3	6
Osteopenie	3	6

Der Einfluss der Komorbiditäten und Begleitrisikofaktoren auf das Eintreten der Osteonekrose wurde mittels Cox-Regression untersucht, wobei in keinem Punkt signifikante Zusammenhänge festgestellt werden konnten.

## **4.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung**

Um das unter Punkt 4.1 definierte Patientengut zu erfassen, wurden die ambulanten und stationären Krankenunterlagen der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen auf die interessierenden Punkte hin gesichtet und diese in einen Erhebungsbogen eingegeben (s. Anhang; Anlage 9.1).

Zusätzlich wurden jeweils die betreuenden Ärzte (Hausärzte, Onkologen, Hämatologen) sowie Zahnärzte und/oder Kieferchirurgen der Patienten zunächst schriftlich und telefonisch kontaktiert.

Anschließend wurden insgesamt 114 Ärzte und Zahnärzte in Baden-Württemberg persönlich zur Akteneinsicht aufgesucht. Somit konnten wir 50 gut dokumentierte Fälle analysieren. Die Datenerfassung erfolgte während des Zeitraumes von Februar 2007 bis Juli 2009.

Die gesammelten Daten wurden zunächst in den im Anhang dargestellten Erhebungsbogen und anschließend in eine Exceltabelle eingegeben.

## **4.3 Statistische Auswertung**

Quantitative Größen wurden beschreibend anhand von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STD), Minimum und Maximum (range) sowie den Quartilen dargestellt und je nach Fallzahl in den zu vergleichenden Gruppen mittels Shapiro-Wilk oder Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Es wurde keine signifikante Abweichung von einer Normalverteilung nachgewiesen, so dass der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mit dem t-Test erfolgte. Ereigniszeiten wie das Überleben seit ON-Diagnose oder das Eintreten der Osteonekrose seit BP-Therapiebeginn wurden mittels Cox-Regression oder Kaplan-Meier-Analyse und Log-Rang-Test untersucht.

Nominal und ordinal skalierte Größen wurden beschreibend anhand von absoluten und prozentualen Häufigkeiten dargestellt und paarweise in Kontingenztafeln gegenüber gestellt. Mittels Chi-Quadrat-Test oder, bei zu kleinen erwarteten Häufigkeiten, mit dem exakten Fisher-Test wurden die gegenübergestellten Größen auf Abhängigkeit geprüft.

Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen erfolgte nicht, die Ergebnisse wurden entsprechend explorativ und beschreibend diskutiert.

Die statistische Analyse sowie die Erstellungen der Grafiken erfolgten mit PASW 18 für Windows (SPSS Inc., an IBM Company, Chicago, IL), Microsoft Excel und OpenOffice.

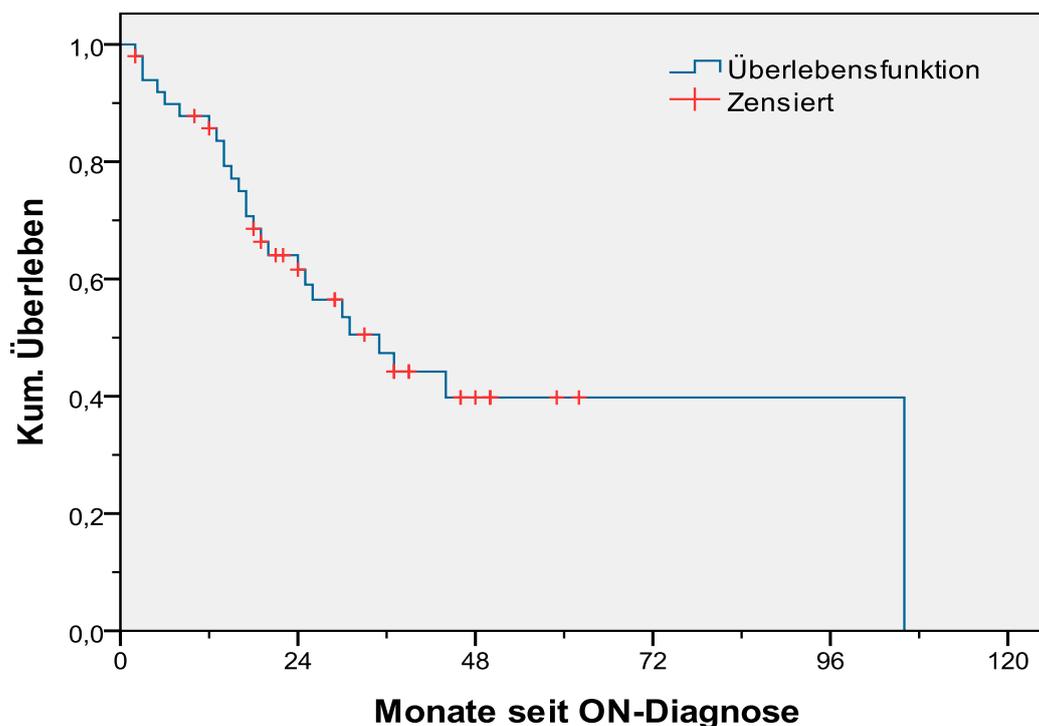
## 5 Ergebnisse

### 5.1 Überlebensrate

Insgesamt sind im Beobachtungszeitraum 26 der 50 Patienten (52%) verstorben, die Hälfte dieser Patienten bereits innerhalb eines Zeitraumes von knapp drei Jahren (35 Monate). Das mittlere Überleben lag bei 4,5 Jahren (54 Monate). 24 Patienten (48%) waren zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Untersuchung im Beobachtungszeitraum noch am Leben.

Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach ON-Diagnose. In die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit gingen alle Patienten ein. Falls ein Patient im Beobachtungszeitraum nicht verstorben war, wurde er zum letzten Untersuchungstermin als zensiert aus den weiteren Berechnungen ausgeschieden (die mittlere Dauer bis Zensur betrug 33,8 Monate (range 2-62 Monate)). Für die Gruppe der Verstorbenen betrug das mittlere Überleben 21,5 Monate (range 2-106 Monate). Innerhalb dieser Gruppe trat der Tod im Durchschnitt  $99,5 \pm 151,3$  Tage (range 2-723 Tage) nach der letzten dokumentierten Untersuchung ein.

Abbildung 7: Überlebensfunktion (Kaplan-Meier-Analyse)

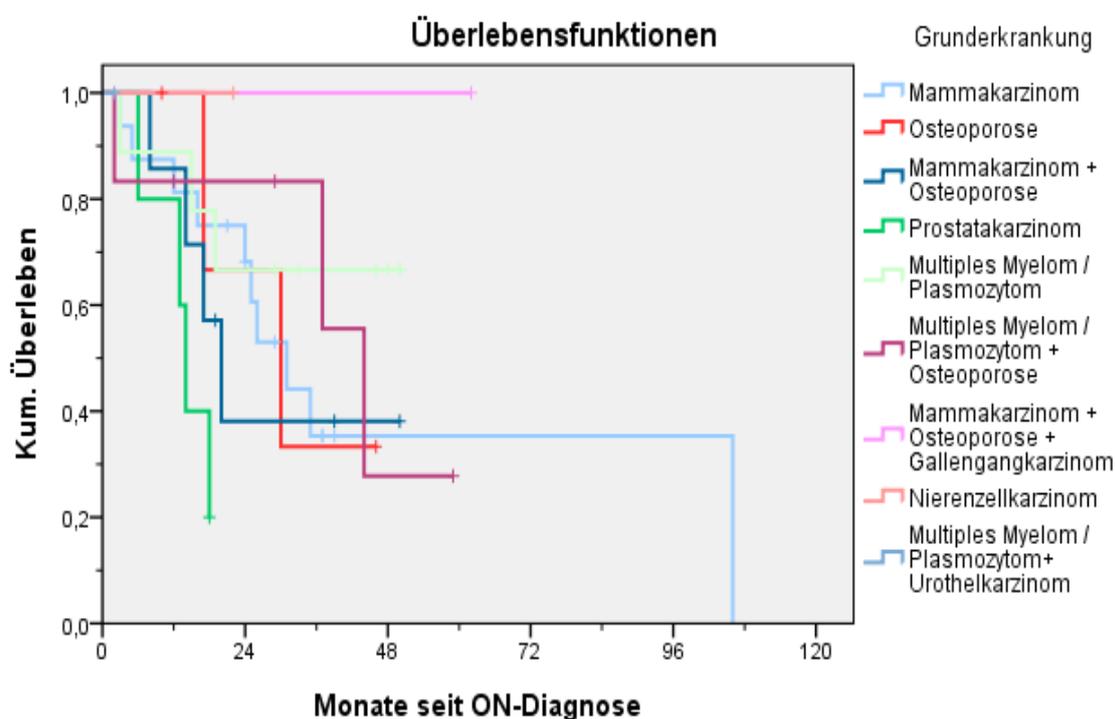


Die in Abbildung 8 dargestellte Kaplan-Meier-Analyse zeigt die Überlebensfunktionen seit ON-Diagnose für die einzelnen Grunderkrankungen. Mittelwerte wurden nicht berechnet, da es Gruppen gab, die nur Zensierungen enthielten. Tabelle 4 zeigt die dazugehörige Zusammenfassung der Fallverarbeitung.

Tabelle 4 : Zusammenfassung der Fallverarbeitung zur Kaplan-Meier-Analyse in Abb.11

Grunderkrankung	Gesamtzahl (n)	Anzahl der Todesfälle (n)	Zensiert	
			Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Mamma-CA	16	10	6	37,5
Osteoporose	4	2	2	50
Mamma-CA+ Osteoporose	7	4	3	42,9
Prostata-CA	5	4	1	20
MM	9	3	6	66,7
MM + Osteoporose	6	3	3	50
Mamma-CA+Osteoporose+	1	0	1	100
Gallengang-CA	1	0	1	100
Nierenzell-CA	1	0	1	100
MM+ Urothel-CA	1	0	1	100
<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>26</b>	<b>24</b>	<b>48</b>

Abbildung 8: Überlebensfunktion seit Erstmanifestation der Osteonekrose für die verschiedenen Grunderkrankungen (Kaplan-Meier-Analyse)



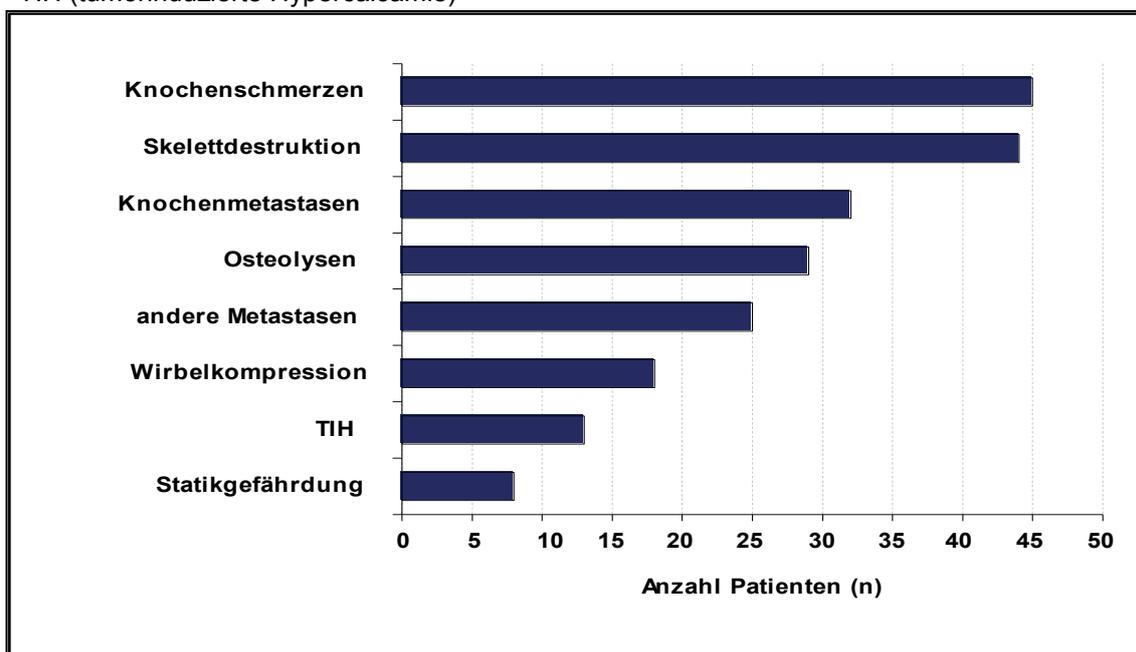
## 5.2 Bisphosphonate (BP)

### 5.2.1 Indikationen zur BP-Therapie

Die verschiedenen Indikationen zur BP-Therapie sind in Abbildung 9 dargestellt. BP wurden im Patientenkollektiv insbesondere bei Skelettdestruktion (n=44; 88%) und Knochenschmerzen (n=45; 90%) verordnet.

Abbildung 9: Indikation für die BP-Therapie (Mehrfachnennungen möglich)

\*TIH (tumorinduzierte Hypercalcämie)



Mittels Cox-Regression wurden Zusammenhänge zwischen dem Eintreten der Osteonekrose und den Indikationen zur BP-Therapie untersucht. Die Indikation „Statikgefährdung“ zeigte sich signifikant ( $p=0,019$ ). Bei Statikgefährdung erhöhte sich das Risiko für eine Osteonekrose um 59,1%. Unter den anderen Indikationen konnten keine Signifikanzen festgestellt werden.

### 5.2.2 BP-Therapieschema bis zur Erstmanifestation BRONJ

In diesem Kapitel wird die BP-Therapie bis zum Eintreten der Erstmanifestation BRONJ analysiert. Alle Angaben beziehen sich auf diesen Zeitraum.

Das gesamte Therapieschema aller verordneten BP-Präparate für das Gesamtkollektiv ist aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Aus der Gruppe der Patienten, welche im genannten Zeitraum nur ein BP-Präparat verordnet bekamen (n=38, 100%), erhielten 89,5% ein intravenöses BP-Präparat und im Patientenkollektiv mit insgesamt 2 verordneten Präparaten (n=11, 100%) waren es 63%, die beide Präparate intravenös verabreicht bekamen. Bei allen anderen aufeinanderfolgenden BP war jeweils ein Präparat intravenös und eines oral.

Das Gesamtkollektiv erhielt durchschnittlich 26,2 Infusionen bis zum Eintreten der ON. Patienten, welche ausschließlich Zoledronat verordnet bekamen, benötigten im Schnitt 20,7 Infusionen bis zur Manifestation der ON, Patienten mit Pamidronat hingegen 36 Infusionen.

Bekamen Patienten nacheinander Zoledronat und Pamidronat, manifestierte sich die ON im Schnitt nach 20,8 Monaten.

Weiter fiel innerhalb der Gruppe mit aufeinanderfolgenden BP-Präparaten auf, dass Patienten mit den Präparaten Zoledronat/Ibandronat (i.v.) die ON bereits im Mittel nach 18,5 Monaten bekamen, während sich bei Patienten mit der Kombination Pamidronat/Ibandronat (i.v.) die ON erst nach durchschnittlich 33,5 Monaten manifestierte.

Der Patient, welcher die Präparate Zoledronat/Pamidronat/Ibandronat (p.o.) verordnet bekam, wies die ON nach durchschnittlich 28,5 Monaten auf.

Orale BP-Präparate wurden durchschnittlich über 46 Monate eingenommen, bis sich die ON manifestierte.

Tabelle 5: Therapieschema der BP -Präparate für den Zeitraum bis zur Erstmanifestation der BRONJ;  
 Zol (Zometa); Pam (Pamidronat), Clo (Clodronat), Alen (Alendronat), Rise (Risedonat), Iban (Ibandronat)  
 \*Prozentangaben innerhalb Therapieschema

	Anzahl Patienten (n)	Häufigkeit (%)	Einzel-Dosis [mg] MW / STD/ range/ Median	Gesamt-Dosis [mg] MW / STD/ range/ Median	Infusionen MW/STD/ range/ Median	Zyklen n / %	i.v. (n)	p.o (n).	Dauer bis BRONJ [Monate] MW/STD/ range/ Median	abgesetzt n / %*	umgesetzt n / %*	Grund Absetzen/Umsetzen n / % *
<b>1BP</b>	<b>38</b>	<b>100</b>										
Zol	29	78,4	4 ± 0 4-4 4	82,9 ± 33,1 36-192 72	20,7± 8,3 9 -48 18	alle 4 Wochen: 28 / 96,6% alle 8 Wochen: 1 / 3,4%	29	-	21 ± 10,6 5-50 17	13 / 44,8%	niedriger potentes BP : 8 / 27,6	stabile Werte d. Grunderkrankung: 2 / 9,5% BRONJ:16 / 76,2 % Ablehnung durch Patient: 2 / 9,5% schlechte Nierenfunktion: 1 / 4,8%
Pam	5	13,5	84 ± 13,4 60-90 90	2818 ± 1014 1670-4050 3060	36 ± 9,4 21 – 45 38	alle 4 Wochen: 4 / 80% alle 3 Wochen: 1 / 20%	5	-	38,8 ± 16,4 14-64 37	3 / 60,0%	-	stabile Werte d. Grunderkrankung: 1/ 33,3% BRONJ:1/ 33,3% schlechte Nierenfunktion: 1/ 33,3%
Clo	2	5,4	520 ± 0 520-520 520	1202864 ± 348244 791336 - 1487824 1202864	----	täglich 2x: 2 / 100 %	-	2	38 ± 11 25-47 36	-	-	-
Alen	1	2,7	70 ± - 70-70 -	12782 ± - 12782 – 12782 -	----	1x Woche: 1 / 100%	-	1	42 ± - 42-42 -	1 / 100,0%	-	BRONJ : 1/100%
Rise (2 J. pausiert)	1	8,3	5 ± 0 5-5 -	1522 ±- 1522- 1522 -	----	täglich 1x: 1/ 100%	-	1	10 ± - 10-10 -	-	-	unbekannt : 1 / 100%
			35 ± 0 35-35 -	7304,5 ± 0 7304,5 – 7304,5 -	----	1x Woche: 1 / 100%	-	1	48 ±- 48-48 -	-	-	-

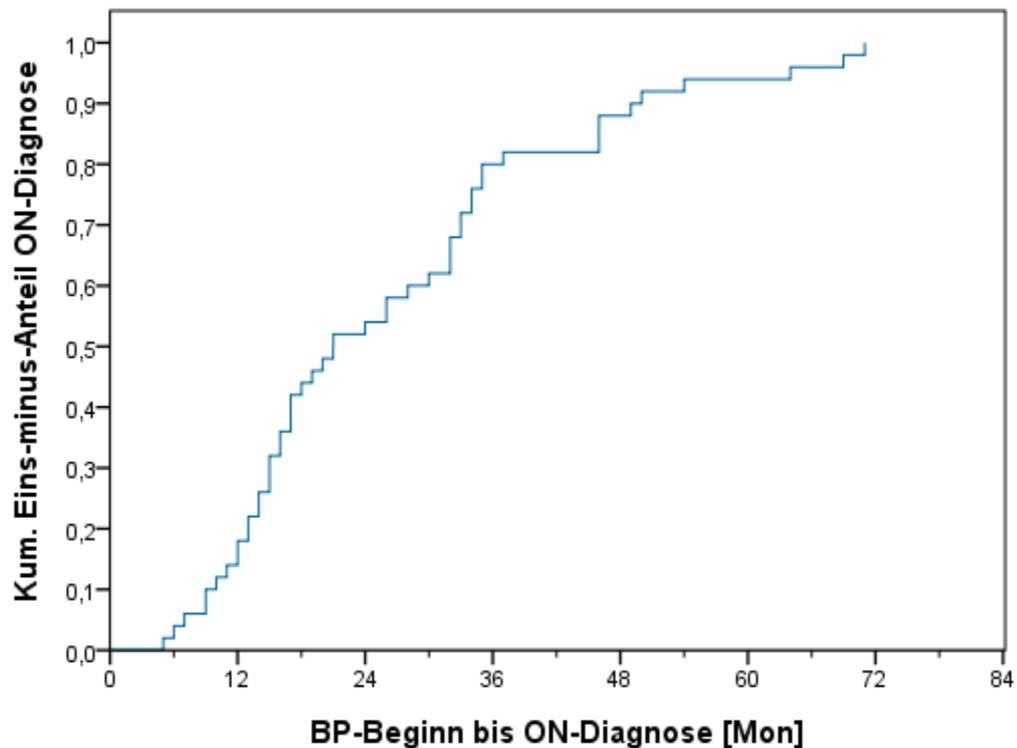
	(n)	(%)	Einzel-Dosis [mg]	Ges. Dosis [mg]	Infusionen	Zyklen n / %	i.v. (n)	p.o. (n)	Dauer bis BRONJ [Monate]	abgesetzt n / %	umgesetzt n / %	Grund Absetzen/Umsetzen n / %
<b>2BP</b>	<b>11</b>	<b>100</b>										
Pam	4	33,4	75 ± 17,3 60 – 90 75	1813 ± 1481 2560 – 3960 1365	22,8±15,3 9 – 44 19	alle 3 Wochen: 3 / 75% alle 4 Wochen: 1 / 25%	4	-	16,3± 9.8 5-32 14	-	Höher potentes BP: 4 / 100%	Progression Grunderkrankung /Beschwerdezunahme 2 / 50% unbekannt : 2 / 50%
+ Zol			4 ± 0 4 - 4 4	75 ±79,3 24 – 192 42	18,8±19,8 6 - 48 10,5	alle 4 Wochen: 3 / 75% alle 8 Wochen: 1 / 25%	4	-	16,8±17,9 1-47 9,5	1 / 25%	niedriger potentes BP : 1 / 25%	BRONJ:1 / 50% stabile Werte d. Grunderkrankung: 1 / 50%
Zol	2	16,7	4 ± 0 4 -4 4	56± 36 20-92 56	14 ± 9 5-23 14	alle 4 Wochen: 2 / 100%	2	-	13 ± 10 3-23- 13	-	niedriger potentes BP : 2 / 100%	stabile Werte d. Grunderkrankung: 1 / 50% BRONJ : 1 / 50%
+ Iban			26 ± 24 2-50 26	5273 ± 5227 46- 10500 5273	23 ± - 23-23 -	alle 4 Wochen: 1 / 50% alle 3 Wochen: 1 / 50%	1	1	14 ± 8 6-22 14	-	höher potentes BP: 1/ 50 %	Progression Grunderkrankung /Beschwerdezunahme 1 / 50%
Clo	1	8,3	400 ± 0 400 - 400 -	46000± - 46000- 46000 -	----	täglich 2x: 1 / 100%	-	1	3±- 3-3 -	-	höher potentes BP: 1 / 100%	Progression Grunderkrankung /Beschwerdezunahme 1 / 100%
+ Zol			4 ± 0 4 - 4 -	100 ± - 100 - 100 -	25 ± 0 25-25 -	alle 4 Wochen: 1 / 100%	1	-	22 ±- 22-22 -	1 / 100%	-	BRONJ : 1 / 100%
Pam	1	8,3	90 ± 0 90-90 -	5850 ± - 5850- 5850 -	63 ± 0 63- 63 -	alle 4 Wochen: 1 / 100%	1	-	63 ±- 63-63 -	-	höher potentes BP: 1 / 100%	Progression Grunderkrankung /Beschwerdezunahme 1 / 100%
+ Iban			4 ± 0 4-4 -	16 ± 0 16-16 -	4 ± 0 4-4 -	alle 8 Wochen: 1 / 100%	1	-	7±- 7-7 -	-	-	
Pam	3	25	90 ± 0 90-90 90	2280 ±1433 540-4050 2250	6 ± 4,1 1-11 6	alle 4 Wochen: 2 / 66,6% alle 3 Wochen: 1 / 33,3%	3	-	6 ± 3,7 3-6 3	-	höher potentes BP: 1 / 33,3% niedriger potentes BP : 1 / 33,3%	Progression Grunderkrankung /Beschwerdezunahme 1 / 33,3% stabile Werte d. Grunderkrankung: 1 / 33,3%
+ Clo			573,3±167,6 400-800 520	786587±474667 217200-1379200 763360	----	täglich 2 x : 2 / 66,6% täglich 3x : 1 / 33,3%	-	3	19 ± 10 5-28 24	-	höher BP: potentes 2 / 66,6 %	Progression Grunderkrankung /Beschwerdezunahme 2 / 66,6 %

	Anzahl Patienten (n)	Häufigkeit (%)	Einzel-Dosis [mg] MW / STD/ range/Median	Ges. Dosis [mg] MW / STD/ range/Median	Infusionen MW/STD / range/ Median	Zyklen n / %	i.v. (n)	p.o (n).	Dauer bis BRONJ [Monate] MW/ST/ range/ Median	abgesetzt n / %*	umgesetzt n / %*	Grund Absetzen/Umsetzen n / % *
<b>3BP</b>	<b>1</b>	<b>100</b>										
Pam +	1	100	90 ±-; 90-90; -	3600 ± - 3600 – 3600 -	40 ± - 40 – 40 -	alle 4 Wochen: 1 / 100%	1	-	40 ±- 40-40 -	-	höher potentes BP: 1/100%	unbekannt: 1 / 100%
Zol+			4 ±-; 4-4 -	124 ± - 124 – 124 -	17 ± - 17-17 -	alle 4 Wochen: 1 / 100%	1	-	17 ±- 17-17 -	-	niedriger potentes BP :1/10 0%	schlechte Nierenfunktion: 1 / 100%
Iban			50 ± - 50-50 -	4650± - 4650 – 4650 -	----	täglich 1x: 1 / 100%	-	1	1 ±- 1-1 -	1/100,0 %	-	BRONJ : 1 / 100%

Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse ab BP-Therapiebeginn bis zur Erstmanifestation der Osteonekrose.

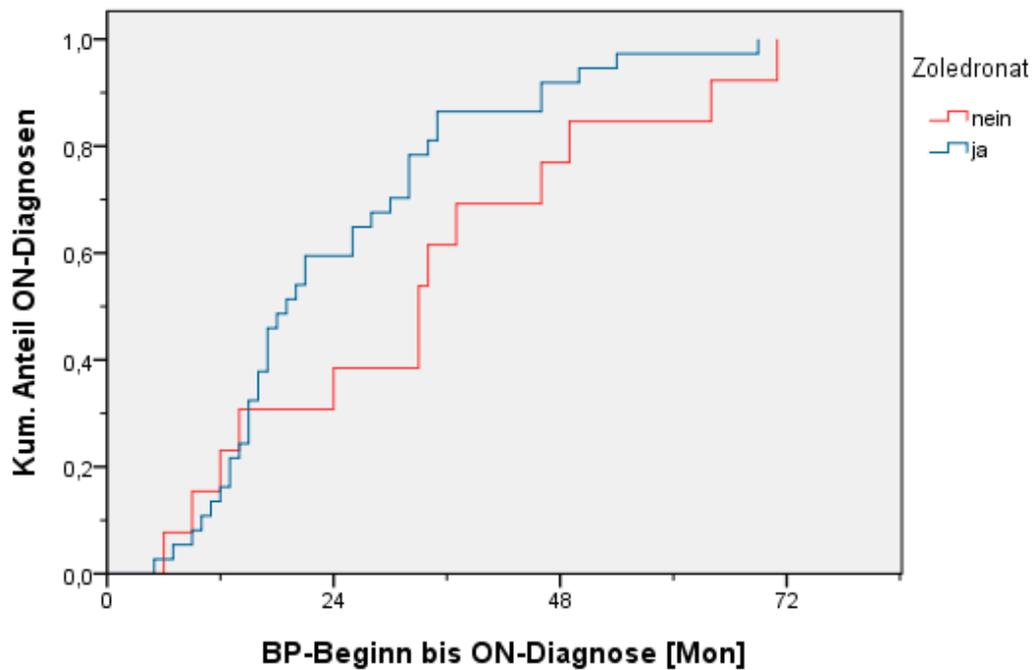
Die mittlere Dauer der BP-Therapie bis zur Erstmanifestation betrug für das Gesamtkollektiv 26,6 Monate.

Abbildung 10: BP-Beginn bis zur Erstmanifestation der Osteonekrose (Kaplan-Meier-Analyse)



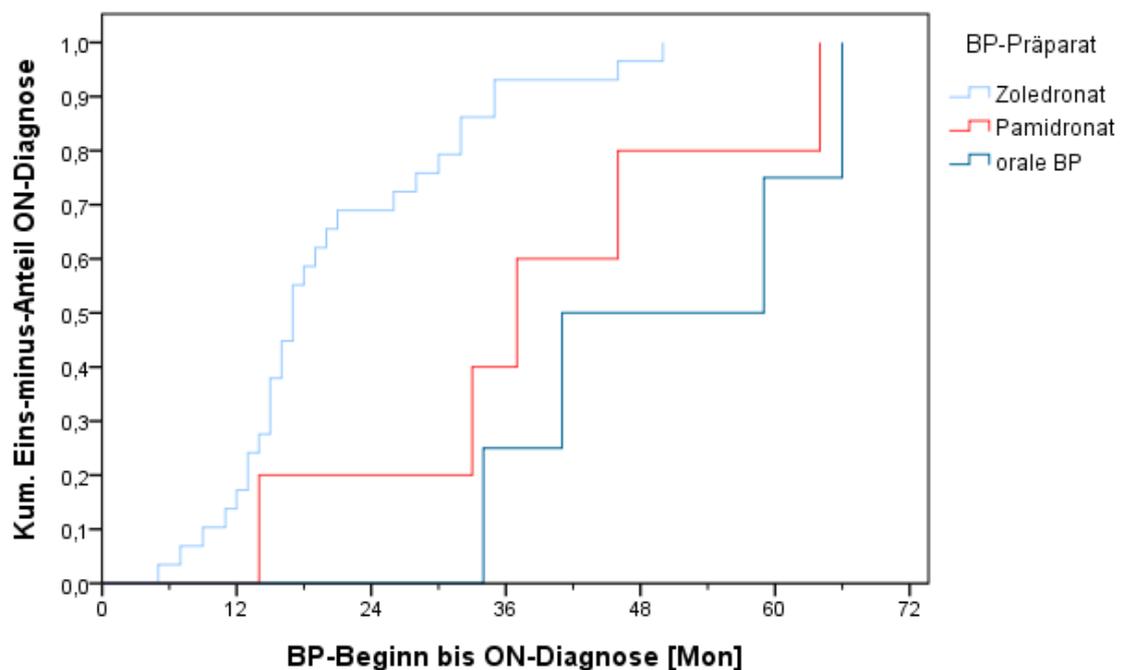
Die Gruppe der Patienten mit Zoledronateinnahme ( $n=37$ ; alle Kombinationstherapien mit Zoledronat eingeschlossen) entwickelten die Osteonekrose im Schnitt in  $24,2 \pm 2,4$  Monaten (range 19,6-28,9 Monate); alle anderen Patienten hingegen in  $33,2 \pm 5,7$  Monaten (range 22,1-44,4 Monate) (Abbildung 11).

Abbildung 11: Manifestation der ON für die Gruppe der Patienten mit Zoledronat und allen anderen BP (Kaplan-Meier-Analyse)



Die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 12 zeigt die BP-Einnahmedauer bis zur ON-Manifestation für Zoledronat, Pamidronat und die oralen BP.

Abbildung 12: Manifestation der ON für die Gruppe der Patienten mit Zoledronat, Pamidronat und oralen BP (Kaplan-Meier-Analyse)





Das Auftreten der ON ab BP–Therapiebeginn für die einzelnen Grunderkrankungen zeigt Abbildung 14. Die dazugehörigen Zeitangaben werden in Tabelle 6 dargestellt.

Abbildung 14: BP-Beginn bis zur Erstmanifestation der Osteonekrose für die verschiedenen Grunderkrankungen (Kaplan-Meier-Analyse)

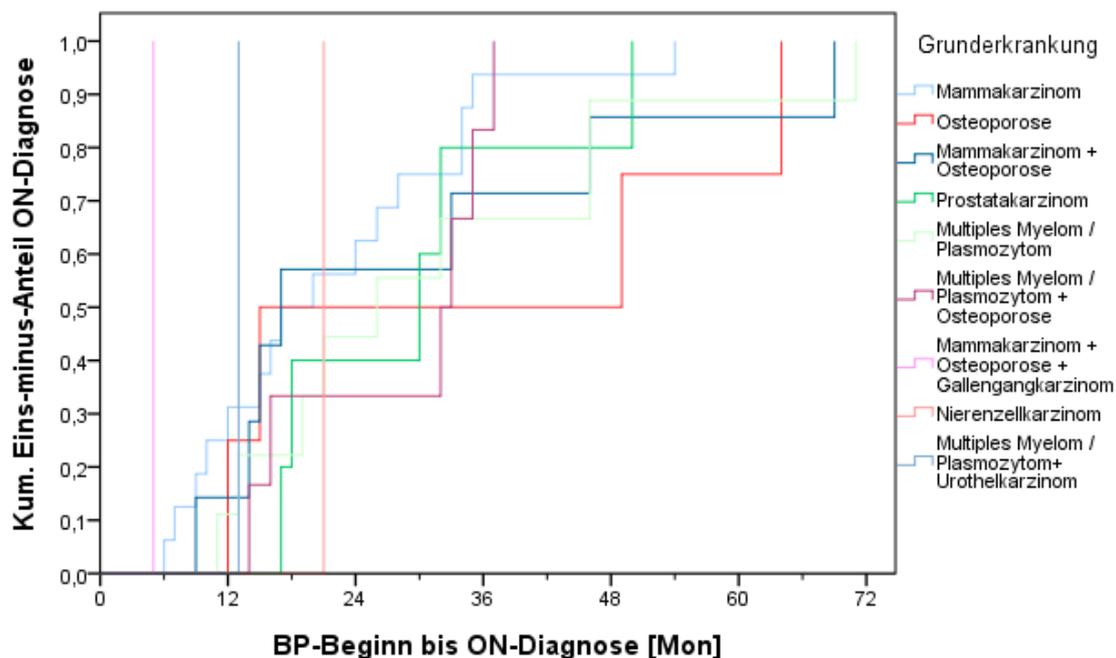


Tabelle 6: Zeitangaben zum Auftreten der Osteonekrose seit BP-Beginn für die verschiedenen Grunderkrankungen

Grunderkrankung	MW [Monate]	STD [Monate]	range [Monate]	Median [Monate]
Osteoporose	35	12,8	12 - 60,1	15
MM	31,7	6,5	18,9 - 44,4	26
Prostata-CA	29,4	6	17,7 - 41,1	30
Mamma-CA + Osteoporose	29	8,3	12,8 - 45,2	17
MM + Osteoporose	27,8	4,1	19,7 - 35,9	32
Mamma-CA	21,7	3,3	15,3 - 28,1	17
Nierenzell-CA	21	-	-	21
MM+ Urothel-CA	13	-	-	13
Mamma-CA + Osteoporose + Gallengang-CA	5	-	-	5
<b>Gesamt</b>	<b>26,6</b>	<b>2,3</b>	<b>22 - 31,1</b>	<b>21</b>

### **5.2.3 BP-Therapieschema nach Diagnosestellung BRONJ**

Bei 49 Patienten (100%) wurde nach der Erstdiagnose BRONJ im Beobachtungszeitraum das jeweilige BP-Therapieschema zunächst durchschnittlich über  $12,9 \pm 4,7$  Monate fortgesetzt (für die Patienten mit einem Präparat über  $17,2 \pm 17,9$  Monate, für Patienten mit zwei weiteren Präparaten über  $11,5 \pm 8,4$  Monate, für Patienten mit drei weiteren Präparaten über  $9,9 \pm 7,4$  Monate).

Während 38,7% dieser Patienten das Präparat dann absetzten (davon 84,1% aufgrund der BRONJ und jeweils 5,3% wegen schlechter Nierenfunktion bzw. stabilen Werten der Grunderkrankung bzw. Ablehnung durch den Patient selber), wechselten 20,4% der Patienten auf ein niedriger potentes BP (davon 60% aufgrund der BRONJ, 20% wegen stabilen Werten der Grunderkrankung, jeweils 10% wegen Ablehnung durch den Patient bzw. schlechte Nierenfunktion).

2% der Patienten setzten auf ein höher potentes BP um (Grund: Progression der Grunderkrankung bzw. Beschwerdezunahme), was dann zuletzt jedoch aufgrund der Osteonekrose abgesetzt wurde.

4,1% setzten das zweite BP-Präparat aufgrund von Progression der Grunderkrankung bzw. Beschwerdezunahme erneut wieder auf ein höher potentes BP um, um schließlich aufgrund der Osteonekrose die BP-Therapie doch ganz abzusetzen. Die restlichen Patienten (55,2%) führten die BP-Therapie während des Beobachtungszeitraumes weiter fort.

### **5.3 Begleitmedikation**

Die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Patienten, die zusätzlich zu den BP eine Begleitmedikation erhielten, wird in Tabelle 7 dargestellt. Es geht daraus hervor, dass bis auf 6% (n=3) der Patienten alle eine Form von zusätzlicher Begleitmedikation erhielten. Bei der Dokumentation dieser Daten wurden alle Angaben bis zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der BRONJ beachtet.

Tabelle 7: Begleitmedikation bis zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Osteonekrose

Von 50 BRONJ Patienten erhielten als Begleitmedikation	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Chemotherapie / Zytostatika	44	88
Corticosteroide	26	52
sonstige Medikation	47	94

### 5.3.1 Chemotherapie / Zytostatika

In der Gruppe der adjuvant mit Chemotherapeutika/Zytostatika behandelten Patienten (n=44) wurden 27 verschiedene Präparate verordnet. Die detaillierten Untergruppen mit entsprechenden Wirkstoffen sind im Anhang unter 9.2 „Gruppierungen der Zytostatika“ dargestellt. Die Medikamente wurden zur besseren Übersicht in sechs Wirkstoffgruppen eingeteilt (Tabelle 8).

Präparate aus der Übergruppe „Modifizierung von DNA-Straengen/Nucleotiden,“ sind mit 74% am häufigsten verordnet worden, gefolgt von Präparaten aus der Gruppe der „Hormon-Inhibitoren“ mit 34%.

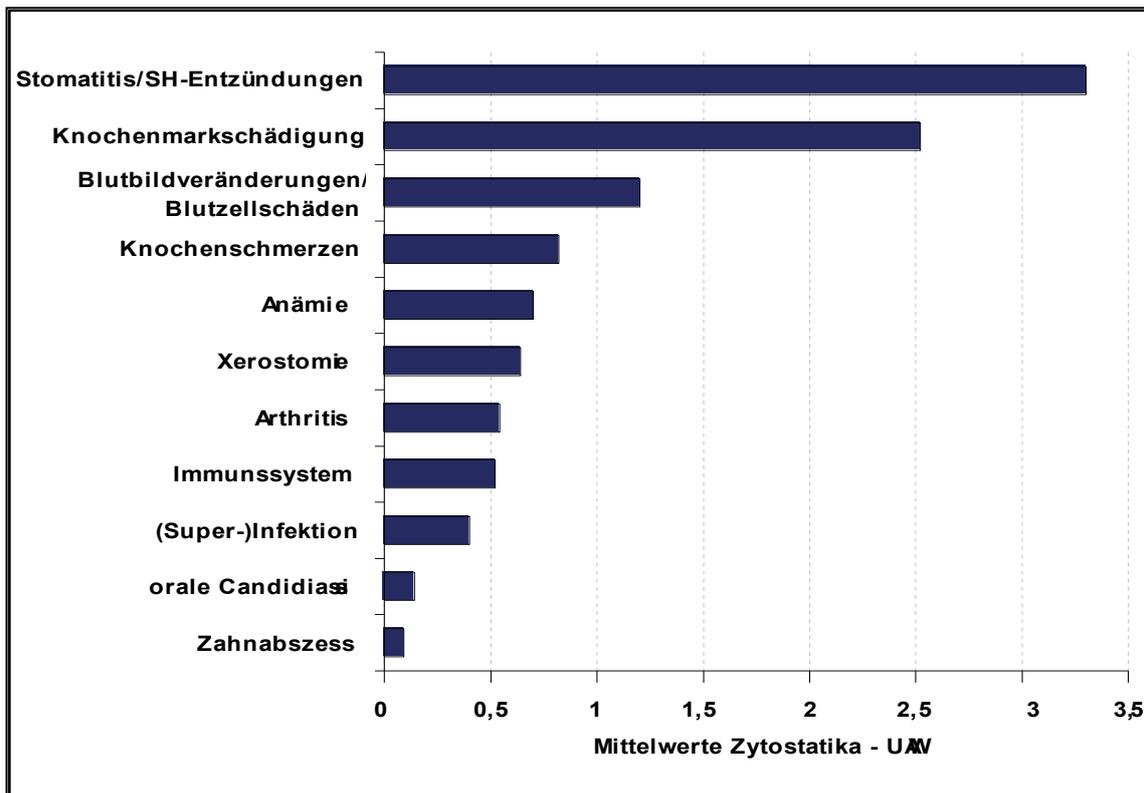
Tabelle 8: Wirkstoffgruppen und Häufigkeiten der Chemotherapeutika/Zytostatika

Von 44 adjuvant mit Chemotherapeutika/Zytostatika behandelten Patienten erhielten als Wirkstoffgruppen	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
DNA-Modifizierung	37	74
Hormon-Inhibitoren	17	34
Mitose-Inhibitoren	10	20
Topoisomerase-Inhibitoren	7	14
Antikörper	1	2
Protease-Inhibitoren	1	2

Aus dem Nebenwirkungsspektrum aller verordneten Chemotherapeutika/Zytostatika aus Tabelle 8 wurde die durchschnittliche Anzahl relevanter, möglicherweise bei Einnahme der Präparate auftretender, unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) pro Patient dargestellt (Abbildung 15). Es wurden ausschließlich UAWs beachtet, welche einen möglichen Einfluss auf die Entstehung der BRONJ darstellen könnten.

Am häufigsten wurden Zytostatika verordnet die als UAWs „Stomatitis und Schleimhaut (SH) -Entzündungen“ (Mittelwert 3,3) aufweisen können, gefolgt von „irreversiblen Knochenmarkschädigungen,- bzw. Depressionen“ (Mittelwert 2,25).

Abbildung 15: Mittelwerte relevanter, möglicher UAWs (pro Patient) aus dem Nebenwirkungsspektrum aller verordneten Chemotherapeutika /Zytostatika



### 5.3.2 Sonstige Medikamente

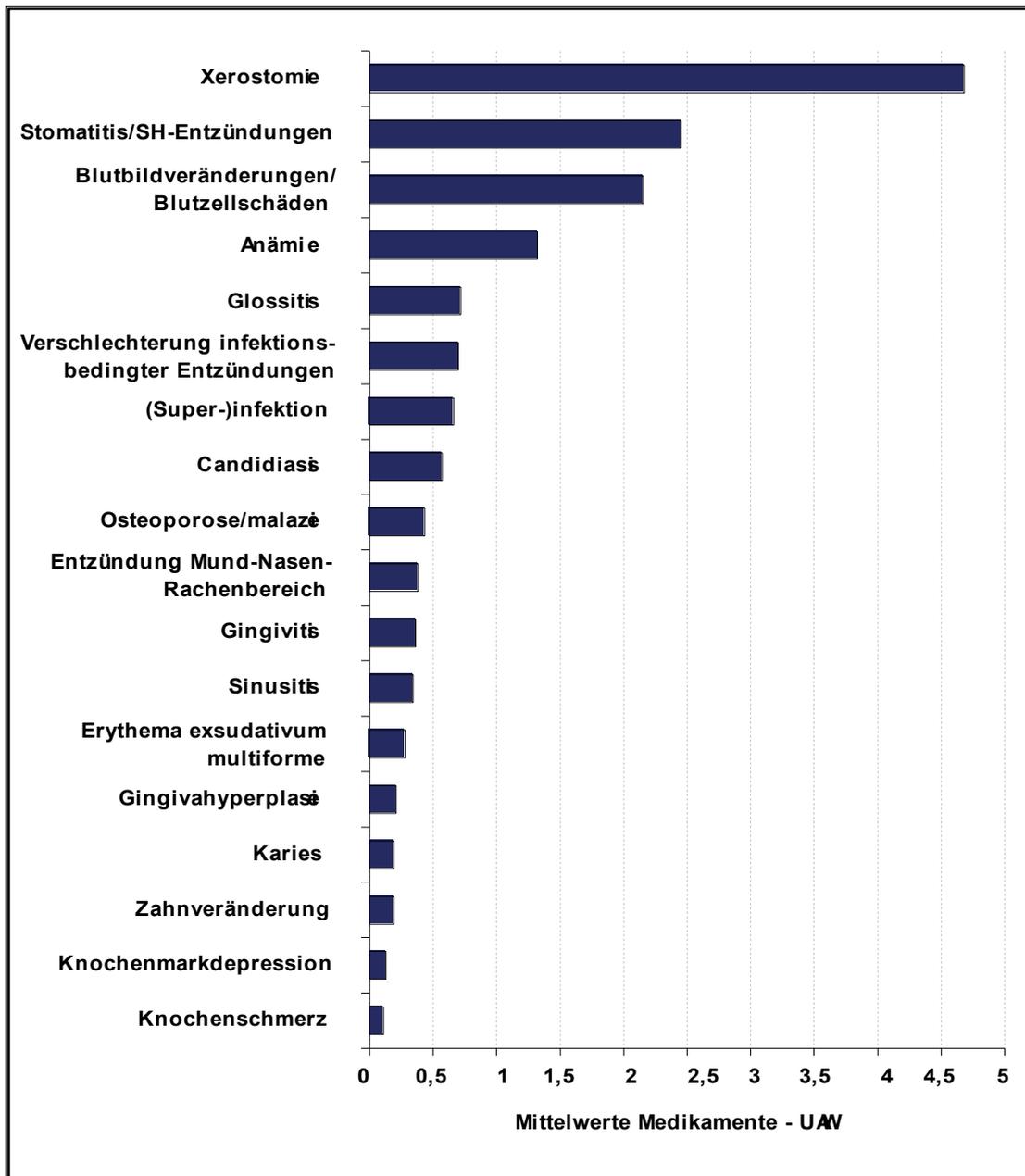
In der Gruppe der Patienten mit zusätzlicher Medikation (n=47) wurden bis zur Erstmanifestation der Osteonekrose zusätzlich zur BP-Medikation durchschnittlich  $10,6 \pm 9,1$  (range 1-42) weitere Medikamente pro Patient verordnet.

Analog zur Darstellung in Kapitel 5.3.1 wurde aus der Gesamtmenge der zusätzlich verordneten Medikamente (n=497) untersucht, wie häufig pro Patient diese Medikamente relevante UAWs beeinhaltet (Abbildung 16).

Es fällt auf, dass im Nebenwirkungsspektrum der verordneten Medikamente die UAWs „Mundtrockenheit“ (Mittelwert 4,68), „Stomatitis/ SH-Entzündungen“

(Mittelwert 2,45) sowie „Blutbildveränderungen / Blutzellschäden“ (Mittelwert 2,15) deutlich am häufigsten zu finden sind.

Abbildung 16: Mittelwerte relevanter, möglicherweise auftretender UAWs (pro Patient) aus dem Nebenwirkungsspektrum der verordneten zusätzlichen Medikation



## 5.4 Zahnstatus vor Bisphosphonatbeginn und dentale Vorgeschichte

Die prothetische Versorgung der Gebisse im Gesamtkollektiv ist aus Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Prothetische Versorgung bei Erstdiagnose BRONJ

<b>getragener Zahnersatz zum Zeitpunkt der Erstdiagnose BRONJ in der betroffenen Region</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Teleskopprothese	14	28
kein Zahnersatz	10	20
Modellgußprothese	7	14
Kronen / Brücken	7	14
Interimsprothese	4	8
Totalprothese	3	6
Coverdenture	3	6
Kombination aus Modellgußprothese + Teleskopprothese	1	2
implantatgestützte Totalprothese	1	2
<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Alle folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den Zeitpunkt vor Beginn der BP-Therapie:

Die dentale Vorgeschichte des Zahnes/der Region der späteren Manifestation der BRONJ ist für die Erst- und Zweitmanifestation aus Abbildung 17 zu entnehmen. Auffällig ist die Häufigkeit der PA marginalis (60%; 30 Patienten) innerhalb der Untergruppe „dentogener Focus“ als dentale Vorgeschichte des Gesamtkollektivs (n=50, 100%) vor Erstmanifestation.

Auch in der Gruppe der Patienten mit Zweitmanifestation (n=17, 100%) ist die PA marginalis als dentale Vorgeschichte mit 52,9% (9 Patienten) am stärksten vertreten.

Da die Patienten meist mehrere Diagnosen bezüglich ihrer dentalen Vorgeschichte aufwiesen, sind die genauen Kombinationen im Detail für die Erstmanifestation (Tabelle 10) und Zweitmanifestation (Tabelle 11) dargestellt.

Abbildung 17: Dentale Vorgeschichte des Zahnes / der Region der späteren BRONJ (Mehrfachnennungen; Basis der Prozentuierung bezieht sich auf das Gesamtkollektiv)

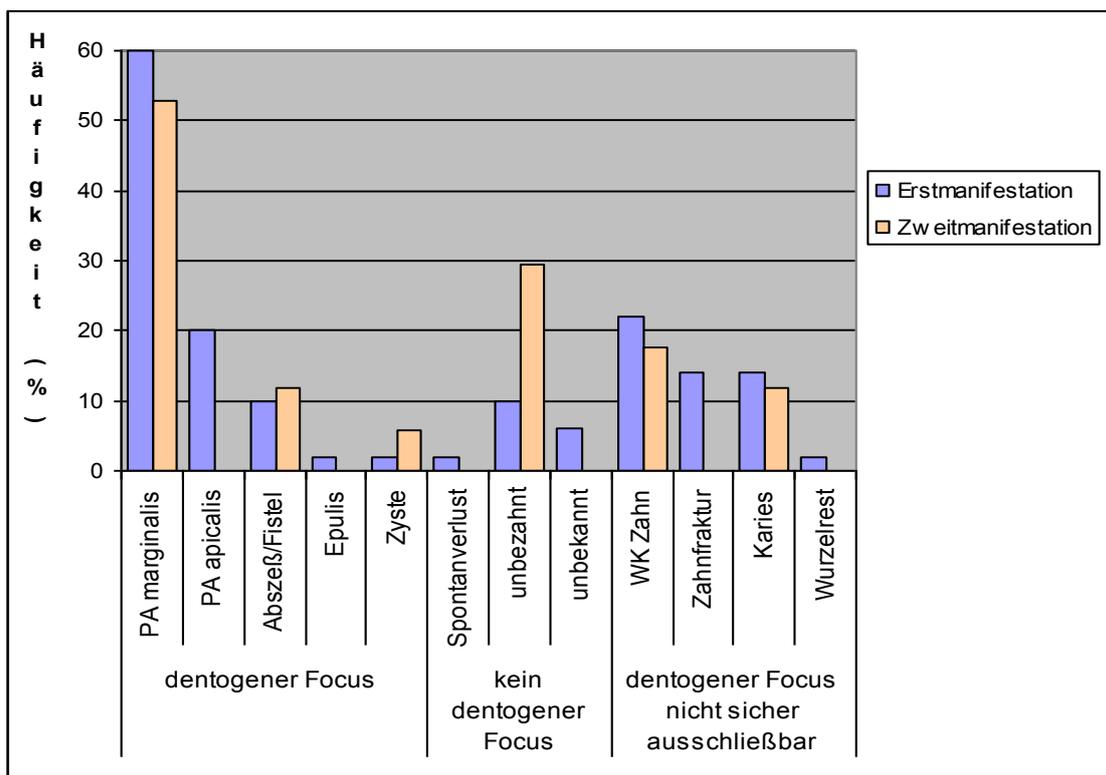


Tabelle 10: detaillierte dentale Vorgeschichte für Erstmanifestation

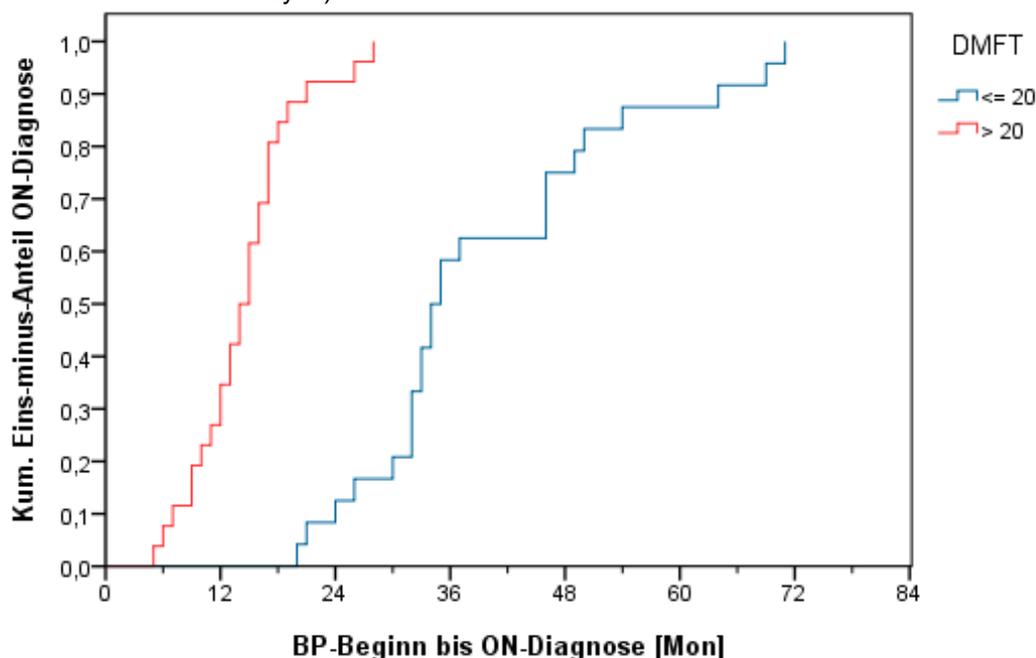
<b>dentale Vorgeschichte des Zahnes / der Region der späteren Erstmanifestation der BRONJ</b>	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
PA marginalis (alleinig)	7	14
PA marginalis, Lockerungsgrad 2/3	5	10
zahnlos	5	10
unbekannt	3	6
WK Zahn mit PA apikal und marginalis; Zahn frakturiert	3	6
WK Zahn mit PA marginalis; Zahn frakturiert	3	6
Karies	3	6
PA marginalis, Lockerungsgrad 2/3 + Karies	3	6
WK Zahn und PA marginalis	2	4
WK Zahn	2	4
Karies + PA apikal	2	4
PA marginalis und PA apikal + Abszess	2	4
PA marginalis, Lockerungsgrad 2/3, persistierender Wurzelrest	1	2
PA marginalis, Lockerungsgrad 2/3, Epulis, PA apikal	1	2
PA marginalis und Abszess/Fistel	1	2
PA marginalis, Lockerungsgrad 2/3, Zahn frakturiert	1	2
Spontanverlust und Abszess/Fistel	1	2
PA apikal (alleinig)	1	2
WK Zahn + PA apikal	1	2
Karies + Fistel	1	2
PA marginalis + Lockerungsgrad 2/3 + Karies + Fistel	1	2
Zyste	1	2
<b>Gesamt</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Tabelle 11: detaillierte dentale Vorgeschichte für Zweitmanifestation

<b>dentale Vorgeschichte des Zahnes /der Region der späteren Zweitmanifestation der BRONJ</b>	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
PA marginalis (alleinig)	4	23,5
zahnlos	4	23,5
WK Zahn und PA marginalis	2	11,7
PA marginalis, Lockerungsgrad 2/3	1	5,9
PA marginalis und Abszess/Fistel	1	5,9
unbezahnt + Gingivitis	1	5,9
WK Zahn	1	5,9
PA marginalis, Lockerungsgrad 2/3 + Karies	1	5,9
Karies + Fistel	1	5,9
Zyste	1	5,9
<b>Gesamt</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Der DMFT-Index (Summe der kariösen (D=decayed), fehlenden (M=missing) und gefüllten (F= filled) Zähne (T=teeth)) betrug im Durchschnitt  $20,5 \pm 4,23$  (range 12-28). Im Gesamtgebiss zeigten sich durchschnittlich  $1,4 \pm 1,73$  (range 0-9) wurzelkanalbehandelte Zähne, sowie  $6,9 \pm 4,09$  (range 0-19) überkronte Zähne. Ein hochsignifikanter Unterschied (Log Rang-Test,  $p < 0,001$ ) bezüglich des Eintretens der ON zeigte sich zwischen Patienten mit einem DMFT-Wert unter 20, welche die ON im Schnitt nach  $39,7 \pm 1,1$  Monaten bekamen, und Patienten mit einem DMFT-Wert über 20, bei denen sich die ON bereits nach durchschnittlich  $14,4 \pm 2,8$  Monaten manifestierte (Abbildung 18).

Abbildung 18: ON-Manifestation bei Patienten mit einem DMFT-Wert über/unter 20 (Kaplan-Meier-Analyse)

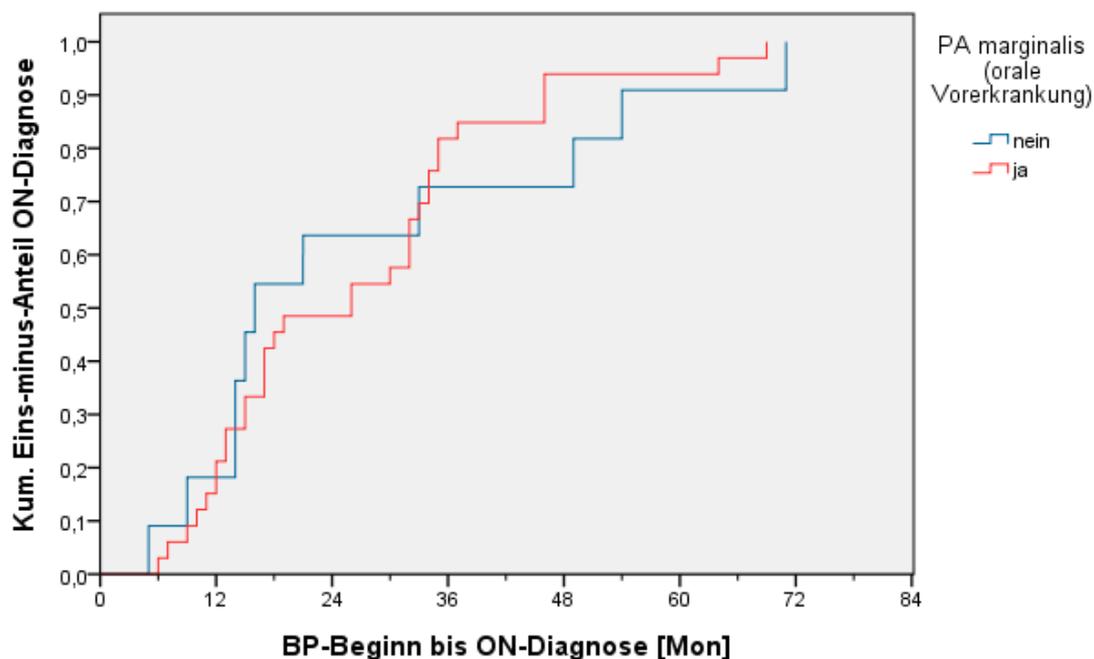


Als vorbestehende orale Erkrankung im Gesamtgebiss wiesen 66% (n=33) eine PA marginalis, 38% (n=19) eine PA apicalis und 22% (n=11) (rezidivierende) Prothesendruckstellen auf.

Zeitliche Differenzen der ON-Manifestation zwischen PA marginalis erkrankten (n=33) und gesunden (n=11) Patienten zeigt die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 19. In sechs Fällen war unbekannt ob eine PA marginalis als orale Vorerkrankung vorlag.

Bei Patienten mit PA marginalis trat die Osteonekrose im Schnitt nach 26,3 Monaten (range 20,9–31,7 Monate) ein und bei Patienten ohne PA marginalis nach 27,4 Monaten (range 14,6–40,1 Monate). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht festgestellt werden (Log-Rank-Test,  $p=0,584$ ).

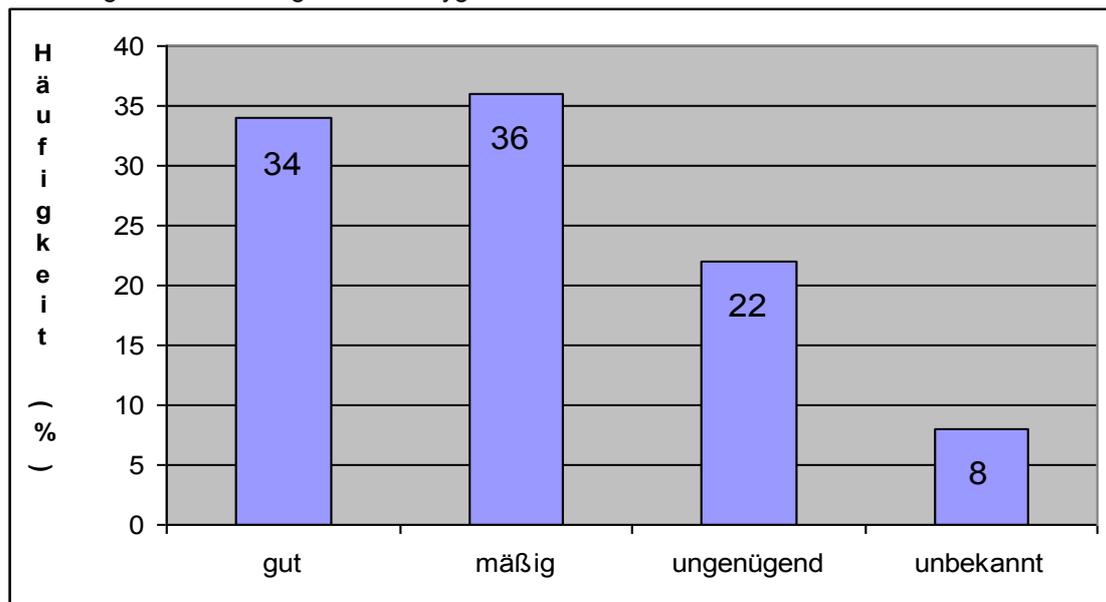
Abbildung 19: ON-Manifestation bei PA marginalis erkrankten und gesunden Patienten (Kaplan-Meier-Analyse)



80 % (n=40) aller Patienten (n=50) gingen regelmäßig zum Zahnarzt.

Die Ergebnisse der Beurteilung der allgemeinen Mundhygiene der Patienten stellt Abbildung 20 dar.

Abbildung 20: Beurteilung der Mundhygiene



## 5.5 Bisphosphonat assoziierte Kiefernekrose (BRONJ)

### 5.5.1 Lokalisation

Die BRONJ trat im Gesamtkollektiv in 31 Fällen (62%) ausschließlich in der Mandibula auf (unilateral bei 24 Patienten (48%) und bilateral bei sieben Patienten (14%)); in neun Fällen (18%) zeigte sich ausschließliches Vorkommen in der Maxilla (bei allen diesen Patienten unilateral (100%)).

Bei zehn Patienten (20%) war eine Lokalisation der BRONJ sowohl in der Mandibula als auch in der Maxilla festzustellen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Kombiniertes Auftreten der BRONJ in der Mandibula und Maxilla

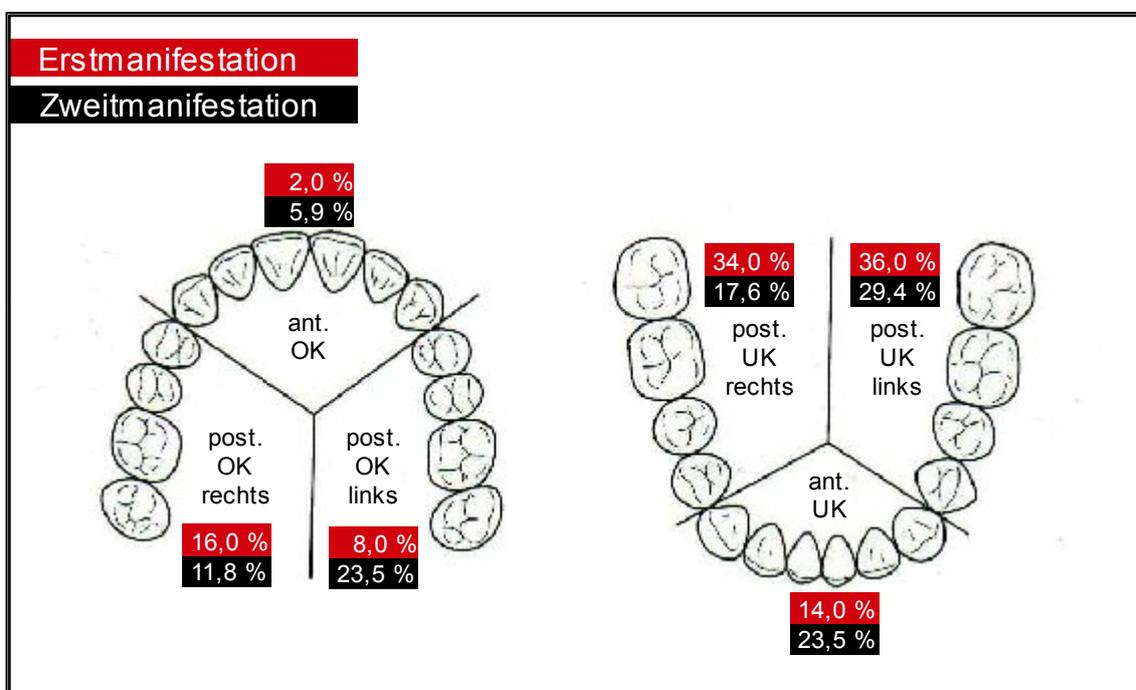
\* Prozentuierung bezieht sich auf das Gesamtkollektiv

<b>gemeinsame Lokalisation in</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Mandibula &amp; Maxilla (n=10)</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)*</b>
Mandibula unilateral / Maxilla unilateral	6	12
Mandibula unilateral / Maxilla bilateral	1	2
Mandibula bilateral / Maxilla bilateral	1	2
Mandibula bilateral / Maxilla unilateral	2	4

In der Gruppe der Erstmanifestation der BRONJ, welche dem Gesamtkollektiv entspricht, zeigten sich der linke posteriore Unterkiefer (post. UK) in 36% (18

Patienten) und der rechte post. UK in 34% (17 Patienten) recht homogen als häufigste Lokalisationen. Im Kollektiv der Patienten mit Zweitmanifestation (n=17) war ebenfalls der linke post. UK (29,4%; 5 Patienten) die häufigste Lokalisation der BRONJ. Zweitmanifestation wurde definiert als ein anatomisch von der Erstmanifestation unabhängiges Areal (wie beispielweise der Gegenkiefer oder ein anderer Kieferquadrant). Es fiel im Vergleich zur Gruppe der Erstmanifestation auf, dass die Lokalisation der BRONJ bei der Zweitmanifestation zusätzlich häufiger im linken posterioren Oberkiefer (post. OK) sowie im anterioren UK (ant. UK) (jeweils 23,5%; 4 Patienten) auftraten (Abbildung 21).

Abbildung 21: Lokalisation der BRONJ



Bei der Addition der Häufigkeiten ergaben sich für die Gruppe der Erstmanifestation 110% (n=55), für die Gruppe der Zweitmanifestation 111,7% (n=19) was daraus resultierte, dass bei einigen Patienten die BRONJ-Manifestation in den in Abbildung 21 definierten verschiedenen Kieferregionen überlappend auftrat.

Bei Erstmanifestation wiesen überlappende Lokalisationen der BRONJ auf:

- 1 Patient im ant. und post. rechten UK
- 1 Patient im ant. und post. linken UK

- 1 Patient im post. OK und UK rechts
- 2 Patienten im post. UK rechts und links
- 2 Patienten im ant. und post. linken OK

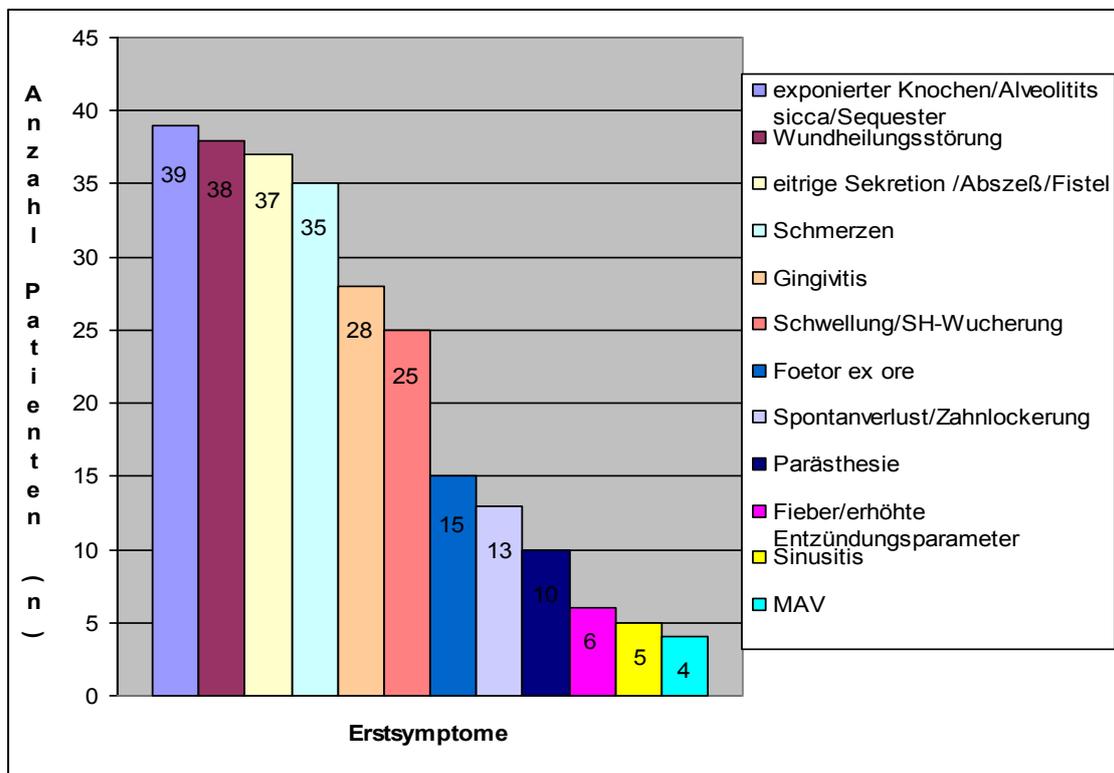
Bei Zweitmanifestation wiesen überlappende Lokalisationen der BRONJ auf:

- 1 Patient im im ant. und post. linken OK
- 1 Patient im post. UK rechts und links

### 5.5.2 Initiale Symptomatik und potentiell auslösender Focus der BRONJ

Hinsichtlich der Erstsymptomatik der BRONJ (Abbildung 22) zeigten sich im Gesamtkollektiv die Symptome „exponierter Knochen und/oder Alveolitis sicca und/oder Sequester“ (39 Patienten), „Wundheilungsstörung“ (38 Patienten), „eitrige Sekretion und/oder Abszess/Fistel“ (37 Patienten) und „Schmerz/Druckdolenz“ (35 Patienten) deutlich am häufigsten. Das Symptom „Fieber/erhöhte Entzündungsparameter“ wurde nur als Erstsymptom gewertet, wenn hierfür keine andere erklärbare medizinische Ursache gefunden werden konnte. Da manche Patienten mehrere Erstsymptome aufwiesen übersteigt die Zahl der Symptome die Patientenzahl (n=50).

Abbildung 22: Erstsymptomatik der BRONJ

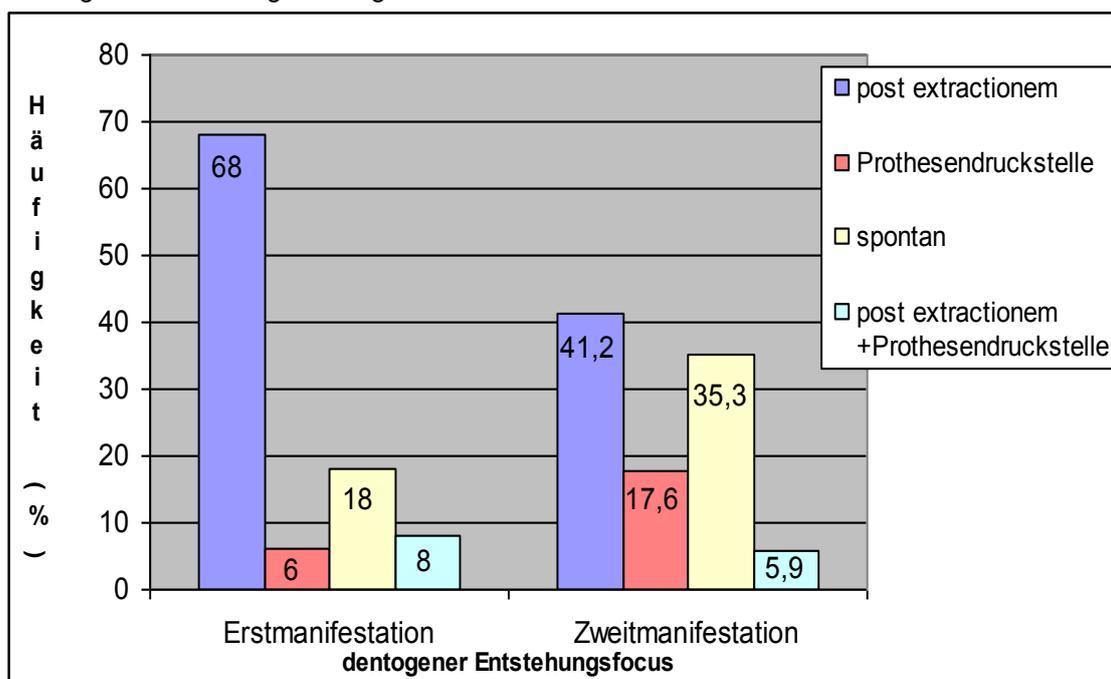


Weiterhin bestand bei 12% (n=6) der Patienten vor der manifesten BRONJ eine Perkussionsempfindlichkeit der Zähne im später betroffenen Gebiet, die nicht auf eine PA apicalis oder eine andere dentale Ursache zurückzuführen war.

Neben der Erstmanifestation der BRONJ (Gesamtkollektiv n=50) wurde bei 17 Patienten im weiteren Krankheitsverlauf zusätzlich eine Zweitmanifestation der BRONJ in einer weiteren Kieferregion diagnostiziert. Die durchschnittliche Zeit von der Erstmanifestation bis zur Entstehung der Zweitmanifestation betrug  $11,9 \pm 8,2$  Monate (range 2-32 Monate) mit einem Median von neun Monaten. Sowohl in der Gruppe mit ausschließlicher Erstmanifestation (n=50), als auch im Kollektiv der Patienten mit Zweitmanifestation, war eine vorangegangene Zahnextraktion der häufigste dentale Trigger der BRONJ: innerhalb der Gruppe der Erstmanifestation in 68% der Fälle (34 Patienten); innerhalb der Gruppe der Zweitmanifestation in 41,2% der Fälle (7 Patienten).

Im Kollektiv der Patienten mit Zweitmanifestation (n=17) entstand die BRONJ mit 35,3% (6 Patienten) deutlich häufiger spontan als bei der Erstmanifestation (18%; 9 Patienten). Weitere dentogene Entstehungsfokuse sind in Abbildung 23 dargestellt.

Abbildung 23: Entstehung / dentogene Fokuse der BRONJ



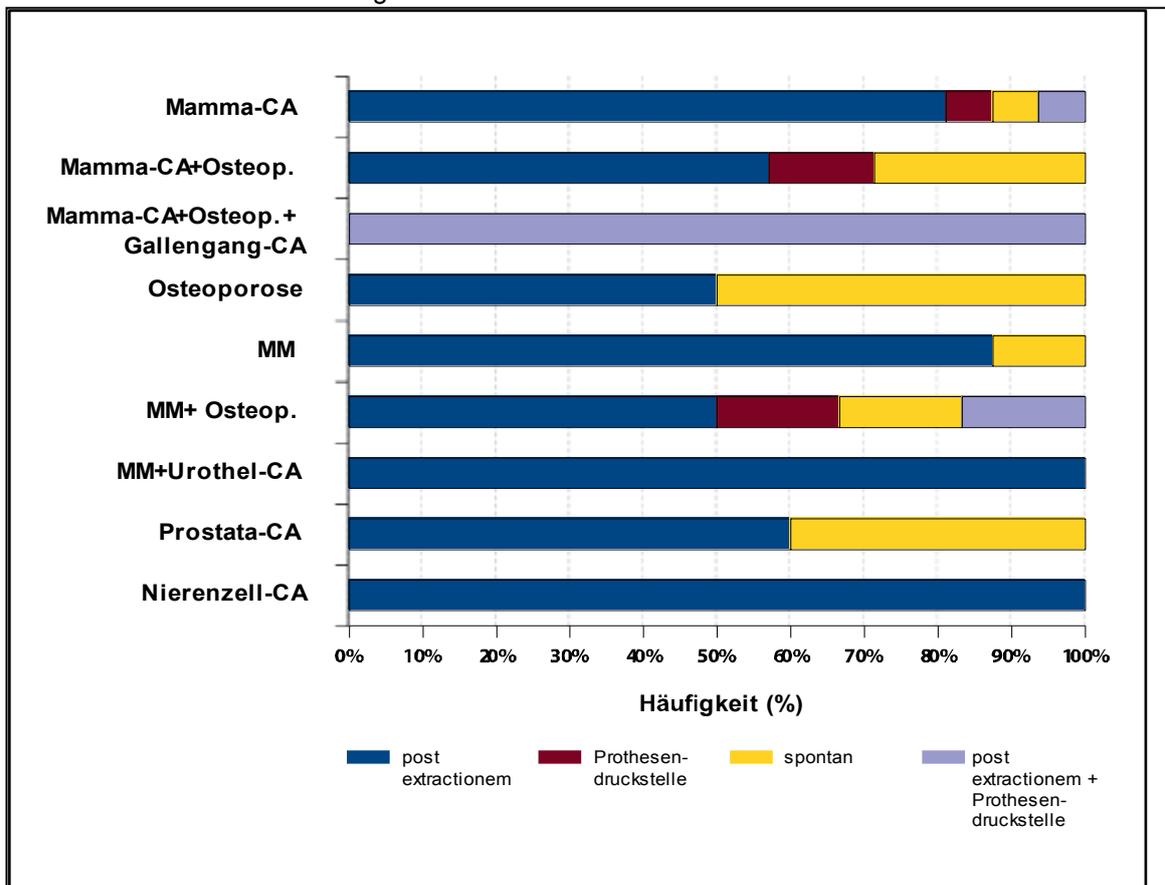
Im Vergleich der BRONJ-Entstehungsarten „post extractionem“ und „Prothesendruckstelle bzw. spontan“ zeigten sich kaum Unterschiede für die Dauer der BP-Therapie bis zum Eintreten der Erstmanifestation BRONJ zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 13).

Tabelle 13: BRONJ Entstehungsart im Vergleich mit der BP-Therapiedauer  
\*excludiert: Gruppe „post extractionem +Prothesendruckstelle“ (n=4 / 8%)

BRONJ Entstehungsart (Erstmanifestation) *	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	BP- Dauer bis BRONJ [Monate] MW/STD/range/Median
post extractionem	34	68 %	29,7 ± 17 7 - 71 26
Prothesendruckstelle bzw. spontan	12	24 %	25,3 ± 11,9 9 - 50 17,5

Die Häufigkeiten der verschiedenen potentiellen BRONJ-Entstehungsfaktoren innerhalb der Grunderkrankungen stellt Abbildung 24 dar.

Abbildung 24: potentielle Trigger zur Entstehung der BRONJ bei verschiedenen Grunderkrankungen



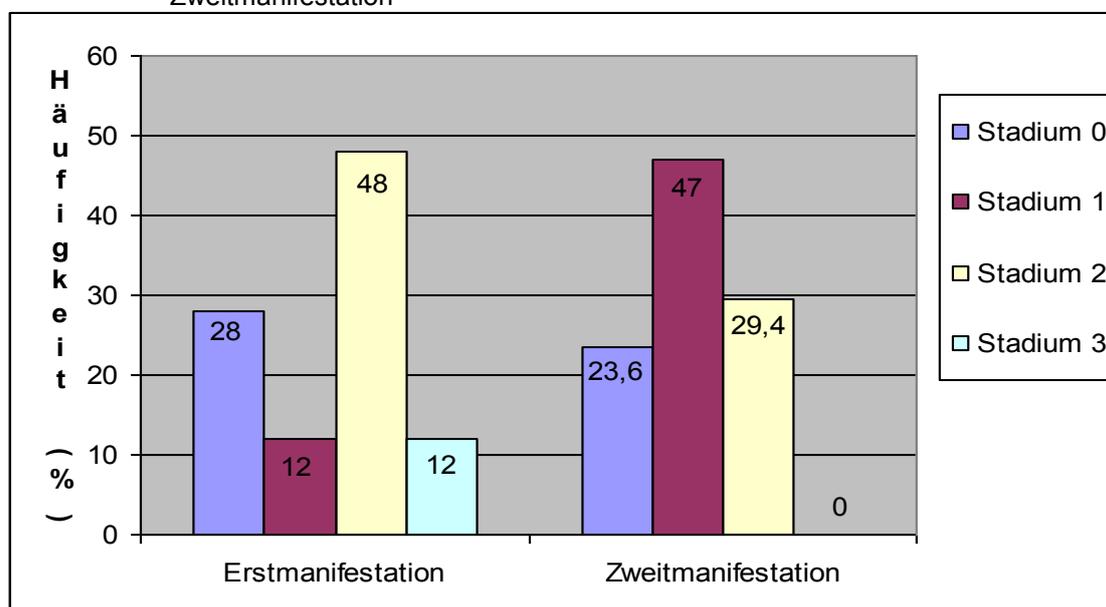
Bezogen auf die Lokalisation der BRONJ bei Erstmanifestation wiesen 88% der Patienten (n=44) eine unbezahnte Region und 12% der Patienten (n=6) eine bezahnte Region des betreffenden Kieferabschnittes auf.

Bei Zweitmanifestation (n=17) wiesen 70,6% (12 Patienten) eine unbezahnte Region und 29,4% (5 Patienten) eine bezahnte Region des betreffenden Kieferabschnittes auf. Bei den unbezahnten Regionen waren Patienten mit Entstehungskriterium „post extractionem“ jeweils mit eingeschlossen.

Bezüglich der Stadieneinteilung der BRONJ, gemäß den Definitionen der AAOMS, überwog zum Zeitpunkt der Erstmanifestation das symptomatische Stadium 2 mit 48% (24 Patienten), gefolgt von Stadium 0 mit 28% (14 Patienten).

Zum Zeitpunkt der Zweitmanifestation (n=17) war das asymptomatische Stadium 1 mit 47% (8 Patienten) das häufigste Stadium, wohingegen Stadium 3 in dieser Gruppe bei keinem Patienten zu diesem Zeitpunkt vorlag (Abbildung 25).

Abbildung 25: Stadien der BRONJ gemäß Definition der AAOMS zum Zeitpunkt der Erst- bzw. Zweitmanifestation



Die Zeitspanne zwischen Extraktionsdatum und Erstdiagnose BRONJ ergab im Durchschnitt eine Dauer von  $2,68 \pm 2$  Monaten (range 0,39-7 Monate). Die Zeitangaben beziehen sich auf das Kollektiv der Patienten die bei Erstdiagnose Stadium 1, 2 oder 3 aufwiesen (n=36).

Patienten mit Stadium 0 wurden hiervon ausgeschlossen, da die Erstdiagnose BRONJ in diesem Kollektiv zum Teil schon vor einer Extraktion gestellt wurde. Daher muss dieses Patientengut gesondert betrachtet werden.

Die Betrachtung, ob eine Extraktion vor oder nach diagnostiziertem Stadium 0 stattfand, ergab Folgendes:

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit Stadium 0 (n=18; 100%) wiesen neun Patienten (50%) zuerst die Diagnose BRONJ im Stadium 0 auf; daraufhin folgte eine Zahnextraktion und anschließend kam es zu freiliegendem Knochen.

Zwei Patienten (11,1%) hatten zuerst eine Zahnextraktion, daraufhin wurde die Diagnose BRONJ im Stadium 0 gestellt und zuletzt kam es zu freiliegendem Knochen. Bei sieben Patienten (38,9%) wurde keine Extraktion vollzogen.

Die Zeitdauer von Diagnose BRONJ im Stadium 0 bis zur Diagnose „freiliegender Knochen“ (entsprechend Stadium  $\geq 1$ ) für die Erst- und Zweitmanifestation betrug im Durchschnitt  $7,2 \pm 4,7$  Monate (range 1-21 Monate)

### **5.5.3 Zahnärztliche Eingriffe während Bisphosphonattherapie bis zum Auftreten der Kiefernekrose**

Im Gesamtkollektiv wurde im Zeitraum während der BP-Therapie bis zur Erstmanifestation der BRONJ bei 20% der Patienten (n=10) eine parodontale Therapie und bei 2% (n=1) eine Implantatinsertion durchgeführt.

Die Anzahl der durchgeführten Extraktionen belief sich im Durchschnitt auf  $2,8 \pm 3,64$  (range 0-22), die der Wurzelkanalbehandlungen auf  $0,83 \pm 1,33$  (range 0-5), die der prothetischen Maßnahmen auf  $0,82 \pm 1,1$  (range 0-5) und die der zahnärztlich chirurgischen/kieferchirurgischen Eingriffe auf  $0,73 \pm 1,45$  (range 0-7).

Abbildung 26 zeigt die Manifestation der BRONJ innerhalb der Gruppe der PA geschädigten Patienten (n=33) mit (n=10) und ohne (n=21) PA-Therapie. Bei zwei Patienten ist unbekannt, ob sie eine PA-Therapie erhielten.

Tabelle 14 enthält die entsprechenden Zahlenwerte. In der Gruppe ohne PA-Therapie trat die Osteonekrose durchschnittlich 15 Monate früher ein als in der Gruppe mit PA-Therapie. Es konnte keine Signifikanz zwischen den Gruppen festgestellt werden (Log-Rank-Test, p=0,121).

Abbildung 26: ON-Manifestation innerhalb der Gruppe PA geschädigter Patienten mit und ohne PA-Therapie während BP-Therapie (Kaplan- Meier-Analyse)

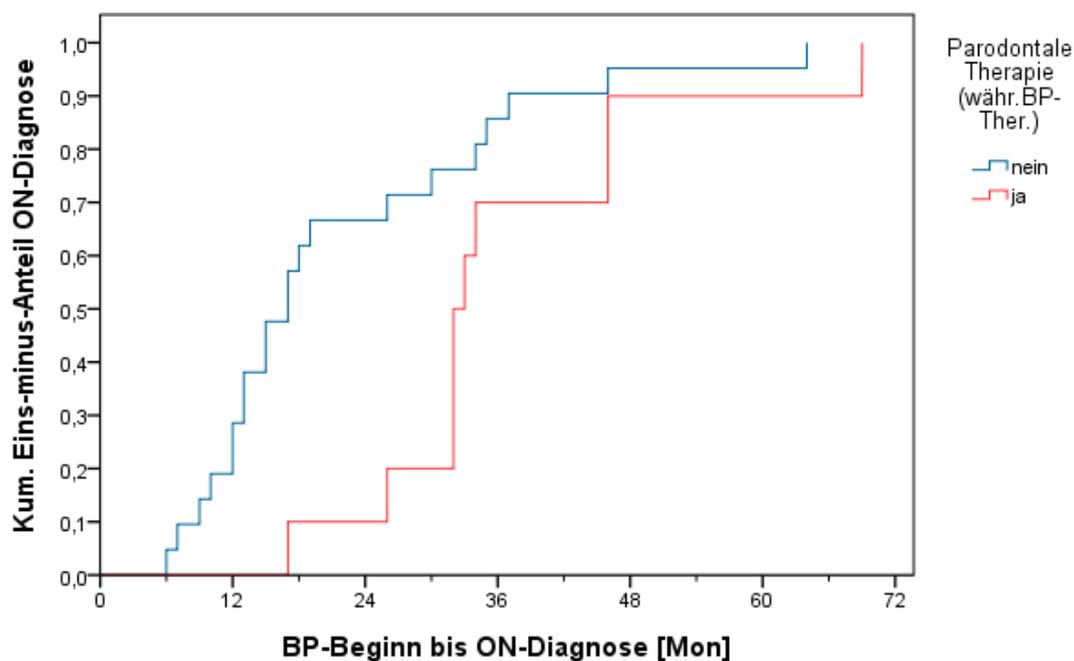


Tabelle 14: Auftreten der ON innerhalb der Gruppe PA geschädigter Patienten mit und ohne PA-Therapie während BP-Therapie

PA-Therapie	MW [Monate]	STD [Monate]	range [Monate]	Median [Monate]
nein	21,7	3,2	15,4 - 27,9	17
ja	36,7	4,5	27,9 - 45,5	32
<b>Gesamt</b>	26,5	2,9	20,9 - 32,1	26

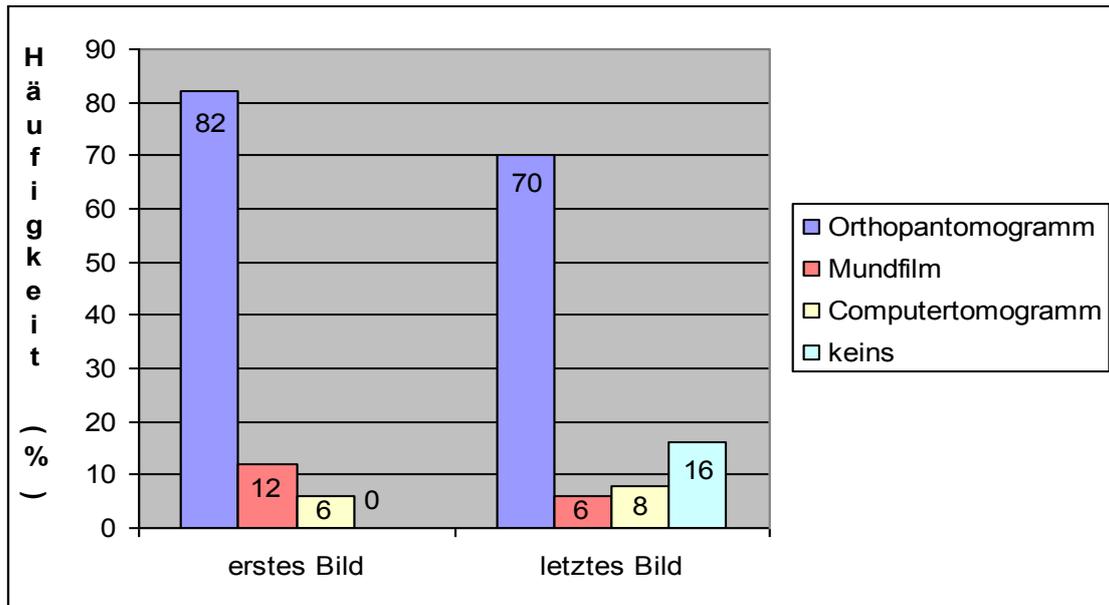
## 5.6 Diagnostik der BRONJ

### 5.6.1 Radiologische Diagnostik

Es wurde im Patientenkollektiv jeweils das erste Bild nach Diagnose BRONJ sowie das im Beobachtungszeitraum zuletzt aufgenommene, posttherapeutische Bild ausgewertet.

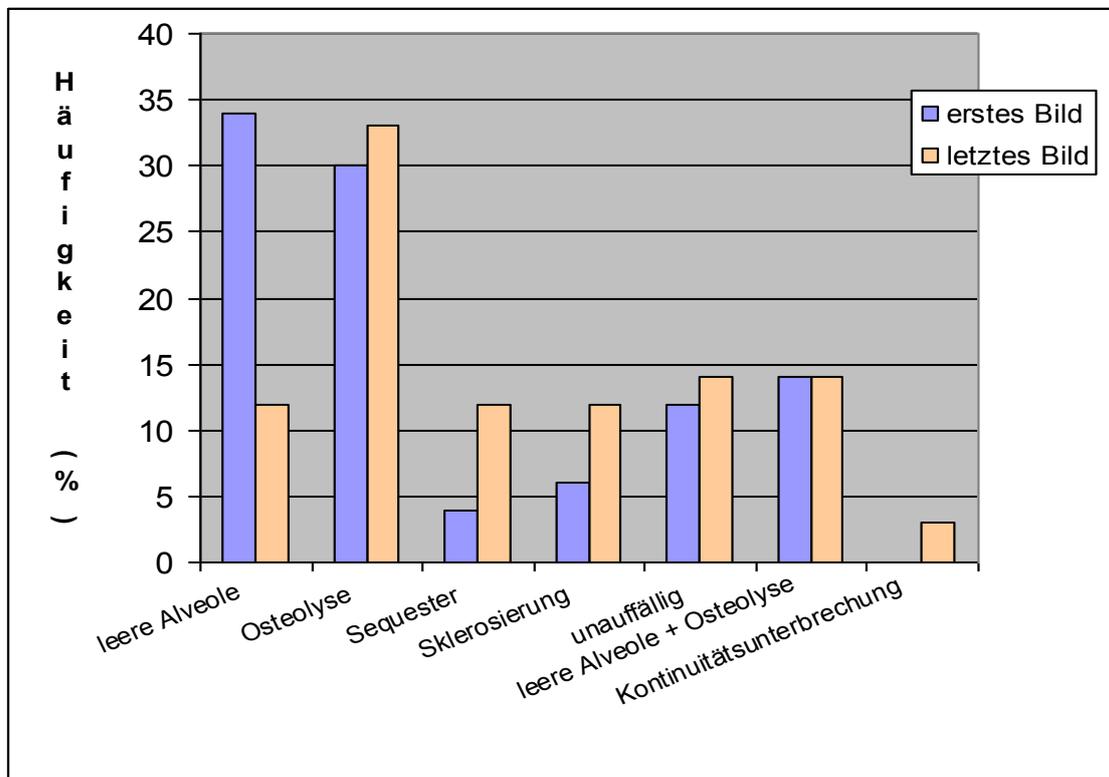
Die Wahl des bildgebenden Verfahrens für das jeweils erste und letzte diagnostische Bild im Gesamtkollektiv ist in Abbildung 27 dargestellt.

Abbildung 27: Wahl des bildgebenden Verfahrens für das erste und letzte diagnostische Bild



Die Ergebnisse der diagnostischen Auswertung des jeweils ersten und letzten Bildes sind in Abbildung 28 dargestellt.

Abbildung 28: Diagnostische Auswertungen des ersten und letzten Bildes



Im Vergleich des ersten und des letzten Bildes ergab sich bei 30% (n=15) ein röntgenologischer Progress der Kiefernekrose im Sinne einer progredienten Osteolyse, bei 20% (n=10) wurde eine zunehmende Sklerosierung festgestellt und bei 34% (n=17) war der Röntgenbefund unverändert: Bei 16% (n=8) war kein zweites Bild vorhanden und somit keine Auswertung möglich.

Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen dem ersten und letzten Bild betrug  $18,4 \pm 14,7$  Monate (range 6 - 46 Monate).

### 5.6.2 Histologische Diagnostik

Im Gesamtkollektiv wurde bei 34 Patienten (74%) eine histologische Untersuchung des nekrotischen Knochens durchgeführt. Die histologischen Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Gemäß den Einschlusskriterien der AAOMS erfolgte bei keinem der Patienten ein histologischer Tumor- bzw. Metastasennachweis.

Tabelle 15: Histologische Ergebnisse (Häufigkeitsangaben von Mehrfachnennungen bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=50))

Histologisches Ergebnis (n=37)	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Malignität	0	0
nekrotischer Knochen	31	83,8
Chronisch granulierende (unspezifische) Entzündung	34	91,9
eitrige, bakterielle Entzündung/ Bakterienrasen	24	64,9
eitrige Osteomyelitis	19	51,4
lamellärer Knochen mit fehlenden Osteozytenkernen/ kalzifiziertes amorphes Material	13	35,1
Markraumfibrose	9	24,3
lymphoplasmazelluläres Infiltrat	18	48,6
Fibrosierung /Vernarbung (bezogen auf Weichgewebe)	14	37,8
Reaktive/herdförmige Knochenbildung	5	13,5

### 5.6.3 Mikrobiologische Diagnostik

Im Gesamtkollektiv wurde bei 19 Patienten (38%) eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt. Die mikrobiologischen Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Mikrobiologische Ergebnisse (Häufigkeitsangaben von Mehrfachnennungen bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=50))

<b>Bakterienspecies / Mikrobiologisches Ergebnis (n=19)</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
vergrünende Streptokokken (z.B. Streptococcus mitis/oralis, Streptococcus constellatus, Strep.pneumoniae)	19	100
Prevotella intermedia/nigrescens	9	47,4
andere gram positive Anaerobier (z.B. Gemella morbillorum/Familie "Staphylococcaceae", Propionibacterium acnes, Corynebacterium Species)	6	31,6
Neisseria subflava	6	31,6
andere Prevotellaspecies (P. buccae , oralis, corporis,denticola, oulorum,loescheii)	5	26,3
Staphylococcus epidermis	5	26,3
Lactobacillus species	5	26,3
andere gram negative Anaerobier (z.B. Veillonella species, Escherichia hermanii, Bacteroides fragilis)	5	26,3
Prevotella melaninogenica	4	21,1
Klebsiella pneumoniae	4	21,1
Haemophilus parainfluenzae und influenzae	3	15,8
andere Neisseria species (z.B. Acinetobacter baumannii)	3	15,8
Fusobakterien Spezies	3	15,8
Aktinomyceten	3	15,8
β-hämolysierende Streptokokken	2	10,5
Peptostreptococcus Species	2	10,5
Enterococcus faecalis	2	10,5
Stomatococcus mucilaginosus	2	10,5
Candida albicans	2	10,5
Staphylococcus aureus	1	5,3
Spirochäten (z.B Borrelia)	1	5,3

## 5.7 Therapie der BRONJ

### 5.7.1 Konservative Therapie

Im Gesamtkollektiv wurde bei 49 Patienten eine konservative Therapie der BRONJ durchgeführt. Davon fand bei elf Patienten (22,4%) eine rein konservative Therapie (ohne Operation) statt und bei den verbliebenen 38 Patienten dieser Gruppe fand zu einem anderen Zeitpunkt zusätzlich eine operative Therapie statt.

Neben einer Antibiotika- oder Spültherapie wurden Sequestrotomien ohne plastische Deckung zur konservativen Therapie gezählt. 22 Patienten (44,9%) erhielten eine bzw. mehrere Sequestrotomien ohne plastische Deckung.

Im Durchschnitt erhielt ein Patient  $0,7 \pm 1,1$  Sequestrotomien (1-5 Sequestrotomien).

43 Patienten (87,8%) erhielten ein Antibiotikum (AB). Die antibiotische Therapie wurde nur im Rahmen der konservativen Therapie ausgewertet, wenn sie alleinig (nicht peri- oder postoperativ) verabreicht wurde.

Innerhalb der Gruppe mit antibiotischer Therapie wurde bei neun Patienten (20,9%) das AB intravenös appliziert, bei 34 Patienten (79,1%) wurde es oral verabreicht. Die verabreichten Präparate zeigt Abbildung 29.

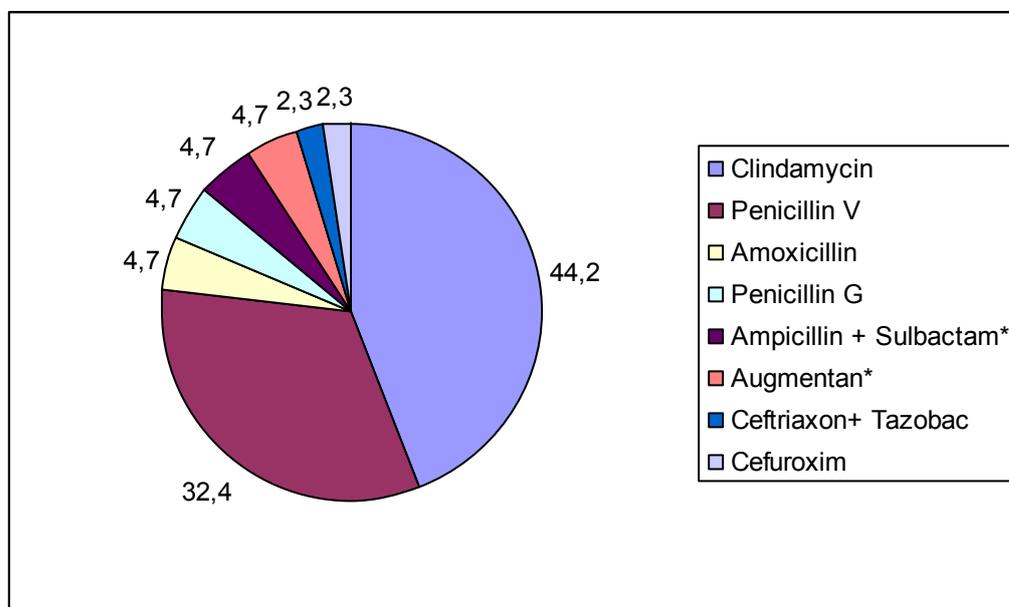
Abbildung 29: prozentualer Anteil verabreichter AB-Präparate

\* Augmentan:

Amoxicillin+ Clavulansäure

Unacid:

Ampicillin + Sulbactam

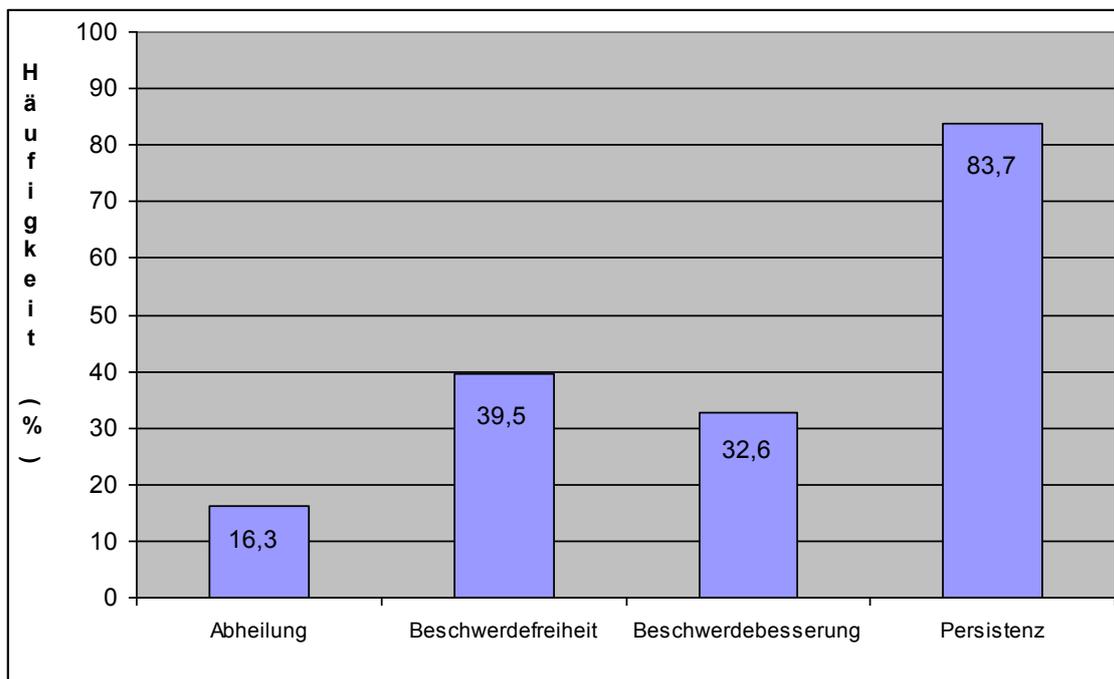


Die durchschnittliche AB-Einnahmedauer betrug  $14 \pm 6,8$  Tage (range 8-46 Tage).

Abbildung 30 zeigt die Häufigkeit der Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien 10-14 Tage nach antibiotischer Therapie. Das Kriterium Abheilung ist im Sinne einer geschlossenen Schleimhautdecke zu verstehen, Persistenz ist als offene Schleimhautdecke definiert.

Immerhin 16,3% (n=7) erfuhren eine Abheilung nach antibiotischer Therapie, bei 32,6% (n=14) trat zumindest eine Besserung der Beschwerden und bei 39,5% (n=17) sogar Beschwerdefreiheit ein.

Abbildung 30: Anzahl der Patienten mit entsprechenden Erfolgs bzw. Misserfolgskriterien 10-14 Tage postantibiotisch  
(Mehrfachnennungen; Basis der Prozentuierung bezieht sich auf das Kollektiv mit AB-Therapie)



Weiterhin wurde untersucht, in welcher Kombination die Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien Abheilung, Beschwerdefreiheit und Beschwerdeverbesserung auftraten (Tabelle 17).

Tabelle 17: Kombinationen der Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien der AB- Therapie

	Beschwerdefreiheit	Beschwerdebesserung	Gesamt
Abheilung im Sinne einer geschlossenen Schleimhaudecke	ja	ja	
ja	6	1	<b>7</b>
nein	11	13	<b>24</b>
<b>Gesamt</b>	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>31</b>

Es fällt auf, dass mit einer Abheilung (n=7) der BRONJ zeitgleich fast immer auch Beschwerdefreiheit eintrat (n=6), zumindest aber Beschwerdeverbesserung (n=1). Bei zwölf Patienten trat weder Abheilung noch Beschwerdefreiheit oder Beschwerdeverbesserung in Kombination auf, hier bestand eine Persistenz der BRONJ.

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der Analyse auf Abhängigkeit zwischen der intravenösen und der oralen AB-Therapie. Bei den Kriterien Abheilung und

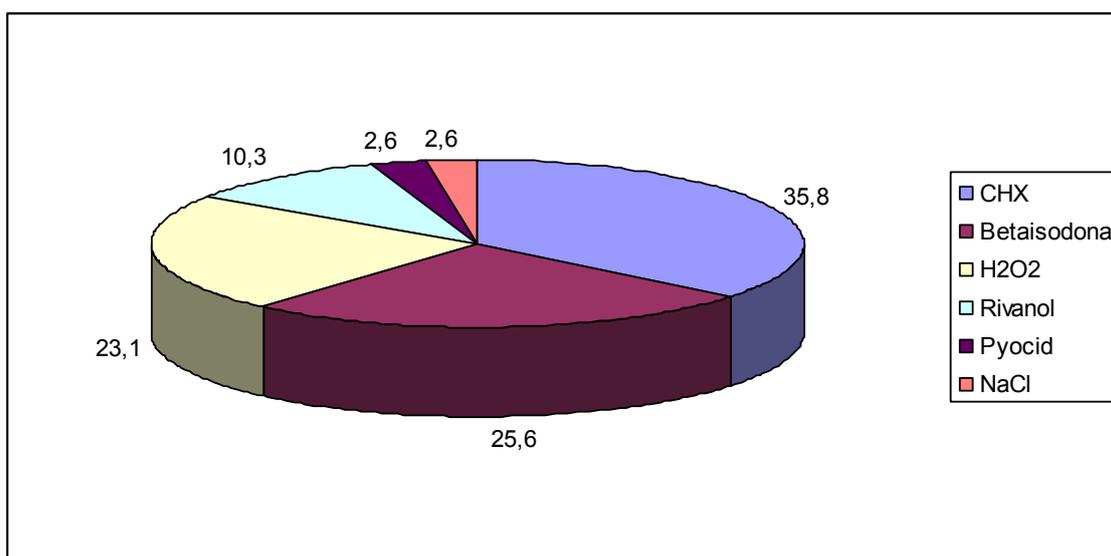
Beschwerdefreiheit konnte die Gruppe mit oraler AB-Therapie etwas bessere Ergebnisse vorweisen, wobei keine Abhängigkeiten festgestellt wurden. Ein signifikanter Unterschied konnte beim Kriterium Beschwerdebesserung nachgewiesen werden ( $p=0,04$ ). Hier wies die Gruppe mit i.v. AB-Therapie 43,2% mehr Patienten mit Linderung der Beschwerden auf.

Tabelle 18: Analyse auf Abhängigkeit zwischen i.v. und oralen AB- Therapieergebnissen (\* % innerhalb von AB- Applikation)

	Gesamt (n)	AB Applikation				Exakter Test nach Fisher	
		intravenös		oral			
		Anzahl (n)	Häufigkeit* (%)	Anzahl (n)	Häufigkeit* (%)		
Abheilung	43	Ja	1	11,1	6	17,6	p>0,999
		Nein	8	88,9	28	82,4	
Beschwerdefreiheit	43	Ja	3	33,3	14	41,2	p=0,281
		Nein	6	66,7	20	58,8	
Beschwerdebesserung	43	Ja	6	66,7	8	23,5	p=0,04
		Nein	3	33,3	26	76,5	

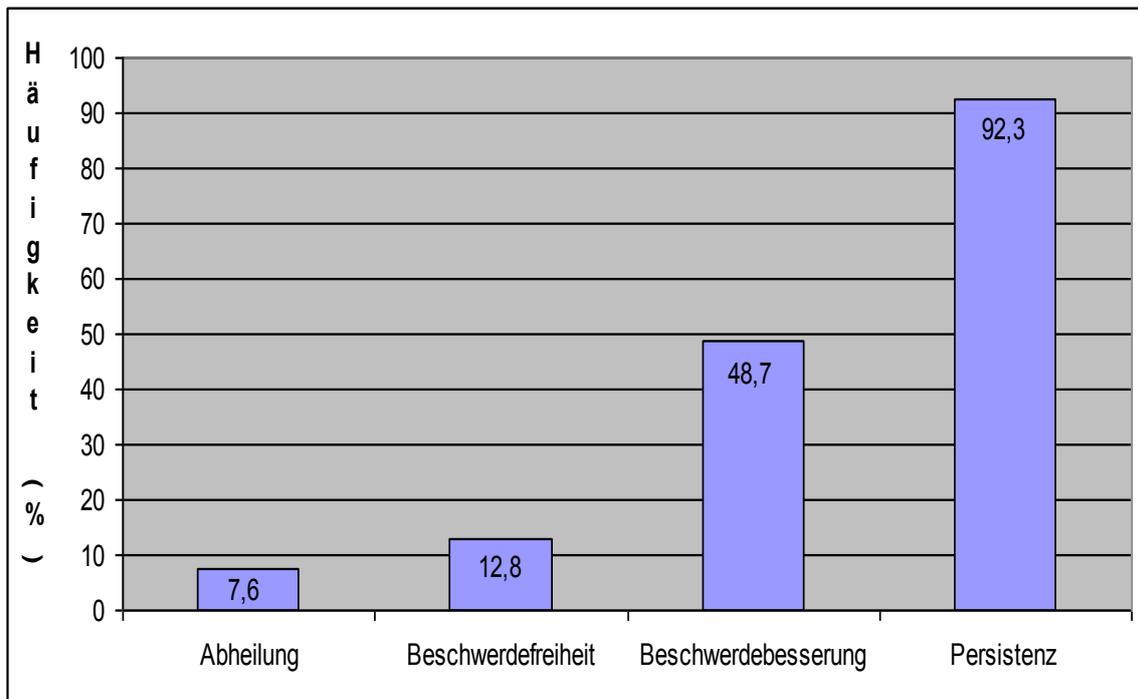
39 Patienten (79,6%) aus der Gruppe mit konservativer Therapie (n=49) erhielten eine Spültherapie (Definition: kein Antibiotikum und über mindestens zwei Monate). Die durchschnittliche Dauer der Spültherapie betrug  $13,1 \pm 6,9$  Wochen (range 8-44 Wochen) mit einem Median von zehn Wochen. Die verabreichten Präparate werden in Abbildung 31 dargestellt.

Abbildung 31: prozentualer Anteil verabreichter Spülpräparate



Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien der Spültherapie werden in Abbildung 32 dargestellt. Trotz des hohen Anteils an Persistenz der BRONJ von 92,3% (n=36) stellte sich in 48,7% (n=19) zumindest eine Besserung der Beschwerden ein, in 12,8% (n=5) bestand immerhin Beschwerdefreiheit.

Abbildung 32: Erfolgs-bzw.Misserfolgskriterien nach alleiniger Spültherapie (Mehrfachnennungen; Basis der Prozentuierung bezieht sich auf das Kollektiv mit Spültherapie)



### 5.7.2 Operative Therapie

78% der Patienten (n=39) des Gesamtkollektives erhielten eine oder mehrere Operationen im Sinne einer modellierenden Osteotomie/Sequestrotomie mit plastischer Deckung im Bereich der BRONJ.

Tabelle 19 zeigt Ergebnisse der Kriterien für den Erfolg bzw. Misserfolg nach erster OP nach drei bis vier Wochen sowie zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt vor nächster OP.

Die mittlere Dauer seit erster OP bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. dem Zeitpunkt vor darauffolgender OP betrug  $14,2 \pm 12,4$  Monate (range 3-45 Monate).

Tabelle 19: Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien nach erster OP

(\*Mehrfachnennungen; Basis der Prozentuierung bezieht sich auf das Kollektiv mit OP)

<b>Therapieergebnisse nach erster OP (n=39)</b>				
	Erfolg / Misserfolg nach 3-4 Wochen		Erfolg / Misserfolg zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt vor nächster OP	
	<b>Ja</b>		<b>Ja</b>	
	Anzahl (n)	Häufigkeit (%) <sup>*</sup>	Anzahl (n)	Häufigkeit (%) <sup>*</sup>
Abheilung	16	41	7	17,9
Beschwerdefreiheit	12	30,8	13	33,3
Beschwerdebesserung	10	25,6	3	7,7
Persistenz	21	53,8	29	74,4
Zunahme der ON	3	7,7	9	23,1

Nach drei bis vier Wochen nach OP stellten sich zunächst die Kriterien Persistenz bei 21 Patienten (53,8%) und Abheilung bei 16 Patienten (41%) am häufigsten ein. Während das Kriterium Beschwerdefreiheit zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt vor nächster OP fast stabil blieb und sogar von zwölf (30,8%) auf dreizehn Patienten (33,3%) anstieg, veränderten sich die weiteren Therapieergebnisse zugunsten der Osteonekrose:

Die Zahl der Persistenzen stieg auf 29 an (74,4%), die der Abheilungen sank auf sieben Patienten (17,9%), die der Beschwerdebesserungen sank von zehn (25,6%) auf drei Patienten (7,7%) und die der Zunahmen der ON stieg von drei (7,7%) auf neun Patienten an (23,1%).

Die Kombinationen des Auftretens der Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien nach erster OP sind aus Tabelle 20 zu entnehmen.

Im Kollektiv mit Kriterium Abheilung drei bis vier Wochen nach OP (n=16) trat bei 50% (acht Patienten) gleichzeitig Beschwerdefreiheit und bei 25% (vier Patienten) zumindest eine Beschwerdebesserung ein. Bei 18,8% der Patienten (drei Patienten) trat Abheilung solitär auf.

Im Kollektiv mit Kriterium Persistenz drei bis vier Wochen nach OP (n=21) trat bei 42,9% (neun Patienten) eine alleinige Persistenz ohne Beschwerdefreiheit

oder -besserung auf. Bei 28,6% (sechs Patienten) trat gleichzeitig trotz Persistenz eine Besserung der Beschwerden ein, bei 14,3% (drei Patienten) gleichzeitig Beschwerdefreiheit; bei 9,5 % (zwei Patienten) zusätzlich eine Zunahme der BRONJ mit Beschwerdefreiheit.

Tabelle 20: Kombiniertes Auftreten der Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien nach erster OP

\* bei zwei Patienten waren die Kriterien unbekannt

\*\* bei drei Patienten waren die Kriterien unbekannt (davon bei einem Patienten, da dieser unmittelbar verstarb)

<b>Kombiniertes Auftreten der Erfolgs-bzw. Misserfolgskriterien nach erster OP</b>				
	nach 3-4 Wochen*		zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt vor nächster OP**	
	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Abheilung + Beschwerdefreiheit	8	50	5	71,4
Abheilung + Beschwerdebesserung	4	25	1	14,3
Abheilung allein	3	18,7	1	14,3
Abheilung + unbekannt	1	6,3	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>16</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>
Persistenz allein	9	42,8	14	48,3
Persistenz + Beschwerdebesserung	6	28,6	1	3,4
Persistenz + Beschwerdefreiheit	3	14,3	6	20,7
Persistenz + Zunahme + Beschwerdefreiheit	2	9,5	2	6,9
Persistenz + Zunahme + Beschwerdebesserung	-	-	1	3,4
Persistenz + Zunahme	1	4,8	5	17,3
<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>100</b>	<b>29</b>	<b>100</b>

Nach erfolgter erster modellierender Osteotomie/Sequestrotomie mit plastischer Deckung (n=39) erhielten 20 Patienten durchschnittlich  $0,91 \pm 1,13$  weitere Operationen (range 0-5 Operationen) im Gebiet der Osteonekrose.

Die jeweils letzte Operation und ihre Ergebnisse wurden analog zur ersten Operation ausgewertet (Tabelle 21). Die mittlere Dauer nach letzter OP bis zum letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt betrug  $17,2 \pm 13,8$  Monate (range 1-44 Monate) mit einem Median von 14,5 Monaten.

Tabelle 21: Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien nach letzter OP

(\*Mehrfachnennungen; Basis der Prozentuierung bezieht sich auf das Kollektiv mit OP)

<b>Therapieergebnisse nach letzter OP (n=20)</b>				
	Erfolg / Misserfolg nach 3-4 Wochen		Erfolg / Misserfolg zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt vor nächster OP	
	<b>Ja</b>		<b>Ja</b>	
	Anzahl (n)	Häufigkeit (%) <sup>*</sup>	Anzahl (n)	Häufigkeit (%) <sup>*</sup>
Abheilung	10	50	6	30
Beschwerdefreiheit	6	30	6	30
Beschwerdebesserung	5	25	3	15
Persistenz	9	45	12	60
Zunahme der ON	3	15	4	20

Die Kombinationen des Auftretens der Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien nach letzter OP sind aus Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22: Kombiniertes Auftreten der Erfolgs- bzw. Misserfolgskriterien nach letzter OP

\* bei einem Patienten waren alle Kriterien unbekannt, da dieser unmittelbar verstarben

\*\* bei zwei Patienten waren alle Kriterien unbekannt, da diese unmittelbar verstarben

<b>Kombiniertes Auftreten der Erfolgs-bzw. Misserfolgskriterien nach letzter OP</b>				
	nach 3-4 Wochen <sup>*</sup>		zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. zum Zeitpunkt vor nächster OP <sup>**</sup>	
	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Abheilung + Beschwerdefreiheit	6	60	5	83,3
Abheilung+ Beschwerdebesserung	3	30	1	16,7
Abheilung allein	1	10	-	-
<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
Persistenz allein	4	44,5	7	58,3
Persistenz + Beschwerdebesserung	2	22,2	-	-
Persistenz + Beschwerdefreiheit	-	-	1	8,3
Persistenz + Zunahme + Beschwerdebesserung	-	-	2	16,7
Persistenz + Zunahme	3	33,3	2	16,7
<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

### 5.7.2.1 Statistische Analysen zu den operativen Therapieergebnissen

Es sei angemerkt, dass im Folgenden unterschiedliche Gesamtzahlen der Patienten oder Variablen aus unbekanntem Wert resultieren. Für die folgenden Berechnungen wurden die Therapieergebnisse nach erster OP zum zweiten Untersuchungszeitpunkt gewählt.

Die Analysen auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und der BP-Einnahmedauer zeigt

Tabelle 23. Obwohl keine signifikanten Abhängigkeiten nachgewiesen werden konnten (zweiseitiger exakter Test nach Fisher) zeigte sich, dass Patienten mit kürzerer BP-Einnahmedauer in allen vier Kriterien bessere Therapieergebnisse aufwiesen.

Tabelle 23: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und der Dauer der BP-Therapie; (\* % innerhalb von Dauer BP-Therapie)

	Gesamt (n)		Dauer BP-Therapie				Exakter Test nach Fisher
			< 24 Monate		>24 Monate		
			An- zahl (n)	Häufigkeit* (%)	An- zahl (n)	Häufigkeit* (%)	
Abheilung	36	Ja	6	24	1	9,1	p=0,4
		Nein	19	76	10	90,9	
Beschwerde- freiheit	36	Ja	10	40	3	27,3	p=0,257
		Nein	15	60	8	72,7	
Beschwerde- besserung	38	Ja	3	11,1	-	-	p=0,542
		Nein	24	88,9	11	100	
Zunahme der ON	36	Ja	5	20	4	36,4	p=0,409
		Nein	20	80	7	63,6	

Tabelle 24 stellt die Ergebnisse der Abhängigkeitsanalyse zwischen den Therapieergebnissen und dem Absetzen des BP vor OP dar. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, jedoch wies die Gruppe der Patienten mit abgesetztem BP in allen vier Therapieergebniskriterien bessere Werte auf. Dies zeigte sich am deutlichsten beim Kriterium Beschwerdefreiheit und an zweiter Stelle bei Abheilung.

Tabelle 24: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und Absetzen des BP; (\* % innerhalb von BP abgesetzt ja/nein)

	Gesamt (n)		BP abgesetzt				Exakter Test nach Fisher
			JA		NEIN		
			An- zahl (n)	Häufigkeit (%)*	An- zahl (n)	Häufigkeit (%)*	
Abheilung	36	Ja	2	33,3	5	16,7	p=0,573
		Nein	4	66,7	25	83,3	
Beschwerde- freiheit	36	Ja	4	66,7	9	30	p=0,161
		Nein	2	33,3	21	70	
Beschwerde- besserung	38	Ja	1	16,7	2	6,3	p=0,412
		Nein	5	83,3	30	93,8	
Zunahme der ON	36	Ja	1	16,7	8	26,7	p=0,627
		Nein	5	83,3	22	73,3	

Weiterhin wurden innerhalb der Gruppe der Patienten mit abgesetzten BP (n=6) die Unterschiede bezüglich der Therapieergebnisse, dem Zeitintervall des Absetzens sowie dem entsprechenden BP-Präparat analysiert (Tabelle 25).

Die zwei Patienten mit Abheilung sind jene, die das BP am längsten abgesetzt hatten. Die Anzahl der Infusionen lag durchschnittlich um 6,7 Infusionen unter dem Schnitt des Gesamtkollektivs (24,2 Infusionen), das BP wurde im Schnitt seit 14,9 Monaten abgesetzt. Beide Patienten benötigten keine weitere OP mehr.

Alle anderen Patienten litten zwar weiterhin unter Persistenz der ON, konnten aber immerhin zum Teil eine Verbesserung der Symptomatik erreichen.

Patienten mit Beschwerdefreiheit erhielten im Schnitt 5,4 Infusionen weniger als das Gesamtkollektiv und hatten das BP durchschnittlich seit 10,45 Monaten abgesetzt. Die zwei Patienten mit einer Zunahme der Osteonekrose erhielten dagegen mit einer durchschnittlichen Anzahl von 36,5 Infusionen im Mittel 12,3 Infusionen mehr als das Gesamtkollektiv, wobei davon ein Patient zuvor noch über 24 Monate Clodronat oral einnahm. Immerhin konnten die Patienten nach Absetzen des BP trotz Zunahme der ON zumindest Beschwerdebesserung bzw. Beschwerdefreiheit aufweisen. Außer Patient Nr.13 benötigte keiner aus der Gruppe der abgesetzten BP eine weitere OP.

Tabelle 25: Analyse der Gruppe der Patienten mit abgesetztem BP

Pat.-Nr.	BP	Anzahl Infusionen bis Absetzen (n)	Dauer seit Absetzen vor OP [Monate]	Abheilung	Beschwerdefreiheit	Beschwerdebesserung	Zunahme der ON
6	Zol	18	20	JA	JA	-	-
9	Zol	15	7,7	-	JA	-	-
13	Clo / Pam	Clo 24 Monate oral / Pam 25 Infusionen	4,4	-	JA	-	JA
15	Zol	48	1,8	-	-	JA	JA
25	Zol	17	9,7	JA	JA	-	-
42	Zol	15	4,4	-	-	-	-

Ergebnisse der Abhängigkeitsanalyse zwischen i.v. und oraler BP-Therapie werden in Tabelle 26 dargestellt. Patienten, welche ein orales BP verordnet bekommen hatten, wiesen generell bessere Therapieergebnisse als Patienten mit i.v. BP auf, wobei beim Kriterium Beschwerdefreiheit ein signifikanter Unterschied ( $p=0,04$ ) und bei Abheilung eine Tendenz zur Signifikanz ( $p=0,09$ ) zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte.

Tabelle 26: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und BP- Applikation; (\* % innerhalb von BP Applikation)

	Gesamt (n)		BP Applikation				Exakter Test nach Fisher
			intravenös		oral		
			Anzahl (n)	Häufigkeit (%) <sup>*</sup>	Anzahl (n)	Häufigkeit (%) <sup>*</sup>	
Abheilung	36	Ja	5	15,2	2	66,7	p=0,09
		Nein	28	84,8	1	33,3	
Beschwerdefreiheit	36	Ja	10	30,3	3	100	p=0,04
		Nein	23	69,7	-	-	
Beschwerdebesserung	38	Ja	3	9,1	-	-	p>0,999
		Nein	30	90,9	3	100	
Zunahme der ON	36	Ja	9	27,3	-	-	p=0,558
		Nein	24	72,7	3	100	

Tabelle 27 zeigt die Abhängigkeitsprüfungen zwischen der Mundhygiene der Patienten und den Therapieergebnissen. Patienten mit guter Mundhygiene hatten durchschnittlich um 12,9% bessere Ergebnisse in den vier Kriterien der Therapieergebnisse als die Gruppen mit mäßiger und ungenügender Mundhygiene.

Die Gruppe der Patienten mit mäßiger Mundhygiene wiesen durchschnittlich um 7,6% bessere Werte auf als die Gruppe mit ungenügender Mundhygiene.

Tabelle 27: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und der Mundhygiene; (\* % innerhalb von Mundhygiene)

	Gesamt (n)		Mundhygiene						Exakter Test nach Fisher
			gut		mäßig		unge- nügend		
			(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*	
Abheilung	36	Ja	4	28,6	2	15,4	1	11,1	p=0,476
		Nein	10	71,4	11	84,6	8	88,9	
Beschwerde- freiheit	36	Ja	7	50	4	30,8	2	22,2	p=0,353
		Nein	7	50	9	69,2	7	77,8	
Beschwerde- besserung	38	Ja	2	13,3	1	7,1	1	100	p=0,152
		Nein	13	86,7	13	92,9	9	100	
Zunahme der ON	36	Ja	3	21,4	3	23,1	3	33,3	p=0,791
		Nein	11	78,6	10	76,9	6	66,7	

Patienten mit PA marginalis als orale Vorerkrankung wurden ebenfalls auf Abhängigkeit mit den Therapieergebnissen untersucht (Tabelle 28). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne PA marginalis festgestellt werden.

Einzig im Punkt Beschwerdebesserung wies die Gruppe ohne PA marginalis um 10,5% bessere Werte auf, wobei hier ausdrücklich auf die geringe Gesamtzahl von zwei Patienten mit Beschwerdebesserung hingewiesen werden muss.

Tabelle 28: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und PA marginalis; (\* % innerhalb von PA marginalis)

	Gesamt (n)		PA marginalis				Exakter Test nach Fisher
			JA		NEIN		
			Anzahl (n)	Häufigkeit (%)*	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)*	
Abheilung	33	Ja	4	15,4	1	14,3	p>0,999
		Nein	22	84,6	6	85,7	
Beschwerdefreiheit	33	Ja	10	38,5	2	28,6	p>0,999
		Nein	16	61,5	5	71,4	
Beschwerdebesserung	33	Ja	1	3,8	1	14,3	p>0,999
		Nein	25	96,2	6	85,7	
Zunahme der ON	33	Ja	7	26,9	2	28,6	p>0,999
		Nein	19	73,1	5	71,4	

Analog zur Tabelle 28 wurden Patienten mit PA apicalis als orale Vorerkrankung auf Abhängigkeit mit den Therapieergebnissen untersucht (Tabelle 29). Beim Kriterium Beschwerdefreiheit wiesen Patienten ohne PA apicalis signifikant bessere Werte ( $p=0,03$ ) auf als Patienten mit PA apicalis. Bei Abheilung wies diese Gruppe um 10,7% bessere Werte auf, wobei jedoch keine Signifikanzen festgestellt wurden. In den verbleibenden Kriterien wurden nur geringfügige Unterschiede zwischen beiden Gruppen festgestellt.

Tabelle 29: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und PA apicalis; (\* % innerhalb von PA apicalis)

	Gesamt (n)		PA apicalis				Exakter Test nach Fisher
			JA		NEIN		
			Anzahl (n)	Häufigkeit (%)*	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)*	
Abheilung	34	Ja	2	14,3	5	25	p=0,672
		Nein	12	85,7	15	75	
Beschwerdefreiheit	34	Ja	2	14,3	11	55	p=0,03
		Nein	12	85,7	9	45	
Beschwerdebesserung	36	Ja	1	6,7	1	4,8	p>0,999
		Nein	14	93,3	20	95,2	
Zunahme der ON	34	Ja	3	21,4	5	25	p>0,999
		Nein	11	78,6	15	75	

Die Hypothese, dass eine vor Beginn der BP-Therapie günstigere orale Ausgangssituation einen positiven Einfluss auf die Genesung der BRONJ haben könnte, wurde mittels Testung auf Abhängigkeit zwischen DMFT-Index und den Therapieergebnissen überprüft (Tabelle 30). Mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Innerhalb der vier Therapieergebniskriterien unterschieden sich die DMFT-Indices im Mittel nur um maximal 1,7 zwischen den Angaben JA/NEIN.

Tabelle 30: Testung auf Abhängigkeit zwischen DMFT-Index und den Therapieergebnissen

		Anzahl (n)	DMFT				T-Test für unabhängige Stichproben
			MW	STD	range	Median	
Abheilung	Ja	7	21,4	3,8	17-28	20	p=0,325
	Nein	29	19,7	4,1	13-28	20	
Beschwerde- freiheit	Ja	13	20,4	3,9	13-28	20	p=0,720
	Nein	23	19,9	4,2	14-28	19	
Beschwerde- besserung	Ja	3	21	4,6	12-28	20	p=0,648
	Nein	35	19,8	4,2	12-28	20	
Zunahme der ON	Ja	9	19,3	4,7	14-26	19	p=0,544
	Nein	27	20,3	3,9	13-28	20	

Die Hypothese, dass Patienten mit spontaner BRONJ-Entstehung, bzw. einer Prothesendruckstelle, als potentiellen auslösenden Faktor bessere Ausheilungschancen haben, wurde in der Gegenüberstellung der potentiell auslösenden ON-Faktoren mit den Therapieergebnissen untersucht (Tabelle 31).

In der Gruppe mit „post extractionem“ als Trigger wiesen die Patienten in allen vier Kriterien durchschnittlich um 28,4% schlechtere Werte auf als Patienten mit Entstehungsgrund „Prothesendruckstelle bzw. spontan“.

Zwischen den verschiedenen auslösenden Faktoren konnte beim Kriterium „Zunahme der ON“ eine Tendenz zur Signifikanz nachgewiesen werden (p=0,099), bei den restlichen Kriterien wurde keine Abhängigkeit festgestellt.

Tabelle 31: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und potentiellm BRONJ - Entstehungsgrund; (\* innerhalb von Entstehungsgrund)

	Gesamt (n)		potentieller Entstehungsgrund						Exakter Test nach Fisher
			post extractionem		Prothesendruckstelle bzw. spontan		Prothesendruckstelle / post extractionem		
			(n)	(%)*	(n)	(%)*	(n)	(%)*	
Abheilung	36	Ja	5	19,2	2	33,3	-	-	p=0,426
		Nein	21	80,8	4	66,7	4	100	
Beschwerdefreiheit	36	Ja	7	26,9	4	66,7	2	50	p=0,156
		Nein	19	73,1	2	33,3	2	50	
Beschwerdebesserung	38	Ja	1	3,7	2	28,6	-	-	p=0,515
		Nein	26	96,3	5	71,4	4	100	
Zunahme der ON	36	Ja	9	34,6	-	-	-	-	p=0,099
		Nein	17	65,4	6	100	4	100	

Die in Kapitel 5.6.1 aufgezeigte Gruppe der Patienten mit Progress zwischen erster und letzter diagnostischer Röntgenaufnahme wurde auf Abhängigkeit mit den Therapieergebnissen geprüft (Tabelle 32).

Einschlusskriterium zur Deckungsgleichheit der Zeitintervalle war die Datierung des zweiten Röntgenbildes nach OP-Datum.

Die Patientengruppe ohne röntgenologischen Progress wies durchschnittlich für alle vier Therapiekriterien um 22,3% bessere Ergebnisse auf als die Gruppe mit Progress.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen wurde bei Zunahmen der ON festgestellt ( $p=0,013$ ). Tendenz zur Signifikanz zwischen den Gruppen zeigte sich bei Abheilung ( $p=0,062$ ).

Tabelle 32: Analyse auf Abhängigkeit zwischen den Therapieergebnissen und röntgenologischem Progress der ON; (\* innerhalb von Progress)

	Gesamt (n)		röntgenologischer Progress				Exakter Test nach Fisher
			JA		NEIN		
			An- zahl (n)	Häufigkeit (%)*	An- zahl (n)	Häufigkeit (%)*	
Abheilung	34	Ja	1	2,9	6	28,6	p=0,062
		Nein	13	100	15	71,4	
Beschwerde- freiheit	34	Ja	3	23,1	8	38,1	p=0,465
		Nein	10	76,9	13	61,9	
Beschwerde- besserung	35	Ja	1	7,7	2	9,1	p>0,999
		Nein	12	92,3	20	90,9	
Zunahme der ON	34	Ja	7	53,8	2	9,5	p=0,013
		Nein	6	46,2	19	90,5	

## 6 Diskussion

Bei der Durchführung dieser Studie und der nachfolgenden Auswertung der Daten zeigten sich gewisse Schwachpunkte, die es gilt in weiteren Studien zu berücksichtigen und, wenn möglich, zu eliminieren.

Unser Patientengut bestand aus einer sehr heterogenen Gruppe, resultierend aus verschiedensten Grunderkrankungen, unterschiedlichen Komorbiditäten und BP-Therapieschemata. Dies führte bei Gruppenbildungen im Rahmen statistischer Tests zum Teil zu sehr kleinen Einheiten, so dass manche Punkte entweder nur deskriptiv auszuwerten waren oder diskrete Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen möglicherweise unentdeckt blieben.

Gerade auch Interpretationen, beispielweise zur Überlebenszeit, sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden, da es aufgrund kleiner Fallzahlen nicht immer möglich ist, valide Aussagen zu treffen.

Vorteil des retrospektiven Designs unserer Studie war, dass aufgrund dessen, dass die BRONJ eine seltene Nebenwirkung der BP darstellt, es oftmals schwierig ist (vor allem in prospektiven Studien), ausreichend große Studiengruppen zu rekrutieren. Im Vergleich zu vorausgegangenen Arbeiten handelt es sich bei 50 gut dokumentierten Patientenfällen mit dieser relativ seltenen, aber schweren medikamentös bedingten Komplikation dennoch um ein repräsentatives und aussagekräftiges Kollektiv. Die gesonderte Untersuchung der Erst- und Zweitmanifestation der ON ist in anderen Studien in dieser Weise nicht zu finden, ebenso wie die Miteinbeziehung des erst seit 2009 eingeführten Stadium 0. Weiterhin galt es, trotz des retrospektiven Charakters der Studie, stets objektiv und unvoreingenommen zu sein, subjektive Kommentare in Karteikarteneinträgen herauszufiltern und von den tatsächlichen Fakten zu trennen. Nachfolgende Forschungen, insbesondere prospektive Studien mit Kontrollgruppen, sind von Nöten, um der Kausalität zwischen der BP-Medikation und der BRONJ weiter auf den Grund zu gehen und um noch mehr Einblicke in die komplexen pathogenetischen Mechanismen zu erhalten, so dass die bisherigen in Literatur zu findenden Erklärungsansätze ihren hypothetischen Charakter verlieren und das Krankheitsbild besser verstanden werden kann.

## 6.1 Diskussion der Patientencharakteristika

### 6.1.1 Geschlecht, Alter, Grunderkrankung

Bezüglich des Geschlechts ging unsere Verteilung von 35 weiblichen und 15 männlichen Patienten in etwa einher mit der Quote 3:2 zugunsten der Frauen bei Woo et al.<sup>[229]</sup>.

In dieser Studie lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der BRONJ bei 66,6 Jahren, was einhergeht mit den durchschnittlichen Altersangaben anderer Studien: über 50 Jahre bei Thakkar et al.<sup>[213]</sup> und Hansen et al.<sup>[86]</sup>. Viele weitere Studien berichten von fortgeschrittenem Alter der Patienten mit BRONJ<sup>[18,22,49,59,97,103,237]</sup>.

Das eher fortgeschrittene Alter, in dem sich die BRONJ manifestiert, resultiert aus den Hauptindikationen zur BP-Therapie: maligne Grunderkrankungen mit Knochenbeteiligung und/oder Osteoporose mit entsprechendem Erkrankungsgipfel. In den meisten bisherigen Studien wurde keine Korrelation zwischen der ON und dem Alter sowie Geschlecht nachgewiesen<sup>[22,37,49,59,97]</sup>, während drei Studien eine signifikante Assoziation zwischen dem Alter und einem erhöhten ON-Risiko feststellten<sup>[18,103,237]</sup>.

In unserer Studie litten 92% des Patientenkollektives an einer malignen Grunderkrankung, wobei das Mamma-CA und multiple Myelom die häufigsten Diagnosen darstellten (80%), was konform geht mit den Angaben von Boonyapakorn et al.<sup>[37]</sup> (73%MM, 13% Mamma-CA) und Woo et al.<sup>[229]</sup> der ebenfalls von 94% der beschriebenen Fälle der Literatur sogenannter Hochrisikopatienten mit maligner Grunderkrankung, vor allem dem Mamma-CA und MM (85%), sowie bei Ripamonti et al.<sup>[174]</sup> mit 73% Mamma-CA-Patienten und bei Ruggiero et al.<sup>[190]</sup> mit 88% Patienten mit maligner Grunderkrankung.

Die Osteoporose kam als alleinige Erkrankung bei nur 8% und in Kombination mit einer malignen Grunderkrankung bei 28% der Patienten vor.

Korrelationen zwischen der ON und dem Geschlecht<sup>[18,22,59,97,103,237]</sup>, dem Alter sowie Grunderkrankungen konnten bisher nicht nachgewiesen werden<sup>[22]</sup>.

### 6.1.2 Begleitmedikation, Komorbiditäten, Begleitorisikofaktoren

In vielen Studien wurde von zahlreichen zusätzlichen Begleitmedikationen, insbesondere Chemotherapien und Corticosteroiden im Patientengut berichtet [16,103,138,150,175,205,211].

94% unserer Patienten erhielten aufgrund der Komorbiditäten neben der BP-Therapie zusätzliche Medikamente. 52% wurden dazu noch mit Corticosteroiden behandelt und 88% erhielten adjuvant Chemotherapeutika/Zytostatika. Aufgrund der Mannigfaltigkeit der verschiedenen Begleitmedikationen und ihrer Therapieschemata war es uns nicht möglich, eine adäquate Analyse des Einflusses auf die BRONJ durchzuführen. Dies soll in speziell dafür ausgerichteten Studien untersucht werden.

Die Untersuchung konzentrierte sich deshalb vor allem auf die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) dieser Medikamente, da diese einen möglichen Einfluss auf die Manifestation der BRONJ haben könnten.

Dabei kamen unter den elf als relevant ausgewählten Zytostatika-UAW vor allem Stomatitis/Schleimhaut-Entzündungen und irreversible Knochenmarkschädigungen- bzw. Depressionen besonders häufig vor. Auch Blutbildveränderung/Blutzellschäden, Anämie, Xerostomie sind zu nennen.

Innerhalb der sonstigen Medikation (immerhin durchschnittlich 10,6 Präparate wurden pro Patient verordnet) traten aus den achtzehn, unseres Erachtens für die BRONJ relevanten UAW, besonders die Xerostomie, Stomatitis/Schleimhaut-Entzündungen sowie Blutbildveränderungen/Blutzellschäden in den Vordergrund, wobei auch die Anämie, Glossitis, (Super-)Infektionen, Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen und Candidiasis eine Rolle spielen könnten.

Die allgemein bekannten Nebenwirkungen der Corticosteroide (Osteoporose, aseptische Knochennekrosen und verzögerte Wundheilung) wiesen im Schnitt 0,81 Präparate pro Patient auf und könnten ebenfalls relevante Co-Faktoren für die BRONJ sein. Wie viele Autoren [18,37,49,59,64,225], konnten auch wir keine signifikante Korrelation zwischen den Begleitmedikationen und der BRONJ feststellen.

Die Studienergebnisse von Jadu et al. <sup>[103]</sup> und Zervas et al. <sup>[237]</sup> ergeben dagegen ein erhöhtes Risiko einer BRONJ-Manifestation bei Patienten die zusätzlich Cyclophosphamid, Erythropoetin und Steroide erhalten.

Schwachpunkt der Analyse ist der rein hypothetische Ansatz, dass diese UAW zwar vorkommen könnten, wir aber, obgleich unsere Patienten durchaus derartige Kriterien aufweisen konnten, nicht eindeutig rekapitulieren können, ob die Begleitmedikationen hierbei ursächlicher Faktor war.

Ein nicht unwichtiger Faktor, der ebenfalls möglicherweise Einfluss auf die Entstehung der BRONJ haben könnte, sind die Begleitrisikofaktoren und Komorbiditäten der Patienten. Die Patienten unserer Studie litten an Herz-Kreislaufkrankungen, Koagulopathien, Anämie, Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, pathologischen Frakturen, Arthritis und Osteopenie. Auch Infektionskrankheiten, Herpes Zoster und Äthyl- und Nikotinabusus sowie Allergien waren festzustellen. Nahezu alle Patienten wiesen mehrere Komorbiditäten gleichzeitig auf, viele waren als multimorbide zu bezeichnen.

Allerdings konnte in keinem der Punkte ein signifikanter Zusammenhang zur Manifestation der BRONJ festgestellt werden. Dies berichten auch andere Autoren <sup>[22,64,113,188]</sup>. Im Gegensatz dazu berichten Wessel et al. <sup>[225]</sup>, Jadu et al. <sup>[103]</sup> und Khamaisi et al. <sup>[108]</sup> von einem erhöhten ON-Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus, Adipositas, Anämie und bei Dialysepatienten. Weiterhin stellte Wessel et al. <sup>[225]</sup> ein erhöhtes ON-Risiko unter Rauchern fest. Die Tatsache, dass in Abwesenheit von BP keine Zusammenhänge zwischen Kofaktoren und BRONJ-ähnlichen Krankheitsbildern beobachtet wurden, rührt entweder aus dem Fakt, dass sie nicht signifikant sind oder dass die Interaktion zwischen den Kofaktoren und den BP entscheidend ist <sup>[10]</sup>. Dennoch ist die Hypothese, dass die Sauerstoffzufuhr behindernde Kofaktoren wie Rauchen, COPD, Anämie, Artherosklerose eine Rolle bei der BRONJ (und insbesondere bei der Wundheilung) spielen, naheliegend. In nachfolgenden prospektiven Studien gilt es zu prüfen, ob fundierte Zusammenhänge zwischen Begleitmedikation, Komorbiditäten/ Begleitrisikofaktoren und BRONJ bestehen, da diese mit den BP interagieren und das Knochenremodeling, die Angiogenese/Blutfluß und/oder Infektionen beeinflussen können.

### 6.1.3 Follow Up

Nach gestellter Diagnose einer BRONJ betrug das mittlere Follow Up aller Patienten 4,5 Jahre. Für die Patienten, die im Beobachtungszeitraum noch am Leben waren (48%) berechneten wir ein durchschnittliches Follow up von 33,8 Monaten seit BRONJ-Diagnosestellung bis zur letzten dokumentierten Untersuchung.

Die mittlere Überlebensdauer für die 52% der im Studienzeitraum verstorbenen Patienten betrug 21,5 Monate mit einer sehr breiten Streuung von 2-106 Monaten.

Nach der letzten dokumentierten Untersuchung überlebten diese Patienten noch durchschnittlich 99,5 Tage, mit ebenfalls breiter Streuung von 2-723 Tagen, woraus die Heterogenität des Patientenguts ersichtlich wird.

Aus diesem Grund musste die Überlebenszeit unbedingt jeweils für die einzelnen Grunderkrankungen betrachtet werden. Die sehr unterschiedlichen Ausgangssituationen der Patienten hinsichtlich Grunderkrankungen, zum Teil mit Kombinationserkrankungen, und verschiedensten Begleitmedikationen sowie Komorbiditäten muss der Leser bei der Interpretation der Ergebnisse bedenken. Aufgrund dessen, daß es Gruppen mit ausschließlicher Zensierung gab, wurden jedoch hierbei keine Mittelwerte berechnet.

Überraschend war, dass gerade Prostata-CA-Patienten sehr schnell verstarben. Es sei an dieser Stelle jedoch ausdrücklich auf die kleine Fallzahl von nur vier Patienten aufmerksam gemacht. Einer Studie von Brenner et al. <sup>[39]</sup> zufolge haben Prostata-CA-Patienten an sich eine sehr gute Fünf-Jahres-Überlebensrate von 99%. Allerdings ist die Überlebensrate sowohl stark abhängig vom Stadium der Erkrankung, dem Alter des Patienten und davon, ob bereits Metastasen aufgetreten sind, als auch vom gewählten Therapieverfahren (so haben Patienten nach radikaler Operation die besten Überlebenschancen). Wilt et al. <sup>[227]</sup> kommt dagegen zu Überlebensraten nach 1, 2, 5 und 10 Jahren bei frühzeitiger Therapie auf 88%, 73%, 44% und 18% und bei heraus geschobener Therapie auf 86%, 71%, 37% und 12%.

Sind Metastasen vorhanden, beträgt die mittlere Überlebenszeit noch zwei Jahre. Bei Patienten mit einem Tumorstadium G7-10 beträgt die mittlere Lebenserwartung weniger als zehn Jahre.

Die Diagnosejahre unserer Prostata-CA-Patienten waren 1991, 1994, 1996 und 2000. Somit waren die Patienten, mit einer Ausnahme, schon über zehn Jahre erkrankt und alle hatten bereits Knochenmetastasen, was eine mögliche Erklärung für das frühe Versterben sein könnte. Dies erklärt allerdings noch nicht, warum diese Patienten früher als Mamma-Ca- und MM- Patienten verstarben.

In unserer Studie verstarben Mamma-CA-Patienten mit zusätzlicher Osteoporose schneller als reine Mamma-CA-Patienten, wohingegen MM-Patienten mit Osteoporose länger überlebten als reine MM-Patienten.

Gerade da es derzeit noch an allgemeingültigen Therapierichtlinien mangelt, könnte die Überlebenszeit nach gestellter ON-Diagnose für die Wahl der geeigneten Therapieform (konservativ versus operativ) äußerst interessant sein. Insbesondere da in der gängigen Literatur leider keine vergleichbaren Angaben zum Überleben nach ON-Diagnose für die einzelnen Grunderkrankungen gefunden werden konnten, müssen unsere Daten aufgrund genannter Schwächen mit Vorsicht gelesen werden und können keinesfalls als richtungsweisend gelten. Dies soll aber an nachfolgende, speziell an die Fragestellung gerichtete Studien appellieren, hierzu weitere Daten auszuwerten.

## **6.2 Diskussion der Bisphosphonate (BP)**

Zu den präsentesten Indikationen für den Einsatz der BP gehörten in unserer Studie die Skelettdestruktion (n=44; 88%) und Knochenschmerzen (n=45; 90%). Aber auch Knochenmetastasen, Osteolysen, Wirbelkompressionen, die TIH und Statikgefährdung spielten eine Rolle was auch in anderen Studien bestätigt wird <sup>[32,125,192]</sup>.

Die Statikgefährdung zeigte sich signifikant (p=0,019) in Korrelation mit dem Eintreten der BRONJ: Das Risiko für eine Osteonekrose erhöhte sich hierbei um 59,1%. Patienten mit Statikgefährdung wiesen die ON in Mittel um 12,1

Monate früher auf als Patienten ohne diese Indikation. Diese Patienten erhielten alle hochdosierte, intravenöse BP und wiesen mehrere Komorbiditäten und Begleitmedikationen auf. Patienten mit Knochenmetastasen erhielten ebenfalls hochdosierte, intravenöse BP, weshalb in dieser Gruppe vermutlich die ON auch im Schnitt um 6,4 Monate (nicht signifikant) früher eintrat als bei Patienten ohne Knochenmetastasen. Wessel et al. <sup>[225]</sup> weist ein nahezu signifikant ( $p=0,051$ ) zunehmendes ON-Risiko bei Anwesenheit von Metastasen auf.

Die Manifestation der BRONJ ist, neben oralen Traumata sowie Zahnextraktionen und -infektionen, abhängig von der BP-Dosis, vom BP-Präparat und vorallem der BP-Behandlungsdauer <sup>[22,64,70,96,190,229]</sup>.

Im BP-Therapieschema unseres Patientengesamtkollektivs überwogen die intravenösen BP-Präparate (86% beim ersten Präparat), wobei zum Teil bis zu drei aufeinanderfolgende Präparate pro Patient verordnet wurden. Woo et al. <sup>[229]</sup> weist 94% Patienten mit i.v. BP-Therapie auf, van den Wyngaert <sup>[215]</sup> berichtet von 97,8%.

Wie auch in den meisten anderen Studien <sup>[20,22,70,126,132,145,148,190,229]</sup> war Zoledronat, das potenteste aller BP, das am häufigsten verordnete Präparat, gefolgt von Pamidronat.

Die mehrheitliche Einzeldosis von Zoledronat war 4mg in vier-wöchentlichen Abständen, alternativ alle acht Wochen. Pamidronat wurde meist in einer Einzeldosis von 90mg alle vier Wochen, alternativ dreiwöchentlich verordnet.

Das Gesamtkollektiv erhielt durchschnittlich 26,2 Infusionen (Median 21 Monate) bis zum Eintreten der ON.

Unter Einnahme von Zoledronat waren es im Mittel nur 20,7 Infusionen bis zur Manifestation der ON, Patienten mit Pamidronat hingegen bekamen 36 Infusionen.

Bekamen Patienten nacheinander Zoledronat und Pamidronat, manifestierte sich die ON im Schnitt nach 20,8 Monaten.

Weiter fiel innerhalb der Gruppe mit aufeinanderfolgenden BP-Präparaten auf, dass Patienten mit den Präparaten Zoledronat/Ibandronat (i.v.) die ON bereits im Mittel nach 18,5 Monaten bekamen, während sich bei Patienten mit Pamidronat/Ibandronat (i.v.) die ON erst nach durchschnittlich 33,5 Monaten

manifestierte. Vermutlich führt die Kombination der beiden potentesten BP-Präparate zu dieser verkürzten Dauer. Bekräftigend hierzu sind die Daten der Studie von Bamias et al.<sup>[22]</sup> in welcher Patienten mit Zoledronat/Ibandronat einen Median von 16 Monaten aufweisen, Patienten mit alleiniger Ibandronatgabe dagegen sogar nur einen Median von 6,5 Monate.

Der gängigen Literatur sind die folgenden weiteren Angaben zur BP-Dauer zu entnehmen:

Bamias et al.<sup>[22]</sup> gibt für die Behandlungsdauer einen Median von 39,3 Monaten für Patienten mit einer BRONJ und 19 Monaten für Patienten ohne BRONJ an. Boonyapakorn et al.<sup>[37]</sup> gibt für Patienten mit einer BRONJ einen Median von 32 Monaten und 27 Monaten für Patienten ohne BRONJ an, sowie eine mittlere Dauer von 26 Monaten bei Zoledronat, 54 Monate bei Pamidronat und 48 Monate für Pamidronat/Zoledronat. Dimopoulos et al.<sup>[59]</sup> kommt ebenfalls auf einen Median von 39 Monaten für Patienten mit einer BRONJ, aber 28 Monaten für Patienten ohne BRONJ, Tosi et al.<sup>[214]</sup> berichtet bei Zoledronatgabe von einem Median von 17 Monaten für Patienten mit BRONJ und von 10 Monaten für Patienten ohne BRONJ. Jadu et al.<sup>[103]</sup> stellt ein signifikant ( $p < 0,001$ ) höheres ON-Risiko von 70% für jedes weitere Jahr unter Pamidronat-Gabe fest. Migliorati et al.<sup>[148]</sup> stellt fest, dass alle Patienten nach einer durchschnittlichen Dauer von 25 Monaten eine BRONJ entwickeln, wohingegen bei Badros et al.<sup>[18]</sup> die durchschnittliche Dauer 8,37 Jahre beträgt, die kürzesten Einnahmedauern hatten eine range von 9 bis 14 Monaten.

Bamias et al.<sup>[22]</sup> beschreibt eine steigende ON-Inzidenz von 1,5% für Patienten mit 4-12 Monaten BP-Gabe und dagegen 7,7% bei einer BP-Therapie von 37-48 Monaten. Für Patienten mit Zoledronatgabe steigt das Risiko von 1% im ersten Jahr auf bis zu 21% im dritten Jahr. Im Gegensatz dazu sind es nur 0% im ersten Jahr und 4% im dritten Jahr bei Therapie mit Pamidronat allein oder nachfolgender Zoledronatherapie.

Melo et al.<sup>[144]</sup> berichten von einem Median für Zoledronat von 17 Monaten, für Pamidronat von 30,5 Monaten und für Pamidronat/Zoledronat von 36 Monaten. Die Studie von Durie et al.<sup>[64]</sup> zeigt, dass 10% von 211 Patienten unter

Zoledronattherapie im Gegensatz zu 4% von 413 Patienten unter Pamidronattherapie, eine BRONJ entwickeln.

Die Gefahr einer längeren BP-Dauer wird von Boonyapakorn et al. [37] untermauert durch ein ermitteltes erhöhtes ON-Risiko nach 1, 2 und 3 Jahren von 1%, 10% und 20%. Des Weiteren tritt bei Zoledronat-Gabe die ON signifikant ( $p=0,015$ ) früher auf.

In weiteren Studien wird die sich steigernde ON-Inzidenz mit einer range von 0,8-12% angegeben [59,64,96,236]. Erstaunlich ist die Beobachtung von Ripamonti et al. [174], dass die BRONJ bereits nach 4 Infusionen Zoledronat und 5 Infusionen Pamidronat auftrat. Das Risiko für eine ON-Manifestation ist unter Zoledronat am höchsten und nimmt mit längerer Einnahme zu. Zoledronat ist potenter als Pamidronat welches wiederum potenter als orale BP ist [188]. Patienten mit i.v. BP-Therapieschemata sind dem Medikament stärker ausgesetzt als Patienten mit oraler BP-Gabe [18,22,64,96].

In der gängigen Literatur wurden auch BRONJ-Fälle unter oraler BP-Therapie beobachtet [67,69,72,135,155,190,231], wobei diese Patienten einerseits ein deutlich geringeres Risiko für die Manifestation einer BRONJ aufweisen als Patienten mit i.v. BP-Therapie und andererseits auch besser und vorhersehbarer auf therapeutische Maßnahmen ansprechen [134,135,151,188-190]. Dies liegt neben der meist deutlich geringeren Dosierung oraler BP sowie dem Umweg über die Darmpassage an einer Bioverfügbarkeit von nur 0,64% (für Alendronat und Risedronat) [5,77]. Nur vier Patienten unserer Studie erhielten allerdings eine rein orale BP-Therapie (Clodronat, Alendronat, Risedronat). Orale BP-Präparate wurden entsprechend ihrer geringeren Wirkpotenz am längsten, durchschnittlich über 3,8 Jahre (46 Monate), eingenommen, bis sich die ON manifestierte. Die Zahlen werden bestätigt von Ruggiero et al. [188], der ein wachsendes ON-Risiko unter oraler BP-Gabe bei einer BP-Einnahmedauer von über drei Jahren beschreibt, wobei diese Dauer durch Kofaktoren wie z.B. Langzeittherapie mit Corticosteroiden verkürzt sein kann. Dies belegt Marx et al. [134] mit einer durchschnittlichen Dauer oraler BP-Therapie bis zur BRONJ von 5,8 Jahren für Patienten ohne zusätzliche Steroidmedikation und einer mittleren Dauer von nur 4,25 Jahren für Patienten mit zusätzlicher Corticosteroidmedikation.

Interessant und weiter zu beobachten ist die Tatsache, dass Jones et al. <sup>[105]</sup>, Ripamonti et al. <sup>[174]</sup> sowie Diel et al. <sup>[56]</sup> jeweils keine Fälle von Osteonekroseentwicklung unter Clodronat (einem Nonamino-BP) beobachten konnten, wir hingegen zwei Patienten unter reiner Clodronatgabe sowie einen Patienten unter Clodronat und Zoledronat mit ON beobachteten.

Etwas häufiger wurden in der Literatur ON-Fälle unter Alendronatgabe aufgrund Osteoporose beobachtet <sup>[135,151,168,190,215,234]</sup>. Der von uns beobachtete ON-Fall unter Alendronat bekam das BP ebenfalls aufgrund einer Osteoporose, jedoch in einer Dosis von 70mg die Woche anstatt 10mg pro Tag, wie in der Literatur beschrieben, was aber in einer identischen üblichen wöchentlichen Gesamtdosis resultiert. Den Daten des Herstellers von Alendronat (Merck, Whitehouse Station, NJ) zufolge, wurde die ON-Inzidenz auf 0,7/100.000 personyears (=Anzahl der Personen mal der Zeitdauer, in der die Personen beobachtet wurden bzw. dem Risiko ausgesetzt waren) geschätzt <sup>[12]</sup>. Mavrokokki et al. <sup>[139]</sup> schätzt die ON-Inzidenz für Patienten unter wöchentlicher Alendronatgabe auf 0,01% bis 0,04%. Die Risikoeinschätzung der verschiedenen oralen BP ist insofern mit Vorsicht zu genießen, als Alendronat das am häufigsten verschriebene orale BP darstellt <sup>[15]</sup>.

Während bei Ault et al. <sup>[17]</sup> die Prävalenz der BRONJ bei Patienten mit oraler Langzeit-BP-Einnahme (d.h. länger als 3 Jahre) 0,06% (1:1700) betrug, kamen Felsenberg und Hoffmeister auf 0,00038% <sup>[71]</sup>.

Wie schon durch Woo et al. <sup>[229]</sup> und Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> festgestellt, ist das Risiko für eine ON bei oraler BP-Einnahme noch nicht hinreichend untersucht und muss weiter beobachtet werden. Besorgnis besteht aufgrund der Tatsache, dass durch immer älter werdende Patienten auch die BP länger eingenommen werden und es dadurch zu gehäuften Fällen sogar durch orale BP kommen könnte. Die klinische Wirksamkeit oraler Bisphosphonate in der Behandlung der Osteoporose/Osteopenie hat sich gründlich bewährt und spiegelt sich in der Tatsache wieder, dass weltweit über 190 Millionen Rezepte oraler BP ausgestellt wurden <sup>[102]</sup>. Bestätigend hierzu wurde mir im Rahmen der Datenerhebung von einigen Behandlern berichtet, dass die Zahl der ON-Fälle

unter oraler BP-Therapie (meist Osteoporosepatienten) derzeit bereits zunehme. Dies muss durch weitere Studien verifiziert werden.

Patienten der Studie wiesen bei kürzerer BP-Dauer insgesamt in allen vier von uns definierten Therapieergebniskriterien deutlich bessere, wenn auch nicht signifikante, Resultate auf. Demzufolge hat die BP-Einnahmedauer nicht nur einen Einfluss auf die Entstehung der BRONJ, sondern auch auf den Krankheitsverlauf.

Äußerst interessant war die Tatsache, dass die sechs Patienten, welche das BP vor der OP abgesetzt hatten, ebenfalls in allen vier Kriterien prägnant bessere (nicht signifikante) Werte aufwiesen, ganz besonders in puncto Beschwerdefreiheit (um 36,7% besser) und Abheilung (um 16,6% besser).

Irritierend war jedoch die Feststellung, dass die abgesetzten Präparate alle intravenöser Natur waren. Jedoch berichtet Ficarra et al. <sup>[72]</sup> von 9 Patienten bei denen unmittelbar nach Diagnosestellung BRONJ die i.v. BP-Therapie abgesetzt wurde. Diese Patienten wiesen zwar alle (nach konservativer Therapie) Persistenzen auf, dennoch mehrheitlich mit Beschwerde- und Infektionsbesserung

In der Literatur wird der Einfluss des Sistierens intravenöser und auch oraler Bisphosphonatgaben auf die Therapieresultate bei BRONJ als eher fraglich und ungewiss beschrieben <sup>[21,150]</sup>. Migliorati et al. <sup>[149]</sup> und Berenson et al. <sup>[28]</sup> stellen keine Verbesserung nach Absetzen der BP fest und argumentieren dies mit der langen Halbwertszeit. Assael et al. <sup>[15]</sup> nimmt an, dass die durch i.v. BP induzierte Osteoklastenapoptose im Vergleich zur Suppression der Osteoklasten durch p.o. BP der entscheidende Grund für das nicht Regenerieren des Knochenstoffwechsel nach Absetzen der i.v. BP darstellt.

Andere Arbeitsgruppen <sup>[81,167,200]</sup> beobachten eine Besserung der Beschwerden, Regression der ON und sogar Abheilung nach einigen Monaten des Absetzens der BP.

Von weiteren Autoren wird die Meinung vertreten, dass lediglich bei i.v. BP aufgrund langer Kumulationszeiten das Absetzen keinen positiven Effekt bewirke, bei oralen BP könne das Absetzen jedoch günstige Auswirkungen haben <sup>[134,188]</sup>. Dimopoulos et al. <sup>[60]</sup>, Ripamonti et al. <sup>[174]</sup>, und Mehrotra et al.

[143] werfen dagegen ein, dass eine Langzeitunterbrechung der i.v. BP (vorausgesetzt der Gesundheitszustand erlaubt dies) möglicherweise einen positiven Effekt auf eine ON haben und klinische Symptome reduzieren könnte. Mehrotra et al. konnte in 74-92% der Fälle seiner Studie nach Absetzen einen Verbesserung oder Stabilität des ON-Stadiums erreichen. Carter et al. [43] und Cheng et al. [46] stellten für Patienten mit p.o. BP-Einnahme eine bessere Abheilung der ON nach Sistieren fest.

90,9% der Patienten bei Boonyapakorn et al. [37] setzten ihre i.v. BP ab. Nach operativer Therapie konnten davon 68,8 % nach 3 Monaten zunächst eine geschlossene Schleimhautdecke aufweisen; während Patienten mit fortgeführter BP-Therapie einen Monat nach chirurgischem Eingriff Rezidive zeigten. Daher schlägt der Autor die Unterbrechung der BP-Therapie für eine Zeit von mindestens zwei Monaten vor. Leitlinien der Mayo Klinik [114] empfehlen das Sistieren der BP für MM-Patienten mit stabilen Werten ihrer Grunderkrankung nach 2 Jahren BP-Gabe. Für Patienten mit instabilen Werten der Grunderkrankung könne die BP-Dosis alle 3 Monate vermindert werden.

Laut Ruggiero et al. [188] kann das 6-12monatige Absetzen oraler BP entweder zu spontaner Sequestration oder zur Ausheilung nach Debridement führen. Marx et al. [134] stellen mittels CTX ebenfalls eine Knochenregeneration nach 6-monatiger Pause oraler BP fest.

Das BP wurde in unserer Studie im Mittel 14,9 Monate vor OP abgesetzt, die zwei Patienten mit Abheilung hatten die BP am längsten abgesetzt (20 und 9,7 Monate). Weiterhin fiel auf, dass alle bis auf einen Patienten mit abgesetztem BP keine weitere OP mehr benötigten. Hinzu kam, dass die Gesamtdauer der BP-Therapie im Vorfeld bereits kürzer war, das heißt, die Anzahl der Infusionen bis zur ON-Manifestation lag durchschnittlich um 6,7 Infusionen unter dem Schnitt des Gesamtkollektivs. Dagegen fiel bei den zwei Patienten mit Zunahme der ON trotz Absetzens auf, dass sie im Vorfeld einerseits bereits recht lange BP verordnet bekommen hatten (im Mittel 12,3 Infusionen mehr als der Durchschnitt) und die Zeit des Absetzens am kürzesten innerhalb der Gruppe war (1,8 und 4,4 Monate). Beide Patienten konnten jedoch immerhin Beschwerdefreiheit- bzw. besserung aufzeigen.

Auch Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> bemerkt, dass die vorangegangene BP-Dauer einen Einfluss auf den Effekt des Absetzens haben könnte.

Es gibt wenige Daten darüber, ob man durch Unterbrechung der BP-Therapie vor zahnärztlichen Eingriffen das Risiko senken kann, auch die notwendige Dauer des Absetzens ist nicht eindeutig geklärt.

Derzeit gibt es noch keine zufriedenstellende Empfehlung für oder gegen das Absetzen von BP, sei es bei bereits bestehender ON oder vor notwendigem zahnärztlich-chirurgischem Eingriff.

Aufgrund der langen Halbwertszeit der BP im Knochengewebe bis zu Jahren, sind die Regenerierung einer normalen Osteoklastenfunktion sowie Knochenumsatzrate nach Absetzen möglicherweise zu graduell um klinisch signifikant zu sein <sup>[229]</sup>. Wie unsere Daten dennoch zeigen und von Woo et al. <sup>[229]</sup> bestätigt wird, könnte das Absetzen jedoch eine günstige Auswirkung auf die Genesung der BRONJ haben.

Eine Erklärung für den möglicherweise positiven Effekt nach Absetzen, trotz langer Akkumulationszeit des i.v. BP im Knochen, könnte auch der wegfallende antiangiogenetische Effekt der BP auf das Weichgewebe und Periost sein, der womöglich hinsichtlich einer Abheilung der ON, insbesondere der Wundheilung, eine Rolle spielt <sup>[229]</sup>. Derzeit stärkster Beweis für die mögliche Rolle der Blutzufuhr bei der Pathophysiologie der BRONJ sind zwei Fallberichte von Patienten ohne BP-Gabe und ohne dentale Eingriffe, welche exponierten BRONJ-ähnlichen Knochen unter Bevacizumab-Gabe aufwiesen <sup>[66]</sup>. Dies ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der ebenfalls die Angiogenese hemmt.

Diese Hypothese wird bekräftigt durch Studienergebnissen von Scheper et al. <sup>[201]</sup>, der annimmt dass Zoledronat die oralen Weichgewebe direkt aufgrund genregulierter apoptotischer Prozesse beeinflusst und daher dieser Effekt auf das Weichgewebe eine ON induzieren oder verstärken kann.

Weiterhin entdeckte Landesberg et al. <sup>[115]</sup> einen hemmenden Einfluss der BP sowohl auf die Zellproliferation oraler Keratinozyten als auch auf die Wundheilung der oralen Mukosa. Kyrgidis et al. <sup>[113]</sup> berichtet von BP-induzierten Apoptosesignalen für Osteoklasten und Keratinozyten mit

nachfolgender Zerstörung der oralen Mukosa. Magopoulos et al. <sup>[127]</sup> stellt ausschließliche ON-Lokalisationen im Bereich der befestigten, keratinisierten Gingiva fest und schließt daraus ebenfalls einen Zusammenhang zur BP-bedingten Apoptose von Keratinozyten. Dennoch weiss man derzeit noch wenig über BP und die orale Mukosa <sup>[10]</sup>.

Das dreimonatige Absetzen oraler BP bei stabilen Werten der Grunderkrankung vor und nach zahnärztlich-chirurgischem Eingriff wird durchaus empfohlen <sup>[188]</sup>. Dies wird bekräftigt durch andere Studien welche ebenfalls verbesserte Ergebnisse der BRONJ-Therapie nach Absetzen feststellten <sup>[60,143,174,182]</sup>. Es sei an dieser Stelle jedoch nochmals auf die lange Akkumulationszeit von zwölf Jahren für das orale Alendronat hingewiesen, die sogar länger ist als für Zoledronat.

Ferner bestand bei Marx et al. <sup>[134]</sup> eine Korrelation zwischen dem Anstieg des CTX-Wertes auf über 150pg/ml nach Absetzen oraler BP und Abheilung (welche entweder spontan oder nach Debridement erfolgte).

Insbesondere bei den i.v. BP muss auch immer der Effekt der BP-Unterbrechung auf die Grunderkrankung der Patienten bedacht werden. In diesen Fällen muss, solange fundierte Studiendaten fehlen, das Vorgehen individuell von den behandelnden Ärzten (also Zahnmediziner und Onkologe) abgewogen werden zwischen Nutzen und Risiko <sup>[229]</sup>.

Ebenfalls generell sehr viel bessere Therapieergebnisse zeigten Patienten mit oraler BP-Therapie im Vergleich zu intravenöser. Signifikanz zeigte sich bei Beschwerdefreiheit ( $p=0,04$ ) und eine Tendenz zur Signifikanz ( $p=0,09$ ) bei Abheilung. Carlson et al. <sup>[42]</sup> stellte ebenfalls bessere Therapieergebnisse bei Patienten unter oraler BP-Gabe im Vergleich zu Patienten unter i.v. BP-Gabe (Zoledronat und Aredia) fest. Des Weiteren fiel auf, dass keiner unserer Patienten mit oraler BP-Gabe eine Zweitmanifestation bekam. Gleiches stellt Carlson et al. <sup>[42]</sup> fest.

Die Manifestation der BRONJ in Korrelation mit den Grunderkrankungen zeigte, dass Osteoporosepatienten die BRONJ im Schnitt nach 35 Monaten bekommen, MM-Patienten nach 31,7 Monaten, Prostata-CA Patienten nach 29,4 Monaten und Patienten mit Mamma-CA bereits nach 21,7 Monaten.

Aufgrund fehlender Kontrollgruppen können wir Daten zu ON-Inzidenzen für die verschiedenen Grunderkrankungen nur der Literatur entnehmen: Bamias et al. <sup>[22]</sup> und Durie et al. <sup>[64]</sup> kommen auf Inzidenzen bei MM-Patienten von 9,9% bzw. 6,8% und bei Mamma-CA-Patienten auf 2,9% und 4,4%. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

In unserer Studie wurde die BP-Therapie nach der Diagnosestellung BRONJ bei 49 Patienten (100%) zunächst fortgesetzt. 44,8% der Patienten setzten die BP im weiteren Verlauf im Schnitt nach über 12,9 Monaten schließlich ab, während 55,2% der Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes die BP-Therapie fortgesetzt hatten. Es wäre interessant, in weiteren Studien zu analysieren, ob und welche Auswirkungen das Absetzen bzw. Fortführen der BP-Therapie auf diese Patienten in der Folge hatte und ob dies mit den hier präsentierten Daten korreliert.

### **6.3 Diskussion des Zahnstatus vor BP-Beginn und der dentalen Vorgeschichte**

Die Patienten unserer Studie hatten vor Beginn der BP-Therapie im Durchschnitt einen DMFT-Wert von 20,5. Verglichen mit den Werten der Deutschen Mundgesundheitsstudie des Instituts der Deutschen Zahnärzte aus dem Jahr 2005 <sup>[147]</sup>, welche einen DMFT-Wert für Senioren (64-70 Jahre) von durchschnittlich 22,1 ermittelte, wies unser Kollektiv sogar etwas bessere Werte vor.

Der Einfluss der dentalen Vorlast auf das Eintreten der ON wurde deutlich durch die 2,8fach frühere ON-Manifestation bei Patienten mit einem DMFT-Wert über 20 verglichen mit Patienten mit einem Wert unter 20 (hochsignifikant ( $p < 0,001$ )). Der Einfluss der dentalen Vorlast im Sinne des DMFT auf die Genesung der BRONJ war allerdings, bei nur geringfügigem nicht signifikantem Unterschied von 1,7 zwischen den DMFT-Werten bei positivem bzw. negativem Therapieergebnis, von kleinerem Interesse.

Die PA marginalis stach im Gesamtkollektiv hinsichtlich der dentalen Vorlast in Region der späteren ON-Erst- und Zweitmanifestation mit 66% erkrankten Patienten deutlich heraus.

Obwohl aufgrund der Ergebnisse darauf geschlossen werden kann, dass die PA marginalis eine Prädisposition für die Entstehung der BRONJ darstellt (wie auch Marx et al. schreiben <sup>[135]</sup>), scheint sie keinen Einfluss darauf zu haben, wann das Ereignis BRONJ eintritt (PA marginalis-Patienten erkrankten einen Monat früher als Patienten ohne PA marginalis). Ebenso waren keine nennenswerten signifikanten Unterschiede zwischen PA marginalis erkrankten und gesunden Patienten hinsichtlich der Therapieergebnisse festzustellen.

Erstaunlich war jedoch, dass obwohl 66% der Patienten an einer PA marginalis erkrankt waren, nur 20% eine PA-Therapie erhielten. Obwohl nicht signifikant, war es von großem Interesse zu sehen, dass bei Patienten ohne PA-Therapie die Osteonekrose durchschnittlich 15 Monate früher eintrat als in der Gruppe mit PA-Therapie. Dies sollte behandelnde Zahnärzte von der Wichtigkeit einer solchen Maßnahme überzeugen.

Hoff et al. <sup>[96]</sup> gibt für Krebspatienten unter i.v. BP-Therapie mit einer dentalen Vorgeschichte welche parodontale und odontogene Abszesse beinhaltet, ein 7fach höheres Risiko für eine ON-Manifestation an.

Woo et al. <sup>[229]</sup> bestätigt die Notwendigkeit, alle potentiellen Infektionen der Mundhöhle vor Beginn der BP-Therapie zu eliminieren um somit nachfolgende zahnärztliche Eingriffe während BP-Einnahme zu reduzieren. Den hohen Nutzen zahnärztlicher Vorsorgemaßnahmen (Untersuchung, Intervention falls nötig und halbjährliche Kontrollen) belegen Ripamonti et al. <sup>[174]</sup> und Kyrgidis et al. <sup>[113]</sup> mit 75% und 73% Reduktion der ON-Inzidenz im Vergleich zu Patienten ohne Prävention.

Unsere Daten zur Mundhygiene zeigen, dass die Mehrheit der Patienten über eine gute oder immerhin mäßige Mundhygiene verfügten, nur 22% hatten eine ungenügende Mundhygiene, wobei kritisch darauf hingewiesen werden muss, dass Aussagen hierzu die subjektiver Sicht des Behandlers widerspiegeln und nicht auf Indices beruhten, eine Schwäche des retrospektiven Studiendesigns.

Dennoch zeigten Abhängigkeitsprüfungen der Mundhygiene mit den Therapieergebnissen den positiven Einfluss der Mundhygiene: Patienten mit guter Mundhygiene wiesen um 12,9% bessere Werte auf als Patienten mit

mäßiger Mundhygiene und diese wiederum um 7,6% bessere Werte als Patienten mit ungenügender Mundhygiene.

Wie man anhand der Daten sieht, spielte die Mundhygiene eine größere Rolle auf die Genesung als die dentale Vorlast.

Die zweithäufigste dentale Prädisposition für die Erstmanifestation stellte die PA apicalis mit 38% Erkrankten dar, wobei auffiel, dass in der Region der Zweitmanifestation in keinem der Fälle eine PA apicalis vorlag. Patienten ohne PA apicalis wiesen in puncto Abheilung und Beschwerdefreiheit signifikant bessere Therapieergebnisse auf als Patienten mit PA apicalis.

Des Weiteren hatten 22% der Patienten (rezidivierende) Prothesendruckstellen vorzuweisen. Es bleibt an dieser Stelle zu erwähnen, dass immerhin 66% der Patienten mit herausnehmbarem Zahnersatz versorgt waren, 14% der Patienten mit festsitzendem Zahnersatz versorgt waren und 20% keinen Zahnersatz benötigten. Die hohe Zahl an Prothesen, ganz besonders von schlecht sitzenden, steigert die Gefahr eines lokalen Traumas mit nachfolgender Keimkolonialisierung. Die Daten zeigen, dass es hier als zuständiger Behandler gilt, sorgfältig und regelmäßig die Prothesenpassung zu überprüfen und rechtzeitig Unterfütterungsmaßnahmen einzuleiten.

Weiter fielen auch wurzelkanalbehandelte Zähne, Zahnfrakturen und kariöse Zähne auf, wobei Zahnfrakturen vor Zweitmanifestation nicht vorkamen.

Wir konnten hinsichtlich Wurzelkanalbehandlungen keine Signifikanz mit der BRONJ feststellen. Dies berichten auch Kyrgidis et al.<sup>[113]</sup> und Bamias et al.<sup>[22]</sup>.

Auffallend war außerdem, dass sich die ON bei Zweitmanifestation 2,5fach öfters in bezahnten Regionen manifestierte.

Überraschend war die Tatsache, dass 80% der Patienten regelmäßige Zahnarztbesuche wahrnahmen. Dennoch wurde die BRONJ erst sehr spät als solche erkannt und diagnostiziert, wie auch Bamias et al.<sup>[22]</sup> feststellt. Aus den Krankenakten war eine gewisse Hilflosigkeit der Zahnärzte in der Behandlung der klassischen unspezifischen Symptome der BRONJ herauszulesen, welche sich durchaus bereits vor freiliegendem Knochen bemerkbar machten. Es ist die Frage offen, ob man nicht schon früher präventiv in den Entstehungsprozess hätte eingreifen können.

Bedenkt man jedoch, wie jung das Krankheitsbild ist, kann den Zahnmedizinern an dieser Stelle kaum ein Vorwurf gemacht werden.

Es war interessant zu verfolgen, wie im Verlauf der Datenerhebungen (Februar 2007 bis Juli 2009) die Informationen zu diesem Krankheitsbild bei der Ärzteschaft weitgehend angekommen waren und auch sensibler mit der Thematik umgegangen wurde.

## **6.4 Diskussion der BRONJ**

### **6.4.1 Lokalisation**

In unserem Patientengut war die BRONJ großteils ausschließlich in der Mandibula lokalisiert (62%) (davon 48% unilateral) während nur 18% ausschließliches Vorkommen in der Maxilla (100% unilateral) aufwiesen.

Eine bilaterale Manifestation in der Maxilla kam nur in Kombination mit einem Vorkommen in der Mandibula vor.

20% der Patienten hatten eine Manifestation der Osteonekrose in Mandibula und Maxilla.

Woo et al. <sup>[229]</sup> berichteten von 65% der Lokalisationen ausschließlich in der Mandibula, 26% ausschließlich in der Maxilla und in 9% in Maxilla und Mandibula. Bei Bamias et al. <sup>[22]</sup> war die ON zu 82,4% in der Mandibula und zu 17,6% in der Maxilla lokalisiert, bei Ripamonti et al. <sup>[174]</sup> 71,4% in der Mandibula, 25% in der Maxilla und 3,6% in Mandibula und Maxilla, bei Boonyapakorn et al. <sup>[37]</sup> 59% in der Mandibula, 27% in der Maxilla und 14% in Mandibula und Maxilla, bei Mavrokokki et al. <sup>[139]</sup> 64% in der Mandibula, 27% in der Maxilla und 9% in Mandibula und Maxilla, bei Fehm et al. <sup>[70]</sup> 70% in der Mandibula, 20% in der Maxilla und 10% in Mandibula und Maxilla. Weitere Arbeitsgruppen stellten ein Lokalisationsverhältnis von ca. 2:1 zugunsten der Mandibula fest <sup>[42,135,189,190]</sup>.

Wie auch bei uns zu beobachten, beschreiben Woo et al. <sup>[229]</sup>, Boonyapakorn et al. <sup>[37]</sup> und Marx et al. <sup>[135]</sup> die hauptsächliche Betroffenheit des posterioren UK. Wir stellten fest, dass bei Erstmanifestation jeweils rechter und linker posteriorer UK am häufigsten betroffen waren. Bei Zweitmanifestation stellte

zwar auch der (linke) posteriore UK die häufigste Lokalisation dar, doch fiel im Vergleich zur Erstmanifestation ein vermehrtes Vorkommen im OK sowie im anterioren UK auf. War der posteriore UK betroffen, so kam die ON besonders häufig lingual in Regio der Linea mylohyoidea vor, in welcher die Schleimhaut einerseits sehr dünn ist und andererseits sich durch Knochenexostosen und Tori, insbesondere in Kombination mit herausnehmbarem Zahnersatz, leicht Ulcera bilden können. Gleiches beobachteten auch Marx et al.<sup>[135]</sup>, Fehm et al.<sup>[70]</sup> und Ruggiero et al.<sup>[189,190]</sup>. Die Prädilektion der Lokalisation im posterioren UK ist für alle BP-Präparate zu beobachten, was auch Marx et al.<sup>[134]</sup> feststellte. Wachsam muss der jeweilige Behandler eines BRONJ-Patienten auch sein, wenn eine Erstmanifestation bereits diagnostiziert wurde, da in 34% der Fälle unserer Studie sich nach durchschnittlich 11,9 Monaten eine Zweitmanifestation einstellte. Carlson et al.<sup>[42]</sup> berichteten von einer mittleren Dauer von 18 Monaten bis zur Zweitmanifestation. Einer unserer Patienten wies noch eine Dritt- und Viertmanifestation auf (jeweils einmal im rechten und linken unbezahnten posterioren UK post extractionem). Auch bei Boonyapakorn et al.<sup>[37]</sup> wies ein Patient eine Drittmanifestation auf.

#### **6.4.2 Initiale Symptomatik und potentiell auslösender Focus der BRONJ**

Besonders häufig vorkommende Erstsymptome waren exponierter Knochen und/oder Alveolitis sicca und/oder Sequester, Wundheilungsstörungen, putride Sekretion und/oder Abszesse/Fisteln, Schmerz/Druckdolenz, Gingivitiden sowie granulierende Schwellungen und/oder Wucherungen der Schleimhaut. Seltener kamen Foetor ex ore, spontaner Zahnverlust/Zahnlockerungen und Parästhesien vor. Exponierter Knochen wurde als areaktiv ohne Blutungszeichen, gräulich bis grünlich beschrieben.

Dass das von anderen Autoren häufig beobachtete Symptom des spontanen Zahnverlustes bzw. der Zahnlockerungen in der vorliegenden Studie bei nur 13 Patienten eher selten beobachtet wurde, könnte daran liegen, dass als striktes Ausschlusskriterium das Vorliegen einer PA marginalis definiert wurde. In diesen Fällen wurde aufgrund des dentogenen Focuses der PA marginalis eine Zahnlockerung nicht als Initialsymptom der BRONJ gewertet.

Oft wurden unklare Beschwerden dokumentiert, denen kein dentogener Focus zugeordnet werden konnte wie beispielweise persistierende Fisteln ungeklärter Ursache. In diesem Zuge zu nennen sind auch Pseudodruckstellen, die der Patient aufgrund eines Druckgefühles als solche interpretierte, obwohl die Prothesen schon komplett frei geschliffen waren. In einigen Fällen fanden fast täglich über Wochen „Druckstellenbeseitigungen“ statt, bevor es schließlich zu exponiertem Knochen kam.

Schmerzen wurden allgemein mehrheitlich als Druckdolenzen angegeben.

Die Symptomatik wurde sehr oft von trockenen Schleimhäuten und zum Teil hochgradigen Xerostomien begleitet, wobei nochmals auf das dokumentierte Nebenwirkungsspektrum der Begleitmedikation hingewiesen sei. Auch „dick belegte Zungen“ und Rachenrötungen/Mandelentzündungen wurden festgestellt. Des Weiteren war von Vorwölbungen/Auftreibungen/harten Schwellungen sowie von Fremdkörpergefühl die Rede. Ein Patient meinte beispielsweise es sei ein verbliebener Wurzelrest an der betroffenen Stelle, was sich jedoch nicht bestätigte.

Ein Patient wies initial eine Trigeminusneuralgie links sowie Druckdolenzen der M. temporalis beidseits auf. Ein anderer Patient litt unter Druckdolenz des M. masseter links und sowie der Kiefergelenke beidseits mit Deviation bei Mundöffnung nach links. Ein anderer Patient berichtete von Ess- und Schluckbeschwerden sowie Kieferklemme (Mundöffnung 18mm).

Boonyapakorn et al. <sup>[37]</sup> beobachteten als initiale Symptomatik exponierten Knochen (sowohl asymptomatisch als auch in 68% symptomatisch mit Infektion und Pus), Weichteilschwellungen, Zahnlockerungen, Fisteln sowie Parästhesie in einem Fall. Parästhesien im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior sind zwar eher seltene, dennoch charakteristische Zeichen einer BRONJ.

Bamias et al. <sup>[22]</sup> beobachteten Schmerzen, exponierten Knochen und Weichteilschwellungen und stellten wie in der vorgelegten Untersuchung, Pus vor allem bei den Patienten mit stattgehabter Extraktion fest. Schmerz als Erstsymptom und klinischer Nachweis einer Infektion standen im Zusammenhang. Gleiches stellten Marx et al. <sup>[134]</sup> in 97,7% und van den Wyngaert <sup>[215]</sup> in 81,7% der Fälle mit Schmerzsymptomatik fest. Dieser

Zusammenhang liegt nahe, da nekrotischer Knochen an sich denerviert und schmerzlos ist.

Putride Sekretion und Fisteln (oft mit ungeklärter Ursache) erwiesen sich oftmals als persistierende therapieresistente Erscheinungen, wie auch von Ripamonti et al. <sup>[174]</sup> beobachtet wurde.

Interessant war das Auftreten von Fieber und erhöhten Entzündungsparametern bei sechs Patienten, für die keinerlei medizinische Erklärung gefunden werden konnte. Die Patienten gaben ebenfalls ein Krankheitsgefühl an, kurze Zeit darauf war die BRONJ manifest. Fieber wurde auch von van den Wyngaert <sup>[215]</sup> beobachtet.

Von großem Interesse war eine beobachtete unerklärbare Perkussionsempfindlichkeit der Zähne im später betroffenen Gebiet der ON, welche in sechs Fällen dokumentiert wurde. Es lag weder eine PA apicalis oder irgendeine andere erkennbare dentale Ursache vor. Zu dieser Initialsymptomatik konnten in anderen Studien bisher keine Aussagen gefunden werden. Dies könnte aber ein weiterer wertvoller Hinweis für das frühzeitige Erkennen der Erkrankung sein und gilt es unbedingt in weiteren Studien zu bestätigen oder zu widerlegen.

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe (wie Extraktionen, Implantate, Wurzelspitzenresektionen und Parodontalchirurgie) werden als wichtigste lokale BRONJ-Entstehungsrisikofaktoren angesehen <sup>[18,64,70,85,96]</sup>. Hauptsächlich potentiell auslösender dentaler Faktor der BRONJ in unserer Studie war, sowohl für die Erstmanifestation als auch für die Zweitmanifestation, eine vorangegangene Zahnextraktion (68%). Dennoch wurden während BP-Therapie im Schnitt 2,82 Extraktionen pro Patient vollzogen, die sich nicht alle zu einer ON entwickelten. Um zu ergründen, warum nicht alle Extraktionswunden eine ON als Konsequenz zur Folge hatten, wurden die Daten aller Patienten welche mehr als 3 Extraktionen erhielten (n=19), ohne in Folge eine ON aufzuweisen, nochmals auf mögliche Gründe untersucht. Dabei fiel auf, dass diese Patienten eine geringere dentale Vorlast aufwiesen und mit einem mittleren DMFT von 18,5 unter dem Schnitt des Gesamtkollektives lagen. Die BP-Einnahmedauer bis zur ON (alle bis auf einen Patienten mit Risedronat

bekamen intravenöse BP-Präparate) stellte sich mit durchschnittlich 35,8 Monaten sogar um 9,6 Monate länger als beim Gesamtkollektiv dar. Dies korreliert mit den im Kapitel 6.3 genannten signifikanten Ergebnissen, dass eine niedrige dentale Vorlast positiven Einfluss auf das Eintreten der ON zu haben scheint. Weiterhin waren Patienten dieser Gruppe im Schnitt um 2,4 Jahre jünger als das Gesamtkollektiv. Fast alle aus dieser Gruppe gingen regelmäßig zum Zahnarzt. Somit lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die bessere orale Ausgangssituation, regelmäßige zahnärztliche Kontrollen und eine möglicherweise günstigere Abwehrlage dieser Patienten trotz multipler Extraktionen (bis zu 22 in einem Fall) nicht immer in einer Kiefernekrose resultierte.

Post extractionem unterblieb die Epithelisierung des freiliegenden Knochens, gefolgt von entweder Infektion oder reizlosen unproduktiven Wundverhältnissen und Osteonekrose. Der exponierte Knochen wurde als morsch, areaktiv und kaum durchblutet beschrieben. Da die Epithelisierung der Extraktionswunde der grundlegende Schritt der Wundheilung ist <sup>[13,41]</sup>, wurde angenommen, dass die orale Mukosa, welche durch die BP toxischen Effekten ausgesetzt ist, eine signifikante Rolle bei der BRONJ spielen könnte <sup>[170,172]</sup>. Wir konnten bestätigend dazu feststellen, dass viele Patienten vor sowie während BRONJ Schleimhautveränderungen, Schwellungen, Rötungen und Schmerzen der Gingiva aufwiesen. Ficarra et al. <sup>[72]</sup> beobachtete konform dazu Veränderungen der parodontalen Gewebe, Ulcera der Mukosa, Zahnlockerungen und unerklärliche Entzündungen der oralen Weichgewebe als initiale Symptome.

Im Schnitt ging die Extraktion der BRONJ-Manifestation in unserer Studie um 2,7 Monate voraus. Bei Ficarra et al. <sup>[72]</sup> sind es dagegen 7 Monate (range 3-12 Monate).

Im Review von Woo et al. <sup>[229]</sup> wird von 60% vorangegangenen Extraktionen berichtet, bei Bamias et al. <sup>[22]</sup> von 76,5% und bei Abu-Id et al. <sup>[3]</sup> von 52%, bei van den Wyngaert <sup>[215]</sup> von 69,3%, bei Hoff et al. <sup>[97]</sup> von 51,7%, bei Boonyapakorn et al. <sup>[37]</sup> von 77% ( $p < 0,001$ ), bei Fehm et al. <sup>[70]</sup> von 60%, und bei Mavrokokki et al. <sup>[139]</sup> von 73%.

Hoff et al. <sup>[96]</sup> und Badros et al. <sup>[18]</sup> geben ein 7fach höheres ON-Risiko für BP-Patienten mit vorangegangenem zahnärztlich-chirurgischem Eingriff an als für Patienten ohne einen solchen Eingriff, andere Autoren beschreiben ein 5,3fach bis 21fach größeres Risiko für eine BRONJ-Manifestation nach vorangegangenem zahnärztlich-chirurgischem Eingriff <sup>[64,97,103]</sup>.

Dass eine Extraktion (oder ein anderer zahnärztlich-chirurgischer Eingriff) den potentiellen Hauptentstehungsgrund für die BRONJ darstellt, liegt nicht nur am Eingriff per se, sondern auch an der Indikation für den Eingriff, nämlich meist einer dentalen Infektion. Somit ist davon auszugehen, dass beide Faktoren ihren Beitrag zu ON-Entstehung leisten, und bekräftigt abermals die Forderung der präventiven Infektionskontrolle <sup>[229]</sup>.

Wie wir und andere Autoren <sup>[19,70,132,146,204,229]</sup> beobachteten, entsteht die ON jedoch auch spontan (z.B. zu 23% bei Boonyapakorn et al. <sup>[37]</sup>, zu 21% bei Mavrokokki et al. <sup>[139]</sup>), ebenso wie durch Prothesendruckstellen oder parodontale Erkrankungen <sup>[43,132,135,139,148,190]</sup>. Beispielweise beobachteten Fehm et al. <sup>[70]</sup> in 30% der Fälle schlecht sitzende Prothesen als möglichen potentiellen Trigger der ON.

Auffällig war in unserer Studie eine doppelt so hohe ON-Entstehungsrate an spontanen Schleimhautdehiszenzen und eine dreifach erhöhte Entstehung durch Prothesendruckstellen bei Zweitmanifestation im Vergleich zur Erstmanifestation. Eine keimbehaftete ON-Entstehung scheint, wie sie besonders bei „post extractionem“ vorliegt, generell einen negativen Einfluss auf die Therapieergebnisse der ON zu haben, welche bezüglich einer Zunahme der Osteonekrose im weiteren Krankheitsverlauf sogar tendenziell signifikant war ( $p=0,099$ ).

Patienten mit spontaner ON-Entstehung waren hauptsächlich Osteoporosepatienten. Diese Patienten wiesen auch die längste BP-Therapiedauer auf, so dass sich die Hypothese aufstellen lässt, dass dies eher zu spontaner Entstehung führt, da mit längerer BP-Dauer bekanntermaßen das Risiko für eine BRONJ steigt. Somit kann eine spontane BRONJ-Entstehung, frei von iatrogener oder Druckstellen bedingter Keiminvasion, begünstigt

werden. Kyrgidis et al. <sup>[113]</sup> identifizierten ein signifikant erhöhtes ON-Risiko bei Zahnextraktion (16fach) und bei Prothesenträgern (4,9fach).

Marx et al. <sup>[135]</sup> berichteten von einem Drittel asymptomatischer Kiefernekrosen. In unserer Studie überwog bei Erstmanifestation das symptomatische Stadium 2 (48%), bei Zweitmanifestation dagegen das asymptomatische Stadium 1 (47%), was wiederum mit den häufigeren Entstehungsgründen „spontan“ und „Prothesendruckstelle“ korrelieren könnte, da die Keimbesiedlungen bei Druckstellen nicht so invasiv wie nach Extraktionen sind. Bei spontaner Entstehung geht man tendenziell von deutlich geringerer Keiminvasion aus, so dass es Sinn macht, dass hier eher das asymptomatische, per Definition infektionsfreie Stadium 1 präsent ist. Diese Hypothese ginge einher mit der Tatsache, dass Stadium 3 bei Erstdiagnose nur bei Erstmanifestation vorlag.

Marx et al. <sup>[134]</sup> und Carlson et al. <sup>[42]</sup> kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass Patienten mit spontaner bzw. mikroläsionsbedingter Entstehung eine geringere Ausprägung der ON mit besserer Heilungstendenz haben.

Patienten mit p.o. BP weisen öfters spontane ON-Entstehung auf, entwickeln seltener das Stadium 3 (bei Marx et al. <sup>[134]</sup> in 16,7%) und erfahren darüber hinaus tendenziell eher Abheilung oder Verbesserung ihres Stadiums.

Von besonderem Interesse, gerade hinsichtlich der Früherkennung der Erkrankung, war die Beobachtung dass 28% der Patienten vor Erstmanifestation und 23,6% der Patienten vor Zweitmanifestation das sogenannte Stadium 0 aufwiesen. Bei der Hälfte dieser Patienten fand die potentiell auslösende Extraktion mit nachfolgend freiliegendem Knochen erst nach Diagnose BRONJ Stadium 0 statt. Dies unterstreicht die Annahme, dass die Infektion eine sekundäre Rolle in Pathophysiologie der BRONJ spielt, was auch von Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> bekräftigt wird. Allen et al. <sup>[10]</sup> vertreten dagegen die Meinung, dass es bisher keine fundierten Beweise dafür gibt, ob Infektionen eine primäre oder sekundäre Rolle im Ursachenkomplex der BRONJ spielen.

Jedoch entwickelten immerhin 38,9% der Stadium 0-Patienten unserer Studie freiliegenden Knochen auch ohne vorangegangene Extraktion.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob diese ON-Fälle im Sinne exponierten Knochens bei Stadium 0-Patienten in Zukunft durch noch größere Sorgfalt und strengere Indikationen für Zahnextraktionen vermieden werden könnten.

Das Risiko dieser Patienten eines der nachfolgenden Stadien zu erreichen ist laut Ruggiero et al. [188] noch weitgehend unbekannt. In unserer Studie erreichten alle Stadium 0-Patienten ein weiteres Stadium, wobei es durchschnittlich 7,2 Monate dauerte, bis es zu exponiertem Kieferknochen kam, das heißt 2,7fach länger als bei Patienten anderer Stadien. Die bei Stadium 0 anzunehmende geringere Keiminvasion könnte für die längere Dauer, bis es zu freiliegendem Knochen kommt, ursächlich sein.

## **6.5 Diskussion der Diagnostik**

### **6.5.1 Radiologische Ergebnisse**

Die Röntgendiagnostik erfolgte mehrheitlich durch Orthopantomogramme und ergab zu Beginn der ON vor allem leere Alveolen (34%) und Osteolysen (30%). Zum Teil blieben die Kortikaliswandungen der Alveolen noch Monate nach der Zahnextraktion erhalten, die knöcherne Durchbauung blieb aus, was sich durch das verminderte Knochenremodeling aufgrund BP-Gabe erklären lässt.

Dass es durchaus auch unauffällige Befunde geben kann, konnten wir an 12% der Bilder feststellen, dies wird auch bei Woo et al. [229], Fantasia et al. [68] und Boonyapakorn et al. [37] beobachtet. Bei einem Patienten war das erste wegweisende Verfahren eine Szintigraphie mit „neu aufgetretenem pathologischen Speicherherd im UK links“.

Die von manchen Autoren beschriebenen unspezifischen Veränderungen bei vermeintlich unauffälligen Befunden, wie die Verbreiterung des Parodontalspaltes, lassen sich jedoch nicht von einer chronischen PA marginalis unterscheiden [135].

Die von Ruggiero et al. [146] und Fantasia et al. [68] beschriebenen Röntgenbefunde fortgeschrittener Nekrosen mit mottenfraß-ähnlichen, unscharf begrenzten Radioluszenzen mit oder ohne radioopakem Randsaum im Sinne eines Sequesters, konnten wir bestätigen:

In der letzten Aufnahme im Beobachtungszeitraum sah man deutlich weniger leere Alveolen (12%), dafür stieg der Anteil an Sklerosierungen und Sequestern ungefähr auf das doppelte (12%) an, die Osteolysen hatten zum Teil an Ausmaß zugenommen. Immerhin zeigte sich bei 34% der Patienten der Röntgenbefund als unverändert. Ein Patient entwickelte im weiteren Krankheitsverlauf eine pathologische Kieferfraktur. Bei Ruggiero et al. [190] wiesen 5 von 63 Patienten eine Kontinuitätsunterbrechung des Kiefers auf.

Den Nutzen von Röntgenverlaufskontrollen zeigte sich in der Korrelation der posttherapeutischen Röntgenbefunde mit den Therapieergebnissen:

Patienten ohne röntgenologischem ON-Progress im Sinne einer progredienten Osteolyse (54%) zeigten auch generell bessere Genesungskriterien als Patienten mit röntgenologischem Progress (30%), in puncto Zunahme der ON sogar signifikant ( $p=0,013$ ), tendenziell signifikant in puncto Abheilung ( $p=0,062$ ).

### **6.5.2 Histologische und mikrobiologische Diagnostik**

Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptome der BRONJ und der vorwiegend malignen Grunderkrankungen der betroffenen Patienten, ist die histologische Untersuchung von OP-Resektaten obligatorisch. Ohne eine solche Untersuchung kann nicht mit letzter Sicherheit zwischen metastatischer Infiltration und Osteonekrose unterschieden werden.

Fantasia et al. [68] beobachteten jeweils dieselben histologischen Ergebnisse, mit dem Hauptmerkmal des nekrotischen Knochens und Abwesenheit von Osteozyten, unabhängig davon ob es sich um Resektionsmaterial oder um Material von Sequestrotomien oder Debridements handelte. Lamelläre Knochen mit fehlenden Osteozytenkernen wurden bei uns ebenfalls in 35,1% nachgewiesen. Es wird angenommen dass die Akkumulation nonvitaler Osteozyten aus der Suppression des Knochenremodelings resultiert und wurde histologisch auch von Hansen et al. [86] beobachtet, wobei der Einfluss auf die BRONJ nicht geklärt ist [8]. Reid et al. [172] und Allen et al. [8] stellten die Hypothese auf, dass die Osteozytenakkumulation auch aus einem direkt toxischen Effekt der BP auf die Osteozyten resultieren könnte. Dies wird unterstützt durch die vor kurzem festgestellte Tatsache, dass i.v. BP in den

Osteozytenlakunen eingebettet werden und somit die Osteozyten hohen BP-Konzentrationen aussetzen <sup>[178]</sup>. Die Hypothesen zur Rolle der Osteozyten bei der Pathophysiologie der BRONJ müssen in weiteren Studien erforscht werden. Großteils wurden in unserer Studie nekrotischer Knochen und chronisch granulierende (unspezifische) Entzündungen oder bakterielle Entzündungen gefunden. Bamias et al. <sup>[22]</sup> und Fantasia et al. <sup>[68]</sup> bestätigen dies und fügen hinzu, dass eine Keiminvasion stets angrenzend des nekrotischen Areals gefunden wurde. Osteoklasten sind typischerweise nicht nachzuweisen, angrenzendes Weichgewebe besteht charakteristischerweise aus Granulationsgewebe mit eitriger Entzündung <sup>[68]</sup>.

Mikrobiologisch identifizierte Boonyapakorn et al. <sup>[37]</sup> Aktinomyzeten, MRSA und Streptokokken Species. Raje et al. <sup>[169]</sup>, Marx et al. <sup>[134]</sup> und Sedghizadeh et al. <sup>[207]</sup>, stellen fest, dass mikrobiologische Nachweise eher unspezifisch sind, was auch wir bekräftigen. Häufig werden Aktinomyzeten nachgewiesen <sup>[156]</sup> und Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> stellten fest, dass im Falle eines positiven Befundes die antibiotische Therapie anzupassen sei. In unserer Studie wurden in nur 15,8% der Kulturen Actinomyces Spezies identifiziert, wohingegen es bei Kos et al. <sup>[111]</sup> 53% waren.

Generell muss man allerdings differenzieren zwischen einer echten Aktinomykose und einer lediglich oberflächlichen Kolonisation des Bakteriums, da dieses natürlicher Bestandteil des Mund-Nasen-Rachenraumes und dentaler Plaque ist. Dies betont auch Woo et al. <sup>[229]</sup>. Mikrobiologisch wurden bei allen Patienten unserer Studie vergrünende Streptokokken, welche ebenfalls zur physiologischen Mikroorganismenbesiedelung der Mundhöhle gehören, nachgewiesen. Insgesamt ergab sich eine große Vielfalt an nachgewiesenen Keimen. Weitere häufig identifizierte Mikroorganismen waren *Prevotella intermedia/nigrescens* (47,4%), *Neisseria subflava* (31,6%), gram-positive Anaerobier (z.B. *Gemella morbillorum*/Familie "Staphylococcaceae", *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* Species) (31,6%).

In der Studie von Marx et al. <sup>[134]</sup> wurden dagegen am häufigsten Aktinomyzeten, *Moraxella* und *Eikenella* Spezies nachgewiesen, was die

Heterogenität der Mikroorganismen widerspiegelt. Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass es keine spezifischen Keime der BRONJ gibt.

Sinnvoll sind mikrobiologische Kulturen zur Differentialdiagnose gleichzeitig bestehender Infektionen der Mundhöhle <sup>[156]</sup> und zur Anpassung der AB-Therapie durch Antibiogramme.

## **6.6 Diskussion der Therapieverfahren**

Aufgrund mangelnder allgemeingültiger Therapierichtlinien und Langzeitergebnisse <sup>[42,135,146,151,187,190]</sup>, weisen bisherige Therapieversuche gewissermaßen empirischen Charakter auf.

### **6.6.1 Konservative Therapie**

Einige Autoren (vor allem aus dem anglo-amerikanischen Raum) präferieren die konservative Therapie, beinhaltend langzeitige AB-Gaben, Spültherapien und Kürettagen <sup>[109]</sup>, obwohl hieraus meist keine Abheilung im Sinne einer geschlossenen Schleimhautdecke resultiert wie unsere Daten zeigen und von Bamias et al. <sup>[22]</sup> untermauert wird.

Andere Autoren favorisieren hingegen die operative Therapie <sup>[42,163,209]</sup>, wobei dies die perioperative AB-Gabe, vollständige Abtragung nekrotischen Knochens sowie plastische Deckung beinhaltet <sup>[161]</sup>.

Die antibiotische Therapie unseres Kollektivs wurde größtenteils (zu 79,1%) mittels oraler Präparate (vornehmlich Clindamycin und Penicillin V) für durchschnittlich 14 Tage angewandt. Dies führte vor allem zur kurzfristigen Linderung der Beschwerdesymptomatik in 72,1% der Fälle, jedoch in immerhin 16,2% zur vorübergehenden Abheilung der BRONJ.

Bamias et al. <sup>[22]</sup> verordnete Amoxicillin oder Amoxicillin/Metronidazol und bestätigt die lediglich kurzweiligen Verbesserungen des ON-Zustandes unter AB-Gabe; nur ein Patient konnte eine stabile Abheilung nach multiplen AB-Gaben aufweisen.

Bei Ripamonti et al. <sup>[174]</sup> erhielten alle Patienten AB, was in keinem der Fälle zur Abheilung der ON führte. Lediglich nach wiederholter AB-Gabe stellte sich eine Linderung der Symptomatik ein. Weiter wird von einer Besserung der putriden

Symptomatik unter täglicher Gabe von 500 mg Azithromycin p.o. über 9 Tage berichtet.

Boonyapakorn et al. <sup>[37]</sup> erreichte durch Gabe von Clindamycin 600mg 3x täglich über zwei Wochen und CHX-Spülungen (0,1%) kongruent mit unseren Beobachtungen einen schmerzfreien Zustand bei persistierend freiliegendem Knochen.

Im Falle von Penicillinallergien beschreibt Ruggiero et al <sup>[188]</sup> Erfolge mit Quinolonen, Metronidazol, Clindamycin, Doxycyclin und Erythromycin. Marx et al. <sup>[134]</sup> verordneten Penicillin V-K 500mg vier Mal täglich über 14 Tage oder bis Schmerzkontrolle gelingt. Bei Penicillinallergie verordneten Marx et al. Levofloxacin (Levaquin) 500mg/1x täglich, Doxycyclin (Vibramycin) 100mg/1x täglich oder Zithromycin (Zithromax) 250mg/1x täglich.

Eine Abheilung ging bei uns fast immer einher mit Beschwerdefreiheit, zumindest aber Beschwerdeverbesserung, wohingegen Beschwerdefreiheit- und verbesserung auch bei bestehender Persistenz der Kiefernekrose, im Sinne des Stadium 1, auftraten.

Die intravenösen Präparate zeigten sich signifikant besser ( $p=0,04$ ) hinsichtlich Beschwerdeverbesserung, wohingegen die oralen Präparate hinsichtlich Abheilung und Beschwerdefreiheit etwas bessere Ergebnisse erzielen konnten. Wie unsere Daten zeigen, scheinen die i.v. AB gegenüber den oralen AB nicht wesentlich überlegen zu sein, was vermutlich daran liegt, dass die systemischen AB bei Vorliegen einer avaskulären Knochennekrose ihren Wirkungsort nur beschränkt erreichen <sup>[148,190]</sup>.

Marx et al. <sup>[133]</sup> berichteten von 3-10% BRONJ-Fälle, die der konservativen Therapie gegenüber resistent sind. In therapieresistenten Fällen empfehlen Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> eine AB-Kombinationstherapie, Langzeit-AB-Gabe sowie i.v. AB, Marx et al. <sup>[134]</sup> empfehlen zusätzlich Metronidazol.

In der vorgelegten Studie wurden zur Spültherapie vor allem Chlorhexamed, Betaisodona und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> verwendet. Obwohl Spülungen durchaus zur Beschwerdeverbesserung (48,7%) und teils auch Beschwerdefreiheit (12,8%) verhelfen, stellten wir einen sehr hohen Anteil an ON-Persistenzen fest (92,3%).

Unseres Erachtens ist daher die Spültherapie als alleinige Therapie nicht immer ausreichend. Dies hängt jedoch individuell von verschiedenen Faktoren wie dem Stadium der Erkrankung oder dem Allgemeinzustand des Patienten mit beispielweise eingeschränkter Möglichkeit zur operativen Therapie oder bei nur noch geringer Lebenserwartung ab, wobei eine alleinige Spültherapie durchaus als ausreichend erachtet werden kann. Als adjuvantes Therapeutikum ist die Spültherapie jedoch grundsätzlich zu empfehlen.

Pires et al. <sup>[167]</sup>, Sarathy et al. <sup>[200]</sup> und Gibbs et al. <sup>[81]</sup> beobachteten eine Schmerzlinderung, Regression oder sogar Abheilung der ON durch Antibiotika,- und Spültherapie, Entfernung loser Sequester und Absetzen der BP.

Marx et al. <sup>[134]</sup> wendeten bei asymptomatisch freiliegendem Knochen ausschließlich CHX-Spülungen (0,12%) an und bei Infektion und Schmerzen zusätzlich Antibiotika. Gleichzeitig vertritt Marx die Meinung, dass der Versuchung eines primär chirurgischen Eingriffes widerstanden werden sollte.

Unsere Dokumentation zeigt, dass die behandelnden Zahnärzte beim Versuch die BRONJ zu therapieren, weitere zahlreiche Präparate zum Einsatz brachten, was zu einem gewissen Grad die Therapieresistenz der ON und die Unsicherheit in der Wahl des geeigneten Therapeutikums zum Ausdruck bringt: Unter anderem wurden Zinkoxyd/Tetracyclin, Eugenol, Nystaderm-Mundgel, Socketolsalbe, Aureomycin-Streifen, Solcoseryl, Protefixgel, Kamistad, Myzotect, Chlorphenol-Kampfer-Menthol-Lösung-Gaze-Streifen (CHKM-Streifen) und Corsodyl-Spülungen ohne nennenswerte Erfolge verwendet.

Einige Patienten wurden an anderen Kliniken adjuvant zur konservativen und operativen Therapie mit hyperbarem Sauerstoff (HBO) behandelt, wobei nur geringe Erfolge zu verzeichnen waren <sup>[22,43,126,135,144,151,174,190,235]</sup>. Der Evidenzgrad dieses Verfahrens ist bisher gering. Die HBO wird an der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen nicht angewandt.

### 6.6.2 Operative Therapie

Viele Autoren empfehlen primär eine konservative Therapie der ON und befürworten nur bei symptomatischen BRONJ-Stadien und therapierefraktären Fällen ein chirurgisches Vorgehen [18,37,63,92,135,151,190,229,232,235].

Woo et al. [229] legten dar, dass Infektionsmanagement, Schmerzkontrolle, Spültherapien sowie das Absetzen der BP chirurgischen Maßnahmen vorzuziehen seien. Auch Ruggiero et al. [190], Marx et al. [135] und das Expertengremium [156] sind der Meinung, dass ausgedehnte Osteotomien nicht durchweg zur Abheilung führen und sogar zur Verschlechterung des Zustandes oder Progression der ON führen können.

Carlson et al. [42] vertreten dagegen die Meinung, dass die wiederholten Empfehlungen für die konservative Therapie nicht evidenzbasiert und unwissenschaftlich seien und betont die Effektivität einer initialen operativen BRONJ-Therapie (inklusive perioperativer i.v. AB-Gabe sowie i.v. Dexamethason). Unterstützt wird seine Forderung durch 91,6% abgeheilte ON-Fälle nach OP. Auch andere Autoren berichten ebenfalls von der Wirksamkeit operativer Intervention bei BRONJ [6,120,155]. Laut Carlson et al. [42] stellt die operative BRONJ-Therapie das wichtigste und bedeutendste Verfahren dar.

Wie gezeigt, sprechen besonders Patienten mit oraler BP-Gabe gut auf die operative Therapie an, wohingegen Heilungsverläufe von Patienten mit i.v. BP-Einnahme weniger vorhersehbar sind. BP-Patienten (insbesondere jene mit i.v. Präparaten) reagieren allgemein unberechenbarer auf schon lange bewährte chirurgische Eingriffe, wie sie auch zur Behandlung der Osteoradionekrose oder Osteomyelitis durchgeführt werden [19,36,132,190].

Modellierende Osteotomien/Sequestrotomien mit plastischer Deckung wurden von uns zu verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet.

Während die Ergebnisse drei bis vier Wochen nach OP mit 41% Abheilung noch als zufriedenstellend zu werten sind, zeigte sich zum letzten Untersuchungszeitpunkt nur noch eine Abheilungsrate von 17,9%. Erfreulich war, dass beschwerdefreie Patienten zu 100% beschwerdefrei blieben, auch wenn es erneut zu freiliegendem Knochen kam.

Anfängliche Beschwerdebesserung nahm im weiteren Verlauf jedoch leider wieder von 25,6 % auf 7,7% ab. Erschreckend war, dass sich die Zunahmen der Kiefernekrosen zwischen den beiden Zeitabständen wieder verdreifachten. Analog zur antibiotischen Therapie trat auch nach OP zusammen mit einer Abheilung großteils Beschwerdefreiheit oder zumindest Beschwerdebesserung ein, wohingegen die ON-Persistenz vornehmlich ohne einhergehende Beschwerdefreiheit oder -besserung auftrat. Dennoch konnte sich durchaus trotz einer Persistenz des freiliegenden Knochens Beschwerdefreiheit- oder -besserung im Sinne des asymptomatischen Stadium 1 einstellen. Sogar das Vorhandensein einer Zunahme der ON schließt eine Linderung der Symptomatik nicht aus.

Aufgrund nicht zufriedenstellender OP-Ergebnisse erhielten 51,3% der Patienten im Durchschnitt 0,91 weitere OPs.

Obwohl sich die Resultate der letzten OP vom ersten zum letzten Untersuchungszeitpunkt nach dem Eingriff ebenfalls wieder verschlechterten, zeigten sie sich im Vergleich mit den Endergebnissen der ersten OP insgesamt zufriedenstellender und stabiler: eine 1,7fach bessere Abheilungsrate, eine stabile Beschwerdefreiheitsrate, eine doppelt so hohe Stabilität der Beschwerdebesserungsrate und eine fast nur halb so hohe Zunahme der Kiefernekrosen.

Es zeichnete sich hier abermals sehr deutlich ab, dass eine Abheilung mit Beschwerdefreiheit- und -besserung einhergeht und Persistenz eher alleinig vorkommt. Die Gesamtergebnisse konservativer und operativer Therapieoptionen werden von Van den Wyngaert <sup>[215]</sup> für 40 Patienten mit 27,5% Abheilungen und 72,5% Persistenzen präsentiert sowie von Mavrokokki et al. <sup>[139]</sup> für 83 Patienten mit 70% Persistenzen.

Diese Ergebnisse korrelieren in etwa mit unseren bei 68,2% Persistenzen (alle Therapieformen eingeschlossen).

Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> beschreibt die Problematik, intraoperativ überhaupt vitalen durchbluteten Knochen am Resektionsrand zu finden, da der gesamte Kieferknochen dem pharmakologischen Einfluss der BP ausgesetzt war, dem

Carlson et al. <sup>[42]</sup> andererseits widerspricht. Marx et al <sup>[133]</sup> empfiehlt aus diesem Grund eher ausgedehntere Resektionen, da ansonsten das Risiko der Persistenz oder Zunahme erhöht sei.

Zum Problem der intraoperativen Visualisierung und Unterscheidung von vitalem und nekrotischen Knochen kommt hinzu, dass aktuell nachgewiesen wurde, dass Blutungen aus dem Knochen nicht als sicheres Vitalitätszeichen gewertet werden können, da histologisch in diesen Bereichen ebenfalls nekrotischer Knochen nachgewiesen wurde <sup>[162,163]</sup>. Pautke et al.

<sup>[162]</sup> und Fleischer et al. <sup>[76]</sup> beschreiben hierzu unabhängig voneinander ein wertvolles Instrument zur Optimierung des Problems mittels Fluoreszenz-orientierter Nekroseabtragung. Das Prinzip beruht auf Anreicherung präoperativ verabreichter oraler Tetrazyklin-Präparate (Doxicyclin) im Bereich vitalen Knochens. Intraoperativ kann dann das eingelagerte Doxicyclin mittels Fluoreszenz-Lampe visualisiert und somit die Abgrenzung von vitalem und nekrotischem Knochen erheblich erleichtert werden. Erste klinische Ergebnisse sind vielversprechend.

Laut Kademani et al. <sup>[107]</sup> sollten operative Therapieverfahren nur bei Stadium 3–Patienten oder bei klar abgegrenzten Sequestern Anwendung finden; weiterhin sollen freiliegende nekrotische Areale, welche einen permanenten Reiz für das Weichgewebe darstellen, modellierend entfernt werden ohne jedoch weiteren Knochen zu exponieren. Carlson et al. <sup>[42]</sup> beschreibt akzeptable Ergebnisse nach operativer Therapie für Patienten mit Stadium 2 und 3.

Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> stellt im Update der AAOMS Therapieleitlinien vor, welche sich an den Stadien der BRONJ orientieren (Tabelle 33):

Tabelle 33: Therapieleitlinien der AAOMS gemäß den BRONJ-Stadien

<b>BRONJ Stadium</b>	<b>Therapieempfehlung</b>
Risikopatienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Therapieindikation</li> <li>• Patientenaufklärung</li> </ul>
Stadium 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• symptombezogene konservative Maßnahmen (einschließlich Schmerzmedikation und AB-Gabe)</li> </ul>
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spültherapie</li> <li>• quartalsweise Kontrollen</li> <li>• keine operative Therapie</li> <li>• Überdenken der Indikationen zur BP-Therapie</li> </ul>
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• symptombezogene p.o. AB-Therapie und Spültherapie</li> <li>• Schmerzkontrolle</li> <li>• oberflächliches Debridement zur Beseitigung von Weichgewebereizen</li> </ul>
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• operative Therapie kombiniert mit AB-Therapie</li> <li>• Spültherapie</li> <li>• Schmerzkontrolle</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><u>Unabhängig vom Stadium sollten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mobile Knochensequester entfernt werden</li> <li>• Die Extraktion symptomatischer Zähne sollte erwogen werden, da es unwahrscheinlich ist, dass sich hierdurch eine bereits bestehende ON verschlechtert</li> </ul>	

Unseres Erachtens kann der Therapieerfolg einer BRONJ nicht alleinig am Kriterium Abheilung, das heißt im Sinne einer geschlossenen Schleimhautdecke, bemessen werden. Wie die Ergebnisse zeigen und anhand der individuellen Krankengeschichten zu sehen war, bedeutet Beschwerdefreiheit oder wenigstens Besserung der Symptomatik bereits einen enormen Gewinn an Lebensqualität für die Betroffenen und ist als Erfolg zu werten. Ruggiero et al. <sup>[188]</sup> definiert konform dazu Therapieziele im Sinne einer Verhinderung einer Ausbreitung der BRONJ, Infektions- und Schmerzkontrolle sowie Prävention einer Zweitmanifestation als wichtigste Kriterien.

Ein Großteil unseres Patientenguts konnte posttherapeutisch in einen stabilen, schmerzfreien Zustand bei persistierend exponiertem Knochen (entsprechend Stadium 1) gebracht werden, was trotz offener Schleimhautdecke als Erfolg gewertet werden muss.

Es muss bedacht werden, dass unser Patientenkollektiv vorwiegend Amino-BP aufgrund maligner Grunderkrankungen (und daher meist mit mehr

Komorbiditäten/Begleitmedikationen als bei Patienten mit oraler BP-Gabe verbunden) verordnet bekamen, worunter bekanntermaßen die Kiefernekrosen ausgedehnter sind, größere Schleimhautdefekte verursachen und schlechter auf Therapiemaßnahmen ansprechen. Dies könnte ein Grund für die geringe Zahl kompletter Abheilungen sein. Das dokumentierte Therapieergebnis ist insofern mit Vorsicht zu genießen, weil der Krankheitsverlauf der BRONJ nach unseren Beobachtungen recht dynamisch war und relativ starken Schwankungen unterlag, so dass das letzte erfasste Ergebnis nur eine Momentaufnahme darstellen kann.

Es sei angemerkt, dass aufgrund des retrospektiven Studiendesigns Einflüsse der konservativen Therapie auf die Datenauswertung der operativen Therapie nicht völlig ausgeschlossen werden konnten, d.h. die Patienten erhielten mehrheitlich zusätzlich perioperative AB-Gaben, des Weiteren bekamen viele Patienten multiple AB-Therapien mit verschiedenen Präparaten, während wir uns in der Analyse jeweils auf das erste verabreichte AB konzentrierten, ähnliches gilt für die Spültherapie.

Die BRONJ-Therapie ist als schwierig, langwierig und ungewiss einzustufen. Unseres Erachtens kann an dieser Stelle aufgrund unserer Ergebnisse sowie der Berichte aus der Literatur keine ausschließliche Empfehlung für die konservative oder operative Therapie gegeben werden, zumal das ON-Risiko nicht pauschal, sondern individuell für den jeweiligen Patienten evaluiert werden muss: Es spielen viele Faktoren wie der Allgemeinzustand des Patienten hinsichtlich Grunderkrankung und Begleitmedikation, das BRONJ-Infektionsausmaß und die Stadieneinteilung, die Größe des Schleimhautdefektes, Art und Dauer der BP-Therapie eine Rolle bei der Entscheidungsfindung. Das Risiko einer Operation und der Anästhesie ist für Krebspatienten oftmals zu hoch <sup>[133]</sup>. Dennoch wiesen unsere Patienten nach der zweiten OP die niedrigste Zahl an Persistenzen auf im Vergleich zu den anderen Therapieverfahren, so dass die operative Therapie durchaus ihre Effektivität beweist. Konservative Therapieverfahren sind aus unserer Sicht ohnehin obligatorisch in jedem ON-Stadium und adjuvant zur eventuellen operativen Therapie einzusetzen.

An dieser Stelle sei nochmals auf die im Kapitel 3.1.5 erläuterte Einteilung der Patienten in Risikogruppen hingewiesen. Gerade die stadienbezogene Therapie hat sich als vorteilhaft erwiesen <sup>[188]</sup>. Es sind dringend weitere prospektive Studien nötig, um die optimale Therapieform zu finden. Was dem Patienten im Einzelfall am Besten hilft, bleibt stets aufs Neue eine individuelle Entscheidung, unter Abwägung aller genannten Faktoren.

Es sei daher nochmals insbesondere die Bedeutung der Prävention vor, während und nach BP-Therapie hervorgehoben.

Trotz allem muss bei den Überlegungen zur BRONJ-Therapie die Unterstützung der onkologischen Therapie mit BP immer oberste Priorität behalten.

## **6.7 Schlussfolgerung / Aussichten**

Durch steigende Verordnungszahlen der BP in Deutschland, muss in Zukunft mit einer Zunahme des Krankheitsbildes BRONJ gerechnet werden.

Vorsicht ist geboten bei BP-Langzeittherapie, vor allem mit intravenösen Amino-BP, insbesondere Zoledronat und Pamidronat.

Auch wenn die BRONJ „nur“ eine seltene Nebenwirkung der BP-Therapie darstellt, ist sie für die Betroffenen, die ohnehin meist schon mit einem schweren Krebsleiden zu kämpfen haben, eine schlimme und dramatische Situation.

Die schwierigen, langwierigen Therapien haben eher schlechte Erfolgsprognosen. Aufgrund mangelnder Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und/oder des radiologischen Befundes muss angenommen werden, dass die Knochendefekte möglicherweise permanenten Charakter aufweisen <sup>[22]</sup>.

Gleichzeitig dürfen wir aber die Bisphosphonate nicht verteufeln, da sie hinsichtlich der Grunderkrankungen zur Lebensqualität der Patienten einen enormen Beitrag leisten. Richtigerweise wird dennoch darauf hingewiesen, dass Nutzen und Risiko der BP-Therapie immer sorgfältig überdacht werden sollten <sup>[74,159,160]</sup>.

Durch weitere Forschung gilt es tiefer in den Pathomechanismus der BRONJ-Entstehung einzudringen, um frühzeitig eingreifen zu können, die Symptome zu erkennen und richtig zu deuten.

Das Patientengut wird seine komplexe Heterogenität mit verschiedensten Grunderkrankungen, Begleitmedikationen unterschiedlichster Wirkstoffklassen und Nebenwirkungsspektren, individuellen Prädispositionsfaktoren wie die dentale Vorlast und eine Vielfalt an Komorbiditäten stets beibehalten.

Hierin liegt die Komplexität und Schwierigkeit, die Kausalität zwischen den Bisphosphonaten und der Kiefernekrose zu ergründen und die große Herausforderung für jeden Patienten die angemessene Therapie zu finden.

Wie viele epidemiologische Studien zeigen, scheint ein Kausalzusammenhang zwischen Bisphosphonaten und der Entstehung einer BRONJ zu bestehen. Die Hypothese der Kausalität beruht auf der positiven Korrelation zwischen der Potenz des BP sowie der BP-Einnahmedauer und einer erhöhten ON-Inzidenz [188].

Die bereits belegte Korrelation der BP mit der ON beweist jedoch aktuell noch keine ausreichend belegte Kausalität [37,62,156]. Vielleicht wird eine Kausalität jedoch niemals wissenschaftlich bewiesen werden können, da die Trennung der Einflüsse des BP-Präparates einerseits und der malignen Grunderkrankung mit sämtlichen Risikofaktoren und individuellen Variabilitäten andererseits nicht gelingen kann. Dennoch bleibt aufgrund der bekannten Wirkmechanismen kein großer Zweifel daran, dass die Bisphosphonate, wenngleich die Pathogenese ein multifaktorielles Geschehen zu sein scheint, die Ursache dieser Form von Kiefernekrosen darstellen.

Edwards et al. [65] bekräftigt dies durch die Feststellung dass über 6000 BRONJ-Fälle der US Food and Drug Administration (FDA) gemeldet wurden, bei denen neben der BP-Gabe keinerlei Begleitmedikationen dokumentiert wurden. Auch wir haben drei Patientenfälle dieser Art vorzuweisen. Daher ist von einer extrem kleinen Wahrscheinlichkeit auszugehen, dass die Effekte der BP nicht Verursacher der BRONJ sind.

Weitere prospektive Langzeit-Studien sind dringend nötig, viele Fragen sind noch immer offen:

Wie ist der genaue Pathomechanismus der BRONJ auf zellulärer und molekularer Ebene? Bewirkt das Sistieren der BP, womöglich sogar der i.v. Präparate, einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf? Besteht die Möglichkeit, durch alternative Dosierungsschemata die Inzidenz der ON zu minimieren und gleichzeitig die Vorteile der BP zu nutzen?

Beispielsweise könnten bei stabiler Grunderkrankung niedriger potente (Nonamino-) BP zum Einsatz kommen <sup>[105,141]</sup>. Die zugrundeliegende Hypothese ist die lange biologische Aktivität der i.v. BP <sup>[188]</sup>.

Erste positive Daten zu einem 8,4fach niedrigerem ON-Risiko durch alternative Therapieschemata liefert die retrospektive Studie von Corso et al. <sup>[49]</sup>: MM-Patienten, welche geringere i.v. BP-Dosen erhielten, hatte gleichzeitig ein niedrigeres BRONJ-Risiko und vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Prävention von pathologischen Frakturen.

Von Interesse sind auch die Ergebnisse einer Vergleichsstudie mit Alendronat welche die Überlegenheit von Teriparatid hinsichtlich der Schmerzreduktion gegenüber der Bisphosphonat-Therapie darlegt. Das Risiko für schwere Rückenschmerzen war bei den Teriparatid-Patientinnen nur halb so hoch wie bei den Alendronat-Patientinnen <sup>[195]</sup>.

Welche Begleitrisikofaktoren, wenn überhaupt, stellen eine Prädisposition für die BRONJ dar? Es müssen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Begleitmedikation bis hin zu individuellen genetischen Anlagen untersucht werden. Dies wird durch die Arbeit von Sarasquete et al. <sup>[199]</sup> deutlich, der aufzeigt, dass Einzelnukleotid-Polymorphismen im Cytochrom P450-2C-Gen bei MM-Patienten mit i.v. BP-Therapie mit einem erhöhten BRONJ-Risiko assoziiert sind.

Was für einen Einfluss haben BP auf die Heilung des intraoralen Weichgewebes? Welcher Art sind die antiangiogenetischen Effekte der BP auf die Knochenheilung? Weiterentwicklung von Hilfsmitteln zur ON-Risikoabschätzung wie das Serum-CTX könnten vermehrt zum Einsatz

kommen oder es könnte ein Stagingssystem entwickelt werden, anhand dessen die Therapierichtlinien eingesetzt werden <sup>[229]</sup>.

Ebenso stellt die Fluoreszenz—orientierte Nekroseabtragung eine vielversprechende Methode für die Zukunft dar. Allgemeingültige Therapierichtlinien hierzu gilt es ebenfalls noch zu entwickeln.

Nach einer anfänglichen Tendenz hin zu konservativen Therapieempfehlungen ist der aktuelle Trend wieder zur operativen Therapie erkennbar.

Aber auch gerade das Erkennen und Deuten der frühen Stadien und Erstsymptome, um exponierten Knochen im besten Falle zu verhindern, ist von besonderer Bedeutung, da durch frühe Interventionen bessere Heilungsaussichten bestehen und die resultierenden Knochendefekte weniger ausgeprägt sind <sup>[140,217]</sup>.

In Zukunft müssen Therapie- bzw. Präventionsansätze für die BRONJ schon greifen, bevor zahnärztliche Eingriffe stattfinden und/oder Erstsymptome überhaupt auftreten. Das gleiche Bewusstsein gilt bei bereits diagnostizierter Erstmanifestation mit dem Risiko für eine Zweitmanifestation. Es sei an Mediziner aller Fachrichtungen appelliert, durch interdisziplinäre Therapien das Beste für die betroffenen Patienten zu erzielen.

Die Einrichtung des BRONJ-Zentralregisters der Universitätsklinik Charité in Berlin <sup>[71]</sup> ist ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung Ursachenforschung ([www.charite.de/zmk](http://www.charite.de/zmk)).

## 7 Zusammenfassung

Die BRONJ hat sich zu einem mittlerweile weithin bekannten und ernsthaften klinischen Problem entwickelt, insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit malignen Grunderkrankungen und intravenöser Applikation von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten (BP). Erstmals wurde im Jahr 2003 über einen möglichen Zusammenhang berichtet.

Ziel dieser Studie ist es, Daten von Patienten mit manifester Bisphosphonat assoziierter Kiefernekrose (BRONJ) zu untersuchen um alle in Frage kommenden Einflussfaktoren zu identifizieren. Die vorliegende Studie analysiert in 50 Patientenfällen sowohl verschiedene Grunderkrankungen als auch die BP-Schemata, Begleitmedikationen (mit Nebenwirkungsspektrum), Komorbiditäten, sie differenziert zwischen Erst- und Zweitmanifestation der BRONJ, berücksichtigt die Stadieneinteilung der AAOMS und das neue Stadium 0, die dentale Vorgeschichte der Patienten, potentiell auslösende Trigger und Erstsymptome der Osteonekrose, verschiedene diagnostische (histologische, mikrobiologische und radiologische) sowie therapeutische Verfahren mit entsprechendem Outcome werden untersucht.

Die meisten unserer Patienten litten an einer malignen Grunderkrankung und erhielten intravenöse BP-Präparate. Histologische, mikrobiologische, radiologische Diagnosen und klinische Erstsymptome der BRONJ sind unspezifisch. Nur eine genaue Anamnese kann hier einen Zusammenhang herstellen. Eine längere Einnahme von BP korreliert mit erhöhtem ON-Risiko und gehäufterer spontaner ON-Entstehung. Patienten mit oraler BP-Therapie sprechen besser auf Therapievorsuche an. Unsere Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass das Sistieren der i.v. BP möglicherweise einen positiven Effekt auf die Abheilung haben könnte. Ob dem tatsächlich so ist und ob dies jedoch möglicherweise eher aus den angiogenetischen Effekten der BP oder aus den Wirkungen auf den Knochen herrührt bleibt weiterhin in nachfolgenden Studien zu untersuchen. Die Verschlechterung der Durchblutungs- und Ernährungssituation und damit auch der Abwehrlage des Kieferknochens unter BP-Gabe scheint ein wichtiger Faktor für Entstehung und Verlauf der BRONJ zu sein. Der Nutzen des Absetzens der BP steht möglicherweise im Zusammenhang mit vorangegangener BP-Dauer.

In Übereinstimmungen zu anderen Studien konnte in der eigenen Arbeit ein vorangegangener zahnärztlich-chirurgischer Eingriff, insbesondere die Zahnextraktion, als wichtigster Risikofaktor identifiziert werden. Die ON-Zweitmanifestation tritt häufiger als die Erstmanifestation ohne dentogenen Focus (spontan oder durch Prothesedruckstellen) auf. Dies geht einher mit einer eher infektiösen, symptomatischen Erstmanifestation im Sinne des Stadium 1 und 3. Nach einer Zahnextraktion dauert es bei Patienten mit zuvor diagnostiziertem Stadium 0 (ohne freiliegenden Knochen) bis zum Erreichen eines weiteren Stadiums (mit exponiertem Knochen) 2,7fach länger als bei Patienten ohne manifestes Stadium 0. BRONJ-Prädispositionen sind vor allem die PA marginalis und (an zweithäufigster Stelle) die PA apicalis, schlecht sitzende Prothesen, eine hohe dentale Vorlast sowie ungenügende Mundhygiene. Eine Parodontitis-Therapie hat positiven Einfluss auf den Zeitpunkt der ON-Manifestation. Eine PA apicalis hat stärkeren (negativen) Einfluss auf das Therapieergebnis als auf die ON-Manifestation. Ebenso hat eine gute Mundhygiene positiven Effekt auf die Genesung. Lokalisation der ON ist am häufigsten der posteriore Unterkiefer, dort vor allem lingual in regio der Linea mylohyoidea. Der zahnärztlichen Prävention kommt bei dem Krankheitsbild BRONJ eine herausragende Rolle zu. Die BRONJ ist schwer zu therapieren. Anhand unserer Daten zeigt sich der Nutzen der operativen Therapie mit den geringeren Zahlen an Persistenzen im Vergleich zur konservativen Therapie. Gleichzeitig kann man aber grundsätzlich für alle Patienten die konservative Therapie mit Antibiotika, Spülungen und gegebenenfalls Sequestrotomien empfehlen, da hierunter insbesondere eine deutliche Besserung der Symptomatik erzielt werden kann. ON-Abheilungen gehen meist mit Beschwerdelinderungen einher, wohingegen Persistenzen oder gar Progressionen der ON nicht mit verstärkter Beschwerdesymptomatik vergesellschaftet sein müssen. Daher ist ein symptomloser Zustand als Therapieerfolg zu werten. Konsens besteht aufgrund bisheriger Studienergebnisse darüber, dass zur Entwicklung der BRONJ eine Reihe zusätzlicher Risikofaktoren im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens bedeutsam sind.

## 8 Literaturverzeichnis

1. AAE. American Association of Endodontists Position Statement: Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. 2006.
2. Aapro M., Abrahamsson P.A., Body J.J., Coleman R.E., Colomer R., Costa L., Crino L., Dirix L., Gnant M., Gralow J., Hadji P., Hortobagyi G.N., Jonat W., Lipton A., Monnier A., Paterson A.H., Rizzoli R., Saad F., Thurlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420-32.
3. Abu-Id M.H., Acil Y., Gottschalk J., Kreusch T. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10:73-81.
4. Abu-Id M.H., Warnke P.H., Gottschalk J., Springer I., Wiltfang J., Acil Y., Russo P.A., Kreusch T. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:95-103.
5. Actonel. Product information. Cincinnati, OH: Procter and Gamble Pharmaceuticals; 2005.
6. Adornato M.C., Morcos I., Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 2007;138:971-7.
7. Alexandersen P., Peris P., Guanabens N., Byrjalsen I., Alvarez L., Solberg H., Cloos P.A. Non-isomerized C-telopeptide fragments are highly sensitive markers for monitoring disease activity and treatment efficacy in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2005;20:588-95.
8. Allen M.R. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells Tissues Organs* 2009;189:289-94.
9. Allen M.R., Burr D.B. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:987-94.
10. Allen M.R., Burr D.B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:61-70.
11. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Advisory Task Force on Bisphosphonate - Related Osteonecrosis of the Jaws. AAOMS position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:369-76.
12. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1144-50.
13. Amler M.H., Johnson P.L., Salman I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J Am Dent Assoc* 1960;61:32-44.
14. Ashcroft A.J., Davies F.E., Morgan G.J. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003;4:284-92.

15. Assael L.A. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:35-43.
16. Assouline-Dayana Y., Chang C., Greenspan A., Shoenfeld Y., Gershwin M.E. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:94-124.
17. Ault A. Jaw necrosis affects 1 in 1.700 on oral bisphosphonates. *Internal Medicine News* 2008;41:23.
18. Badros A., Weikel D., Salama A., Goloubeva O., Schneider A., Rapoport A., Fenton R., Gahres N., Sausville E., Ord R., Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945-52.
19. Bagan J.V. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates. Multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral oncology* 2006;42:327-9.
20. Bagan J.V., Murillo J., Jimenez Y., Poveda R., Milian M.A., Sanchis J.M., Silvestre F.J., Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *Journal of oral pathology & medicine* 2005;34:120-3.
21. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P., Ravn P., Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003;33:301-7.
22. Bamias A., Kastiris E., Bamia C., Mouloupoulos L.A., Melakopoulos I., Bozas G., Koutsoukou V., Gika D., Anagnostopoulos A. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After treatment with Bisphosphonates:: Incidence and Risk Factors. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23.
23. Barry C.P., Ryan C.D., Stassen L.F. Osteomyelitis of the maxilla secondary to osteopetrosis: a report of 2 cases in sisters. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:144-7.
24. Bartl R. *Anti-Osteoporotika; Osteologische Grundlagen, Pharmakologie und klinische Anwendung.* Stuttgart: Verlag WVG; 2007.
25. Bartl R., Bartl C. *Osteoporose-Manual Diagnostik, Prevention und Therapie.* Berlin; Heidelberg: Springer Verlag 2004.
26. Bartl R., Frisch B. *Das Bisphosphonat-Manual.* Berlin; Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 2001:35.
27. Berenson J.R. Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. *Semin Oncol* 2002;29:11-6.
28. Berenson J.R. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005;10:52-62.
29. Berenson J.R., Hillner B.E., Kyle R.A., Anderson K., Lipton A., Yee G.C., Biermann J.S. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002;20:3719-36.
30. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L., Dimopoulos M.A., Bordoni R., George S., Lipton A., Keller A., Ballester O., Kovacs M., Blacklock H., Bell R., Simeone J.F., Reitsma D.J., Heffernan M., Seaman J., Knight R.D. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma

- patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602.
31. Berenson J.R., Lichtenstein A., Porter L., Dimopoulos M.A., Bordoni R., George S., Lipton A., Keller A., Ballester O., Kovacs M.J., Blacklock H.A., Bell R., Simeone J., Reitsma D.J., Heffernan M., Seaman J., Knight R.D. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
  32. Berenson J.R., Rosen L.S., Howell A., Porter L., Coleman R.E., Morley W., Dreicer R., Kuross S.A., Lipton A., Seaman J.J. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-200.
  33. Bishay N., Petrikowski C.G., Maxymiw W.G., Lee L., Wood R.E. Optimum dental radiography in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:375-9.
  34. Body J.J. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 2006;12:6258s-63s.
  35. Bolland M.J., Grey A.B., Horne A.M., Briggs S.E., Thomas M.G., Ellis-Pegler R.B., Callon K.E., Gamble G.D., Reid I.R. Effects of intravenous zoledronate on bone turnover and BMD persist for at least 24 months. *J Bone Miner Res* 2008;23:1304-8.
  36. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P., Tucci J.R., Emkey R.D., Tonino R.P., Rodriguez-Portales J.A., Downs R.W., Gupta J., Santora A.C., Liberman U.A. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
  37. Boonyapakorn T., Schirmer I., Reichart P.A., Sturm I., Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857-69.
  38. Bouquot J.E., McMahon R.E. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1003-20.
  39. Brenner H., Arndt V. Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:441-7.
  40. Brunski J.B. In vivo bone response to biochemical loading at the bone/dental-implant interface. *Adv Dent Res* 1999;13:99-119.
  41. Cardaropoli G., Araujo M., Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2003;30:809-18.
  42. Carlson E.R., Basile J.D. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:85-95.
  43. Carter G., Goss A.N., Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005;182:413-5.
  44. Carter G.D., Goss A.N. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003;48:268.

45. Chang J.T., Green L., Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003;349:1676-9.
46. Cheng A., Mavrokokki A., Carter G., Stein B., Fazzalari N.L., Wilson D.F., Goss A.N. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* 2005;50:S4-13.
47. Christgau S., Cloos P.A. Current and future applications of bone turnover markers. *Clin Lab* 2003;49:439-46.
48. Chuah C., Barnes D.J., Kwok M., Corbin A., Deininger M.W., Druker B.J., Melo J.V. Zoledronate inhibits proliferation and induces apoptosis of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia cells. *Leukemia* 2005;19:1896-904.
49. Corso A., Varettoni M., Zappasodi P., Klersy C., Mangiacavalli S., Pica G., Lazzarino M. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2007;21:1545-8.
50. Dannemann C., Zwahlen R., Gratz K.W. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 2006;136:504-9.
51. Dearden W.F. The causation of phosphorus necrosis. *BMJ* 1901;2:408.
52. Delmas P.D. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:462-6.
53. Derenne S., Amiot M., Barille S., Collette M., Robillard N., Berthaud P., Harousseau J.L., Bataille R. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoral environment. *J Bone Miner Res* 1999;14:2048-56.
54. Diel I.J. Kieferknochenosteonekrose-Nebenwirkungen unter Bisphosphonattherapie. *InFoOnkologie* 2004;7:328-30.
55. Diel I.J. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review. *Support Care Cancer* 2007;15:1243-9.
56. Diel I.J., Fogelman I., Al-Nawas B., Hoffmeister B., Migliorati C., Gligorov J., Vaananen K., Pylkkanen L., Pecherstorfer M., Aapro M.S. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:198-207.
57. Diel I.J., Possinger K., Hrsg. *Bisphosphonate in der Onkologie*. Bremen: Uni-Med Verlag; 1999:15-22.
58. Diel I.J., von Minckwitz G., Hrsg. *Bisphosphonate in der Supportivtherapie des Mammakarzinoms; Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome*. München; Wien; New York: W. Zuckschwerdt Verlag; 2002.
59. Dimopoulos M.A., Kastiris E., Anagnostopoulos A., Melakopoulos I., Gika D., Mouloupoulos L.A., Bamia C., Terpos E., Tsionos K., Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006;91:968-71.

60. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Bamia C., Melakopoulos I., Gika D., Roussou M., Migkou M., Eleftherakis-Papaiakovou E., Christoulas D., Terpos E., Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009;20:117-20.
61. Dixon R.B., Tricker N.D., Garetto L.P. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res* 1997; 76:336.
62. Dodson T.B. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:44-52.
63. Dodson T.B., Raje N.S., Caruso P.A., Rosenberg A.E. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-2008. A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw. *N Engl J Med* 2008;358:1283-91.
64. Durie B.G., Katz M., Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99-102.
65. Edwards B.J., Gounder M., McKoy J.M., Boyd I., Farrugia M., Migliorati C., Marx R., Ruggiero S., Dimopoulos M., Raisch D.W., Singhal S., Carson K., Obadina E., Trifilio S., West D., Mehta J., Bennett C.L. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008;9:1166-72.
66. Estilo C.L., Fornier M., Farooki A., Carlson D., Bohle G., 3rd, Huryn J.M. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26:4037-8.
67. Estilo C.L., Van Poznak C.H., Williams T., Bohle G.C., Lwin P.T., Zhou Q., Riedel E.R., Carlson D.L., Schoder H., Farooki A., Fornier M., Halpern J.L., Tunick S.J., Huryn J.M. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2008;13:911-20.
68. Fantasia J.E. Bisphosphonates- what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:53-60.
69. Farrugia M.C., Summerlin D.J., Krowiak E., Huntley T., Freeman S., Borrowdale R., Tomich C. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006;116:115-20.
70. Fehm T., Beck V., Banys M., Lipp H.P., Hairass M., Reinert S., Solomayer E.F., Wallwiener D., Krimmel M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112:605-9.
71. Felsenberg D., B. H., Amling M., Mundlos S., Seibel M.J., Fratzl P. Necrosis of the jaw after high-dose bisphosphonate therapy. *Dtsch ArzteblD* 2006;103:2681-2.
72. Ficarra G., Beninati F., Rubino I., Vannucchi A., Longo G., Tonelli P., Pini P.G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J clin periodontol* 2005;32:1123-8.
73. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 3. Aufl. New York: Parthenon Publishing Group; 1997.

74. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
75. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J* 2003;12 Suppl 2:142-6.
76. Fleisher K.E., Doty S., Kottal S., Phelan J., Norman R.G., Glickman R.S. Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2646-53.
77. Fosamax. Product information. NJ: Whitehouse Station NJ Merck Co; 2005.
78. Fournier P., Boissier S., Filleur S., Guglielmi J., Cabon F., Colombel M., Clezardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538-44.
79. Generali D., Dovio A., Tampellini M., Tucci M., Tedoldi S., Torta M., Bonardi S., Allevi G., Aguggini S., Milani M., Harris A.L., Bottini A., Dogliotti L., Angeli A., Berruti A. Changes of bone turnover markers and serum PTH after night or morning administration of zoledronic acid in breast cancer patients with bone metastases. *Br J Cancer* 2008;98:1753-8.
80. Gibbons C.L., Petra M., Smith R., Athanasou N.A. Bisphosphonate treatment of benign multifocal and unifocal osteolytic tumours of bone. *Sarcoma* 2003;7:35-41.
81. Gibbs S.D., O'Grady J., Seymour J.F., Prince H.M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005;183:549-50.
82. Gleeson H., Wiltshire E., Briody J., Hall J., Chaitow J., Sillence D., Cowell C., Munns C. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol* 2008;35:707-12.
83. Green J.R. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9 Suppl 4:3-13.
84. Greenberg M.S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:259-60.
85. Gutta R., Louis P.J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:186-93.
86. Hansen T., Kunkel M., Weber A., James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
87. Harper R.P., Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:573-80.
88. Hay K.D., Bishop P.A. Association of osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate pharmacotherapy: dental implications. *N Z Dent J* 2006;102:4-9.

89. Helfrich M.H. Osteoclast diseases and dental abnormalities. *Arch Oral Biol* 2005;50:115-22.
90. Hellstein J.W., Marek C.L. Bis-Phosphy Jaw, Phosphy Jaw and the 21st Century: Bisphosphonate-Associated Complications Of The Jaws. *J oral maxillofac surg* 2004;62:1563-5.
91. Hellstein J.W., Marek C.L. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phosphy jaw): is this phosphy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-9.
92. Hewitt C., Farah C.S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007;36:319-28.
93. Hillner B.E., Ingle J.N., Berenson J.R., Janjan N.A., Albain K.S., Lipton A., Yee G., Biermann J.S., Chlebowski R.T., Pfister D.G. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000;18:1378-91.
94. Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T., Gralow J., Yee G.C., Janjan N.A., Cauley J.A., Blumenstein B.A., Albain K.S., Lipton A., Brown S. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-57.
95. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-92.
96. Hoff A.O., Toth B.B., Altundag K., Guarneri V., Adamus A., Nooka A.K., Sayegh G.G., Johnson M.M., Gagel R.F., Hortobagyi G.N. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *ASCO Annual Meeting Proceedings (postmeeting edition)*. *J Clin Oncol* 2006;24.
97. Hoff A.O., Toth B.B., Altundag K., Johnson M.M., Warneke C.L., Hu M., Nooka A., Sayegh G., Guarneri V., Desrouleaux K., Cui J., Adamus A., Gagel R.F., Hortobagyi G.N. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008;23:826-36.
98. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A., Porter L., Blayney D., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J.F., Seaman J.J., Knight R.D., Heffernan M., Mellars K., Reitsma D.J. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-44.
99. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Porter L., Blayney D., Lipton A., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J.F., Seaman J., Knight R.D. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1785-91.
100. Hughes D.E., MacDonald B.R., Russell R.G., Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989;83:1930-5.

101. Huja S.S., Fernandez S.A., Hill K.J., Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006;288:1243-9.
102. IMS Health. NPA plus: Prescription drug information; 2006.
103. Jadu F., Lee L., Pharoah M., Reece D., Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18:2015-9.
104. Johnston C.C., Jr., Lavy N., Lord T., Vellios F., Merritt A.D., Deiss W.P., Jr. Osteopetrosis. A clinical, genetic, metabolic, and morphologic study of the dominantly inherited, benign form. *Medicine (Baltimore)* 1968;47:149-67.
105. Jones J.R., Lehtinen T., Riphagen F.E., von Roemeling R. Adverse event (AE) reporting of oral clodronate with emphasis on osteonecrosis of the jaws (Abstract). Presented at the Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology. 2005:Abstract 799.
106. Jung A., Bisaz S., Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcif Tissue Res* 1973;11:269-80.
107. Kademani D., Koka S., Lacy M.Q., Rajkumar S.V. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1100-3.
108. Khamaisi M., Regev E., Yarom N., Avni B., Leitersdorf E., Raz I., Elad S. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1172-5.
109. Khosla S., Burr D., Cauley J., Dempster D.W., Ebeling P.R., Felsenberg D., Gagel R.F., Gilsanz V., Guise T., Koka S., McCauley L.K., McGowan J., McKee M.D., Mohla S., Pendrys D.G., Raisz L.G., Ruggiero S.L., Shafer D.M., Shum L., Silverman S.L., Van Poznak C.H., Watts N., Woo S.B., Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
110. Kimmel D.B. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 2007;86:1022-33.
111. Kos M., Kuebler J.F., Luczak K., Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg* 2009.
112. Kunzmann V., Bauer E., Feurle J., Weissinger F., Tony H.P., Wilhelm M. Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* 2000;96:384-92.
113. Kyrgidis A., Vahtsevanos K., Koloutsos G., Andreadis C., Boukovinas I., Teleioudis Z., Patrikidou A., Triaridis S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4634-8.
114. Lacy M.Q., Dispenzieri A., Gertz M.A., Greipp P.R., Gollbach K.L., Hayman S.R., Kumar S., Lust J.A., Rajkumar S.V., Russell S.J., Witzig

- T.E., Zeldenrust S.R., Dingli D., Bergsagel P.L., Fonseca R., Reeder C.B., Stewart A.K., Roy V., Dalton R.J., Carr A.B., Kademani D., Keller E.E., Viozzi C.F., Kyle R.A. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1047-53.
115. Landesberg R., Cozin M., Cremers S., Woo V., Kousteni S., Sinha S., Garrett-Sinha L., Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:839-47.
116. Lau A.N., Adachi J.D. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy. *J Rheumatol* 2009;36:1835-7.
117. Ledoux D., Hamma-Kourbali Y., Di Benedetto M., Foucault-Bertaud A., Oudar O., Sainte-Catherine O., Lecouvey M., Kraemer M. A new dimethyl ester bisphosphonate inhibits angiogenesis and growth of human epidermoid carcinoma xenograft in nude mice. *Anticancer Drugs* 2006;17:479-85.
118. Lehrer S., Montazem A., Ramanathan L., Pessin-Minsley M., Pfail J., Stock R.G., Kogan R. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:389-91.
119. Lerner U.H. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006;85:584-95.
120. Levin L., Laviv A., Schwartz-Arad D. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2007;138:1218-20.
121. Li C., Mori S., Li J., Kaji Y., Akiyama T., Kawanishi J., Norimatsu H. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:429-36.
122. Li J., Mori S., Kaji Y., Kawanishi J., Akiyama T., Norimatsu H. Concentration of bisphosphonate (incadronate) in callus area and its effects on fracture healing in rats. *J Bone Miner Res* 2000;15:2042-51.
123. Lin J.H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85.
124. Lin J.H., Russell G., Gertz B. Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:18-26.
125. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N., Simeone J., Knight R.D., Mellars K., Reitsma D.J., Heffernan M., Seaman J.J. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-90.
126. Lugassy G., Shaham R., Nemets A., Ben-Dor D., Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004;117:440-1.
127. Magopoulos C., Karakinaris G., Telioudis Z., Vahtsevanos K., Dimitrakopoulos I., Antoniadis K., Delaroudis S. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol* 2007;28:158-63.

128. Major P.P., Coleman R.E. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. *Semin Oncol* 2001;28:17-24.
129. Malmgren B., Astrom E., Soderhall S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008;37:196-200.
130. Mariani S., Muraro M., Pantaleoni F., Fiore F., Nuschak B., Peola S., Foglietta M., Palumbo A., Coscia M., Castella B., Bruno B., Bertieri R., Boano L., Boccadoro M., Massaia M. Effector gammadelta T cells and tumor cells as immune targets of zoledronic acid in multiple myeloma. *Leukemia* 2005;19:664-70.
131. Markowitz G.S., Fine P.L., Stack J.I., Kunis C.L., Radhakrishnan J., Palecki W., Park J., Nasr S.H., Hoh S., Siegel D.S., D'Agati V.D. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003;64:281-9.
132. Marx R.E. Pamidronate(Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws:a growing epidemic. *J oral maxillofac surg* 2003;61:1115-7.
133. Marx R.E. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:107-19.
134. Marx R.E., Cillo J.E., Jr., Ulloa J.J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2397-410.
135. Marx R.E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
136. Mashiba T., Mori S., Burr D.B., Komatsubara S., Cao Y., Manabe T., Norimatsu H. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab* 2005;23 Suppl:36-42.
137. Mathoo J.M., Cranney A., Papaioannou A., Adachi J.D. Rational use of oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2004;2:17-23.
138. Mattano L.A., Jr., Sather H.N., Trigg M.E., Nachman J.B. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3262-72.
139. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
140. Mawardi H., Treister N., Richardson P., Anderson K., Munshi N., Faiella R.A., Woo S.B. Sinus tracts- an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:593-601.
141. McCloskey E.V., Dunn J.A., Kanis J.A., MacLennan I.C., Drayson M.T. Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113:1035-43.

142. McDonald M.M., Dulai S., Godfrey C., Amanat N., Szynda T., Little D.G. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone* 2008;43:653-62.
143. Mehrotra B., Fantasia J., Ruggiero S.L. Outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw--Importance of staging and management guidelines: A large single institutional update. *J clin Oncol ASCO Meeting Abstract* 2008;26.
144. Melo M.D., Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1675-81.
145. Melo M.D., Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005;71:111-3.
146. Merigo E., Manfredi M., Meleti M., Corradi D., Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J oral pathol med* 2005;34:613-7.
147. Micheelis W., Hoffmann T., John M., Kerschbaum T., Potthoff P., Reich E., Reis U., Reiter F., Schiffner U., Schroeder E. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Neue Ergebnisse zu oralen Erkrankungsprävalenzen, Risikogruppen und zum zahnärztlichen Versorgungsgrad in Deutschland Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV 2006 2005.
148. Migliorati C.A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J clin oncolJCO* 2003;21:42534254.
149. Migliorati C.A. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:135.
150. Migliorati C.A., Casiglia J., Epstein J., Jacobsen P.L., Siegel M.A., Woo S.B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
151. Migliorati C.A., Schubert M.M., Peterson D.E., Seneda L.M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
152. Miles A.E. Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *Br Dent J* 1972;133:203-6.
153. Milner R.J., Farese J., Henry C.J., Selting K., Fan T.M., de Lorimier L.P. Bisphosphonates and cancer. *J Vet Intern Med* 2004;18:597-604.
154. Montefusco V., Gay F., Spina F., Miceli R., Maniezzo M., Teresa Ambrosini M., Farina L., Piva S., Palumbo A., Boccadoro M., Corradini P. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2156-62.
155. Nase J.B., Suzuki J.B. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006;137:1115-9.

156. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Expert Panel recommendations for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Osteonecrosis of the Jaws. East Hanover, NJ: Novartis; 2004.
157. Nussbaum S.R., Younger J., Vandepol C.J., Gagel R.F., Zubler M.A., Chapman R., Henderson I.C., Mallette L.E. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993;95:297-304.
158. Odvina C.V., Zerwekh J.E., Rao D.S., Maalouf N., Gottschalk F.A., Pak C.Y. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
159. Ott S.M. Fractures after long-term alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1835-6.
160. Ott S.M. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1897-9.
161. Otto S., Hafner S., Grotz K.A. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:589-92.
162. Pautke C., Bauer F., Bissinger O., Tischer T., Kreutzer K., Steiner T., Weitz J., Otto S., Wolff K.D.S., S.R., Kolk A. Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:125-9.
163. Pautke C., Bauer F., Tischer T., Kreutzer K., Weitz J., Kesting M., Hölzle F., Kolk A., Stürzenbaum S.R., Wolff K.D. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:471-6.
164. Peter C.P., Cook W.O., Nunamaker D.M., Provost M.T., Seedor J.G., Rodan G.A. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996;14:74-9.
165. Pfister T., Atzpodien E., Bauss F. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 2003;191:159-67.
166. Piesold J.U., Al-Nawas B., Grotz K.A. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10:287-300.
167. Pires F.R., Miranda A., Cardoso E.S., Cardoso A.S., Fregnani E.R., Pereira C.M., Correa M.E., Almeida J.P., Alves Fde A., Lopes M.A., de Almeida O.P. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. *Oral Dis* 2005;11:365-9.
168. Purcell P.M., Boyd I.W. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005;182:417-8.
169. Raje N., Woo S.B., Hande K., Yap J.T., Richardson P.G., Vallet S., Treister N., Hideshima T., Sheehy N., Chhetri S., Connell B., Xie W., Tai Y.T., Szot-Barnes A., Tian M., Schlossman R.L., Weller E., Munshi N.C., Van Den Abbeele A.D., Anderson K.C. Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Cancer Res* 2008;14:2387-95.

170. Reid I.R., Bolland M.J., Grey A.B. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41:318-20.
171. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P., Horowitz Z., Richardson P., Trechsel U., Widmer A., Devogelaer J.P., Kaufman J.M., Jaeger P., Body J.J., Brandi M.L., Broell J., Di Micco R., Genazzani A.R., Felsenberg D., Happ J., Hooper M.J., Ittner J., Leb G., Mallmin H., Murray T., Ortolani S., Rubinacci A., Saaf M., Samsioe G., Verbruggen L., Meunier P.J. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
172. Reid I.R., Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009;38:5-9.
173. Resch H. Neues aus der Osteoporosetherapie. *Journal für Menopause* 2004;11:25-9.
174. Ripamonti C.I., Maniezzo M., Campa T., Fagnoni E., Brunelli C., Saibene G., Bareggi C., Ascani L., Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2008;20 137-45.
175. Rizzoli R., Burllet N., Cahall D., Delmas P.D., Eriksen E.F., Felsenberg D., Grbic J., Jontell M., Landesberg R., Laslop A., Wollenhaupt M., Papapoulos S., Sezer O., Sprafka M., Reginster J.Y. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7.
176. Robinson N.A., Yeo J.F. Bisphosphonates- a word of caution. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:48-9.
177. Rodan G.A. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:375-88.
178. Roelofs A., Coxon F., Ebetino F., Bala J., Kashemirov B., McKenna C., Rogers M. Use of a fluorescent analogue of risedronate to study localisation and cellular uptake of bisphosphonates in vivo. *Bone* 2008;42:85-.
179. Rogers M.J., Frith J.C., Luckman S.P., Coxon F.P., Benford H.L., Mönkkönen J., Auriola S., Chilton K.M., Russell R.G. Molecular mechanism of action of bisphosphonates. *Bone* 1999;24:73-9
180. Rogers M.J., Gordon S., Benford H.L., Coxon F.P., Luckman S.P., Mönkkönen J., Frith J.C. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-78.
181. Rogers M.J., Watts D.J., Russell R.G. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-60.
182. Rosen H.N., Moses A.C., Garber J., Iloputaife I.D., Ross D.S., Lee S.L., Greenspan S.L. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;66:100-3.

183. Rosen L.S. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of bone metastases associated with lung cancer and other solid tumors. *Semin Oncol* 2002;29:28-32.
184. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyian S., Yanagihara R., Hirsh V., Krzakowski M., Pawlicki M., de Souza P., Zheng M., Urbanowitz G., Reitsma D., Seaman J.J. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150-7.
185. Ross J.R., Saunders Y., Edmonds P.M., Patel S., Broadley K.E., Johnston S.R. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003;327:469.
186. Rothstein J.P. Cancer chemotherapy and oral care. *Dent Today* 2004;23:86-91.
187. Ruggiero S., Gralow J., Marx R.E., Hoff A.O., Schubert M.M., Huryn J.M., Toth B., Damato K., Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaws in patients with cancer. *J Clin Oncol Pract* 2006;2:7-14.
188. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Assael L.A., Landesberg R., Marx R.E., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
189. Ruggiero S.L., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-41.
190. Ruggiero S.L., Mehrotra B., Rosenberg T.J. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
191. Russell R.G., Croucher P.I., Rogers M.J. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999;9 Suppl 2:S66-80.
192. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2005;4:31-7.
193. Saad F., Gleason D.M., Murray R., Tchekmedyian S., Venner P., Lacombe L., Chin J.L., Vinholes J.J., Goas J.A., Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
194. Saad F., Gleason D.M., Murray R., Tchekmedyian S., Venner P., Lacombe L., Chin J.L., Vinholes J.J., Goas J.A., Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.

195. Saag K.G., Shane E., Boonen S., Marin F., Donley D.W., Taylor K.A., Dalsky G.P., Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
196. Santini D., Caraglia M., Vincenzi B., Holen I., Scarpa S., Budillon A., Tonini G. Mechanisms of disease: Preclinical reports of antineoplastic synergistic action of bisphosphonates. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:325-38.
197. Santini D., Vespasiani Gentilucci U., Vincenzi B., Picardi A., Vasaturo F., La Cesa A., Onori N., Scarpa S., Tonini G. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 2003;14:1468-76.
198. Santini D., Vincenzi B., Hannon R.A., Brown J.E., Dicuonzo G., Angeletti S., La Cesa A., Coleman R.E., Tonini G., Budillon A., Caraglia M., Holen I. Changes in bone resorption and vascular endothelial growth factor after a single zoledronic acid infusion in cancer patients with bone metastases from solid tumours. *Oncol Rep* 2006;15:1351-7.
199. Sarasquete M.E., Garcia-Sanz R., Marin L., Alcoceba M., Chillon M.C., Balanzategui A., Santamaria C., Rosinol L., de la Rubia J., Hernandez M.T., Garcia-Navarro I., Lahuerta J.J., Gonzalez M., San Miguel J.F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 2008;112:2709-12.
200. Sarathy A.P., Bourgeois S.L.J., Goodell G.G. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 2005;31:759-63.
201. Scheper M.A., Badros A., Chaisuparat R., Cullen K.J., Meiller T.F. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009;144:667-76.
202. Schirmer I., Peters H., Reichart P.A., Durkop H. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005;9:239-45.
203. Schmid P. Pharmakologie der Bisphosphonate. In: Schmid P, Possinger K, Hrsg. Supportive Therapie von Knochenmetastasen. 2. Aufl. Bremen; London; Boston: Uni-Med Verlag; 2005:78-90
204. Schwabe U., Ziegler R. Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungsreport* 2004 697-710.
205. Schwartz H.C. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. *Head Neck Surg* 1982;4:251-3.
206. Schwartz S., Joseph C., Iera D., Vu D.D. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008;74:537-42.
207. Sedghizadeh P.P., Kumar S.K., Gorur A., Schaudinn C., Shuler C.F., Costerton J.W. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:767-75.

208. Shankland W.E. Medullary and odontogenic disease in the painful jaw: clinicopathologic review of 500 consecutive lesions. *Cranio* 2002;20:295-303.
209. Stanton D.C., Balasanian E.J. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67: 943-50.
210. Stewart A.F. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
211. Sung E.C., Chan S.M., Sakurai K., Chung E. Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: a case report. *Spec Care Dentist* 2002;22:142-6.
212. Tarassoff P., Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-9.
213. Thakkar S.G., Isada C., Smith J., Karam M.A., Reed J., Tomford J.W., Englund K., Richmond M., Licata A., Hatch C., Hussein M.A. Jaw complications associated with bisphosphonate use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol* 2006;23:51-6.
214. Tosi P., Zamagni E., Cangini D., Tacchetti P., Di Raimondo F., Catalano L., D'Arco A., Ronconi S., Cellini C., Offidani M., Perrone G., Ceccolini M., Brioli A., Tura S., Baccarani M., Cavo M. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 2006;108:3951-2.
215. Van den Wyngaert T., Huizing M.T., Vermorcken J.B. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006;17:1197-204.
216. Vannucchi A.M., Ficarra G., Antonioli E., Bosi A. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;128:738.
217. Vescovi P., Manfredi M., Merigo E., Meleti M. Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:831-2.
218. Vincent B. Sur un signe precoce de certaines osteites du maxillaire inferieur de terminant par necrose. *Rev Trimestr Suisse d' odontol* 1896;6:148-63.
219. Vincenzi B., Santini D., Dicuonzo G., Battistoni F., Gavasci M., La Cesa A., Grilli C., Virzi V., Gasparro S., Rocci L., Tonini G. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:144-51.
220. Vitte C., Fleisch H., Guenther H.L. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996;137:2324-33.
221. Waguespack S.G., Koller D.L., White K.E., Fishburn T., Carn G., Buckwalter K.A., Johnson M., Kocisko M., Evans W.E., Foroud T., Econs M.J. Chloride channel 7 (ClCN7) gene mutations and autosomal dominant osteopetrosis, type II. *J Bone Miner Res* 2003;18:1513-8.
222. Wang H.L., Weber D., McCauley L.K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol* 2007;78:584-94.

223. Wang J., Goodger N.M., Pogrel M.A. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
224. Weinstein R.S. True strength. *J Bone Miner Res* 2000;15:621-5.
225. Wessel J.H., Dodson T.B., Zavras A.I. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:625-31.
226. Whyte M.P., Wenkert D., Clements K.L., McAlister W.H., Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
227. Wilt T., Nair B., MacDonald R., Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Art. No.: CD003506. 2009 Aufl; 2001.
228. Winkler A. Intravenöse Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta. Münster: Med. Diss Westfälischen Wilhelms-Universität Münster 2005
229. Woo S.B., Hellstein J.W., Kalmar J.R. Systematic Review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
230. Woo S.B., Matin K. Off-site dental evaluation program for prospective bone marrow transplant recipients. *J Am Dent Assoc* 1997;128:189-93.
231. Wutzl A., Eisenmenger G., Hoffmann M., Czerny C., Moser D., Pietschmann P., Ewers R., Baumann A. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:473-8.
232. Yarom N., Yahalom R., Shoshani Y., Hamed W., Regev E., Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007;18:1363-70.
233. Yeh H.S., Berenson J.R. Myeloma bone disease and treatment options. *Eur J Cancer* 2006;42:1554-63.
234. Yeo A.C., Lye K.W., Poon C.Y. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Singapore Dent J* 2005;27:36-40.
235. Zarychanski R., Elphee E., Walton P., Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006;81:73-5.
236. Zavras A.I., Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:917-23.
237. Zervas K., Verrou E., Teleioudis Z., Vahtsevanos K., Banti A., Mihou D., Krikelis D., Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-3.

## 9 Anhang

### 9.1 Erhebungsbogen

#### Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonat-Therapie

Patientennummer:

Patientendaten

Name :

Vorname:

Anschrift:

Geschlecht m  w

Alter:

Geburtsdatum:

Sterbedatum:

Hausarzt/Klinik:

MKG- Chirurg:

Onkologe:

Zahnarzt:

### 1. Osteonekrose des Kiefers

Lokalisation

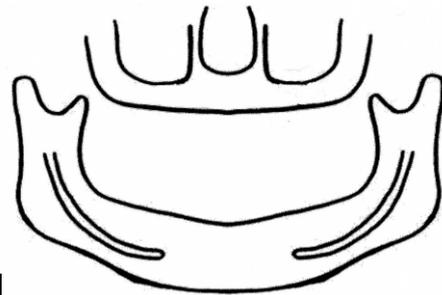
Maxilla ja  nein  unilateral  bilateral

Mandibula ja  nein  unilateral  bilateral

bezahnter Kiefer:

Kommentar:

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
<input type="checkbox"/>															
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38



unbezahnter Kiefer:

Kommentar:

Lokalisation	Größe/ Datum	Sonstiges

Auftreten:  spontan  nach zahnärztl. Behandlung  
 symptomatisch  asymptomatisch

### 2. Medikamente

Bisphosphonate

Präparat	Handelsname	Applikation	Dosis mg	Intervall	Beginn	Ende	Gesdosis mg	Infusionen
<input type="checkbox"/> Zoledronat	Zometa	i.v. <input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Pamidronat	Aredia	i.v. <input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Ibandronat	Bondronat	i.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Clodronat	Ostac, Bonafos	i.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/>						

<input type="checkbox"/> Risedronat	Actonel	oral <input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Alendronat	Fosamax	oral <input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Etidronat	Didronel-Kit	i.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Tiludronat	Skelid	i.v. <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/>						
<input type="checkbox"/> Sonstige		i.v. <input type="checkbox"/> oral						

Wurde das Präparat abgesetzt? ja  nein  unbekannt

Wenn ja,

wann :

warum:

anderes Präparat / Dosis / Zeitraum / Gesamtdosis:

### **3. Grunderkrankung**

#### **Indikation der Bisphosphonatgabe**

##### **Maligne Grunderkrankung**

Datum Erstdiagnose:

- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom
- Bronchialkarzinom
- Uterus,- Cervixkarzinom
- Multiples Myelom / Plasmozytom
- M. Paget
- Osteoporose
- Osteogenesis imperfecta
- andere:

##### **Metastasen**

Knochen ja  nein  unbekannt

Anderer ja  nein  unbekannt

Wenn ja, wo :

Datum / Kommentar

tumorinduzierte Hyperkalziämie (TIH) ja  nein

Wirbelkompression ja  nein

tumorbedingte Skelettdestruktion ja  nein

tumorbedingter Knochenschmerz ja  nein

initiale Osteolyse ja  nein

### **4. Andere Erkrankungen / Begleitrisikofaktoren**

Datum / Kommentar:

Diabetes mellitus ja  nein

Nikotinkonsum ja  nein

Alkoholkonsum ja  nein

Allergie ja  nein

Koagulopathie ja  nein

Anämie ja  nein

Nierenfunktionsstörung ja  nein

Infektionskrankheit ja  nein

Arthritis ja  nein

**Gefäßerkrankungen** ja  nein   
**Herpes zoster** ja  nein   
**patholog. Fraktur** ja  nein   
**arterieller Hypertonus** ja  nein   
**andere:** ja  nein

wenn ja, welche:

**Chemotherapie** ja  nein  unbekannt

Präparat	Zeitraum	Dosierung mg	Anzahl Zyklen	Kommentar
<input type="checkbox"/> EC				
<input type="checkbox"/> Tamoxifen				
<input type="checkbox"/> Taxol				
<input type="checkbox"/> Xeloda				
<input type="checkbox"/> Cyclophosphamid				
<input type="checkbox"/> Doxetaxel				
<input type="checkbox"/> 6- Mercaptopurin				
<input type="checkbox"/> andere				

**Radiatio** ja  nein  unbekannt

Lokalisation	Zeitraum	Dosierung (GY)	Kommentar
Kopf / Hals Bereich ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt			
Andere Regionen: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt Wenn ja, wo:			

**Corticosteroide** ja  nein  unbekannt

Präparat	Zeitraum	Dosierung	Zyklen	Kommentar

**Sonstige Medikation** ja  nein  unbekannt

(z. B. Hormon Antagonisten)

Präparat	Zeitraum	Dosierung	Zyklen	Kommentar

## 5. Zahnstatus

**Regelmäßige Untersuchung durch den Zahnarzt** ja  nein  unbekannt

Wenn ja, wann:

Wenn nein, wann war die letzte Untersuchung:



Datum	Zahnärztl. Diagnose

Liegen vorbestehende orale Erkrankungen vor? ja  nein  unbekannt

Wenn ja, welche: \_\_\_\_\_

Aussagen zur Mundhygiene: gut  mäßig  ungenügend  unbekannt

### **Eingriffe während Bisphosphonat-Therapie bis zum Entreten der BRONJ:**

**Parodontale Therapie** ja  nein  unbekannt

Wenn ja, wann:

Was:

Lokalisation 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
                 
                 
 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

**Zahnextraktionen** ja  nein  unbekannt

Wenn ja, wann / wo:

Lokalisation 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
                 
                 
 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

**Wurzelkanalbehandlungen / Revisionen** ja  nein  unbekannt

Wenn ja, wann :

Lokalisation 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
                 
                 
 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

**Kiefer-Osteotomien** ja  nein  unbekannt

Wenn ja, wann :

Lokalisation 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
                 
                 
 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

**Andere zahn- / kieferchirurgische Eingriffe** ja  nein  unbekannt

Wenn ja, welche:

Wann :

Lokalisation 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
                 
                 
 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

**Zahnprothesen** ja  nein  unbekannt

Wenn ja, welche :

Wann:

Lokalisation 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
                 
                 
 48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38



<b>Spüllösung:</b> <input type="checkbox"/> CHX 0,12%							
<input type="checkbox"/> PVJ							
<input type="checkbox"/> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3%							
<input type="checkbox"/> andere							

## 7.2. Therapieform: **Operativ**

ja  nein  unbekannt

Chirurgische Therapie	Datum	Lokalisation/Kommentar	Erfolg & Datum der Meldung	Misserfolg / Rezidiv & Datum der Meldung
<input type="checkbox"/> mod. Osteotomie/ Plastische Deckung				
<input type="checkbox"/> Sequestrotomie ohne plastische Deckung				

## 9.2 Gruppierungen der Zytostatika

### a) Modifizierung von DNA-Straengen / Nucleotiden

#### Alkylierende Verbindungen:

- Cyclophosphamid
- Chlorambucil
- Ifosfamid
- Melphalan
- Bendamustin
- Estramustin

#### Anthracycline

- Epirubicin
- Doxorubicin
- Idarubicin

#### Nucleosid Analog

- Gemcitabine

#### Antimetabolite

- Methotrexat (Folsaeure Antimetabolit; inhibiert Nucleosidsynthese)
- 5-Fluorouracil (pyrimidine analog)
- Capecitabine (prodrug fuer (wird metabolisiert zu) 5-Fluorouracil)

**b) Mitose-Inhibitoren (Anti-Microtubuli)****Taxus-Alkaloide**

- Paclitaxel
- Docetaxel

**Vinca-Alkaloide**

- Vinorelbine
- Vincristin

**c) Hormon-Inhibitoren**

- Tamoxifen (Oestrogen receptor antagonist)
- Bicalutamid (Anti-Androgen)
- Flutamid (Anti-Androgen)
- Exemestane (Aromatase (Hormonsynthese) Inhibitor)
- Letrozol (Aromatase (Hormonsynthese) Inhibitor)
- Leuprolid (GnRH Analog)
- Goserelin (GnRH Analog)

**d) Topoisomerase-Inhibitoren**

- Eposid

**e) Antikoerper**

- Rituximab

**f) Protease Inhibitor**

- Bortezomib

# Danksagung

*„Keine Schuld ist dringender als die,  
Dank zu sagen!“  
(Marcus Tullius Cicero)*

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. J. Hoffmann, Leitender Oberarzt und stellvertretender ärztlicher Direktor des Zentrums für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Tübingen, für die Überlassung des Themas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Dr. M. Krimmel, Oberarzt am Zentrum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Tübingen, für die überaus kompetente und engagierte Betreuung der Doktorarbeit, für seine fachkundigen Ratschläge, die aufmerksame Durchsicht des Manuskripts sowie für seinen freundlichen Umgang und die angenehme Zusammenarbeit.

Ganz herzlichen Dank an Frau Christina Stauß, Chefsekretärin von Prof. Reinert, Ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Tübingen, für ihren Einsatz und die Unterstützung beim Schriftverkehr.

Großen Dank an Frau Ulrike Schulz der Unternehmensgruppe Medistat, die mir mit Rat und Tat für die statistische Auswertung meiner Daten zur Seite stand.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde vielen Dank für ihre freundliche Unterstützung die mir die Durchführung der Studie ermöglichten.

Von Herzen Dank an meine Familie und meinen Freund Kasra, die mich bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift immer und überall unterstützt haben.

# **Curriculum Vitae**

## **Personalien**

Name: Jana Maria Ripperger  
Geburtsdatum und – ort : 03. August 1977 Tübingen  
Familienstand: ledig  
Eltern: Josef Ripperger, Dipl.-Ingenieur  
Ute Ripperger, Sekretärin

## **Schulbildung**

1983 – 1987 Grundschule Wanne, Tübingen  
1987 – 1996 Geschwister-Scholl-Gymnasium, Tübingen  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## **Studium**

04/2004 – 06/2009 Studium der Zahnmedizin an der  
Eberhard- Karls- Universität Tübingen  
14.03.2005 Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
(Abschlussnote 1,0)  
05.10.2006 Zahnärztliche Vorprüfung  
(Abschlussnote 1,0)  
04.06.2009 Staatsexamen  
(Abschlussnote 1,0)  
17.06.2009 Approbation als Zahnärztin  
Seit 14.09.2009 Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin bei  
Dr. med. dent. Th. Strohm in Tübingen

## **Famulaturen**

07/2008 – 09/2008 Fang Dental Hospital, Thailand  
zahnmedizinische Behandlung in den Bereichen  
Zahnerhaltung, Zahnersatz und Chirurgie