
Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der
Medizinischen Fakultät der Universität Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bernhard Frerich

Risikofaktoren, Diagnostik und Therapie von
Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonatgabe

Eine multizentrische Studie in Mecklenburg-Vorpommern

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

(Dr. med. dent.)

2012

Vorgelegt von:
Nora Andert-Riemer

Gutachter

1. Gutachter
Prof. Dr. mult. K. Gundlach
Klinik für Mund-Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universität Rostock
2. Gutachter
Prof. Dr. H.-Chr. Schober
Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Südstadt Rostock
3. Gutachter
Prof. Dr. Dr. P. Sieg
Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität Lübeck

Dissertationsort:	Rostock
Datum der Einreichung:	17.12.2012
Datum der öffentlichen Verteidigung:	25.06.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	3
2.1 Historische Synopsis	3
2.2 Bisphosphonate in der Medizin.....	4
2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Bisphosphonate	10
2.4 Krankheitsbild Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose	12
3. Zielsetzung	25
4. Material und Methoden	26
4.1 Patientengut und Untersuchungszeitraum	26
4.2 Fragebogen	27
4.3 Datenverwaltung, Auswertung und Statistik	28
5. Ergebnisse.....	30
6. Diskussion	43
7. Ausblick	64
8. Zusammenfassung	70
9. Literaturverzeichnis.....	74
Anhänge	94

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Allgemeine Strukturformel der Bisphosphonate	7
Abbildung 2: Knochenaffinität verschiedener Bisphosphonate	9
Abbildung 3: Verteilung der Primärtumore bei den Männern	31
Abbildung 4: Verteilung der Primärtumore bei den Frauen	31
Abbildung 5: Verteilung von Radio- und Chemotherapie im gesamten Patientenkollektiv	33
Abbildung 6: Verteilung der Osteonekroselokalisation im gesamten Patientenkollektiv	34
Abbildung 7: Anzahl der applizierten Bisphosphonatarten im gesamten Patientenkollektiv	35
Abbildung 8: Zeit von erster Bisphosphonatgabe bis zur Diagnose einer Kieferosteonekrose im gesamten Patientenkollektiv	36
Abbildung 9: Verhältnis zwischen Kumulativdosis bei Zoledronat-Monotherapie und Zeit bis zur Manifestation der Kieferosteonekrose	37
Abbildung 10: Verhältnis zwischen Kumulativdosis bei Pamidronat-Monotherapie und Zeit bis zur Manifestation der Kieferosteonekrose	38
Abbildung 11: Abhängigkeit der Zeit bis zur Manifestation der Nekrose von der Art des Primärtumors	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Im Jahr 2012 für den klinischen Gebrauch zugelassene Bisphosphonate .	4
Tabelle 2: Häufigkeit von Skelettmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren	6
Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Bisphosphonate in Abhängigkeit von der chemischen Struktur	8
Tabelle 4: Patientenanzahl mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie	14
Tabelle 5: Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteonekrose und speziell einer Kieferosteonekrose.....	16
Tabelle 6: Stadieneinteilung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer basierend auf den Empfehlungen der American Association Of Oral & Maxillofacial Surgeons.....	20
Tabelle 7: Zweiterkrankungen und deren Häufigkeit im gesamten Patientenkollektiv	32
Tabelle 8: Zusammenfassung der klinisch relevanten Studien zur Behandlung einer Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose mit Teriparatid.....	67

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
C-Atom	Kohlenstoff-Atom
et al.	et alii [lat.] und andere
mg	Milligramm
<i>N</i>	Gesamtzahl der betroffenen Patienten
<i>n</i>	Anzahl der untersuchten Patienten
P-C-P-Bindung	Phosphor-Kohlenstoff-Phosphor-Bindung
PET-Scanner	Positronen-Emissions-Tomographie-Scanner
R1	Rest 1
R2	Rest 2
T-Zellen	Thymus-Zellen
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-KB-Ligand
RANK	Receptor Activator of NuclearFactor-KB
CTX	C-terminales Telopeptid
CHX	Chlorhexidindigluconat
Dr.	Doktor
Dres.	Doctores

1. Einleitung

Eine Osteonekrose beschreibt den Zustand avitalen Knochengewebes infolge des Unterganges aller Zellen des Knochens und des Knochenmarkes sowie der irreversiblen Schädigung des intraossären Kapillarnetzes (Witzel et al., 2011). Nach Invasion pathogener Keime in das Knochengewebe kann es unter bestimmten Voraussetzungen zur Entwicklung von Entzündungen bis in den Markraum hinein kommen. Diese pathologische Veränderung wird als Osteomyelitis bezeichnet (Jundt et al., 2006). Osteonekrosen werden zum Beispiel im Zusammenhang mit Traumata, Thrombembolien und hohen Glukokortikoiddosen beobachtet. Nach Applikation einer hochdosierten Strahlentherapie ist die Osteoradionekrose als lokale Komplikation im Kiefer- und Gesichtsbereich bekannt (Sarin et al., 2008).

Der erste überlieferte Krankenbericht aus Deutschland über eine Kieferknochennekrose bei Zündholzfabrikarbeitern stammt wohl aus dem Jahr 1839 (Karbe, 1976). Der österreichische Chirurg Friedrich Wilhelm Lorinser berichtete 1845 ebenfalls über fünf Mädchen mit Kiefernekrosen, die in einer Zündholzfabrik gearbeitet hatten. Jedoch konnte der kausale Zusammenhang zwischen der bei der Zündholzherstellung typischen Phosphorexposition und der Nekrose nicht hergestellt werden (Lorinser, 1845). Die pathophysiologischen Vorstellungen reichten zu dieser Zeit von „Folgen eines ausschweifenden Lebenswandels“ über „Syphilis“ bis hin zu „Strophulus“ und „rheumatischer Periostitis“. Folgeschwer war die Fehlannahme, dass es sich bei der Erkrankung um eine Nebenwirkung von „Zugluft“ handle, so wurden sukzessiv die Fenster und Türen in den Fabriken geschlossen. Diese vermeintliche Primärprophylaxe führte jedoch zu weiter steigenden Phosphordampfkonzentrationen in der Umgebungsluft (Lesky, 1966; Karbe, 1976). Bereits 1845 soll jedoch Oberhofer, ein Mitarbeiter von Lorinser, auf die mögliche Kausalverknüpfung „Phosphorinkorporation – Kieferknochennekrose“ hingewiesen haben und im gleichen Jahr definiert Heyfelder die Erkrankung Phosphor-Kieferknochennekrose (Heyfelder, 1857). Im Zeitraum zwischen den Jahren 1866 bis 1875 wurden in Wiener Krankenanstalten 126 Fälle von Kieferknochennekrosen gezählt, von 1896 bis 1904 traten in Österreich zirka 350 Neuerkrankungen auf (Lesky, 1966).

Obwohl die Klinik dieser Erkrankung mit der aktuell bekannten Kieferosteonekrose als unerwünschte Arzneimittelwirkung der Bisphosphonate eine ähnliche Symptomatik aufweist, muss ihre Ätiologie nicht die gleiche sein. Verantwortlich für

die Toxizität des weißen Phosphors waren Oxidationsvorgänge der entsprechenden Dämpfe. Phosphor reagierte mit Luftsauerstoff zu Phosphortrioxid. Diese chemischen Reaktionen sind aber bei Bisphosphonaten unwahrscheinlich, da deren molekulare Bindungen chemisch extrem stabil sind (Schwartz, 2005).

Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 2003 sammeln sich weltweit die Berichte von immer mehr Fällen einer Kieferosteonekrose nach Bisphosphonat-Therapie. Trotz neuer Erkenntnisse ist ihre Pathogenese weiterhin ungeklärt. Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, bestehende Risikofaktoren bei der Ausbildung einer Bisphosphonat-induzierten Kieferosteonekrose zu untersuchen. Besondere Aufmerksamkeit lag dabei auf der Bedeutung präventiver Maßnahmen. Die Untersuchung basierte auf einer retrospektiven Analyse der Daten von 50 Patienten, die in verschiedenen Zentren Mecklenburg-Vorpommerns behandelt wurden und sich aus einem Beobachtungszeitraum von 18 Jahren rekrutierten. Abschließend erfolgte ein Abgleich der Ergebnisse mit den entsprechenden Angaben des regionalen Tumorregisters.

2. Literaturübersicht

2.1 Historische Synopsis

Die erste therapeutische Anwendung von Bisphosphonaten wurde 1969 veröffentlicht. Bei einem 16 Monate alten Kind mit Myositis ossificans progressiva wurde Etidronat oral zur Behandlung extraossärer Verkalkungen eingesetzt (Bassett et al., 1969). In den 1970er Jahren belegte Fleisch im Tierexperiment, dass Bisphosphonate den Knochenumbau (so genannten *bone-turnover*) hemmen und dadurch zu einer positiven Kalziumbilanz führen (Fleisch, 2003). Studien zeigten, dass diese Wirkstoffgruppe die Funktion der Osteoklasten hemmt und die Knochendichte steigert (Mitsuta et al., 2002). So werden Bisphosphonate schon seit über 15 Jahren zur Verringerung von Knochenschmerzen und Verzögerung von Skelett ereignissen wie Metastasen und pathologischen Frakturen eingesetzt (Stewart, 2005; Berenson et al., 2006).

Im Jahre 2003 veröffentlichte Marx einen Bericht über 36 Patienten mit schmerzhafter Knochenfreilegung des Ober- und/ oder des Unterkiefers, die sich therapieresistent gegenüber chirurgischen oder medikamentösen Behandlungen zeigten (Marx, 2003). Alle Patienten standen unter Bisphosphonat-Therapie mit Pamidronat oder Zoledronat. Es handelte sich um eine zu diesem Zeitpunkt unbekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung dieser Medikamente. In der Mehrzahl der Fälle (78 %) war eine Zahnextraktion der Auslöser der Knochenfreilegung.

Noch im selben Jahr erschienen weitere Fallberichte von Kiefernekrosen unter Bisphosphonat-Langzeittherapie (Carter et al., 2003; Migliorati, 2003). Eine retrospektive Übersichtsarbeit berichtete über 63 Patienten unter Bisphosphonatgabe mit aseptischen Nekrosen der Kieferknochen, die sich aus einem Beobachtungszeitraum von nur 34 Monaten in zwei Kliniken rekrutierten (Ruggiero et al., 2004).

Alle anfänglichen Beobachtungen sprachen für das hohe Potenzial der intravenös applizierten Bisphosphonate im Vergleich zu einer oralen Verabreichung bei der Auslösung einer Kieferosteonekrose (Rosenberg et al., 2003; Wang et al., 2003). Später dann wurde auch vom Auftreten dieser Erkrankung bei Patienten, die aufgrund einer Osteoporose oral Bisphosphonate erhalten hatten, berichtet (Ficarra et al., 2005; Marx et al., 2005; Migliorati et al., 2006).

Insgesamt wurden bis 2006 etwa 2400 Fälle einer Kieferosteonekrose in Assoziation mit den Bisphosphonaten Zoledronat und Pamidronat registriert (Kuehn, 2006).

2.2 Bisphosphonate in der Medizin

Mit kontinuierlich eingeführten immer neuen Bisphosphonaten unterschiedlicher Generationen und deren jeweiligen Zulassungen steht derzeit ein breites Spektrum dieser Medikamente mit unterschiedlicher Potenz, Wirksamkeit, Dosierung und Applikationsform zur Verfügung (Kyle et al., 2007; Terpos et al., 2009). Davon sind acht Bisphosphonate in Deutschland zugelassen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Im Jahr 2012 für den klinischen Gebrauch zugelassene Bisphosphonate (modifiziert nach Ruggiero et al., 2009)

Generischer Name	Handelsname	Applikation	Hersteller	Stickstoff enthalten	Zulassung (FDA)	Zulassung (Deutschland)
Alendronat	Fosamax® Fosavance® Tevabone®	Oral	Merck & Co.	ja	1995	1996
Etidronat	Didronel® Etidronat® Etidron® Diphos®	Oral/ IV	Procter & Gamble	nein	1977	1982
Ibandronat	Bonviva® Bondronat®	Oral	Roche	ja	2005	1996
Pamidronat	Aredia® Axidronat® Pamifos®	IV	Novartis	ja	1991	1992
Risedronat	Actonel®	Oral	Procter & Gamble	ja	1998	2000
Tiludronat	Skelid®	Oral	Sanofi	nein	1997	1996
Zoledronat	Zometa® Aclasta®	IV	Novartis	ja	2001	2001
Clodronat	Ostac® Bonefos® Clodron®	Oral/IV	Roche	nein	2005	1988

IV: Intravenös

FDA: Food and Drug Administration, USA

Die Entwicklung neuer potenter Bisphosphonate in den letzten 30 Jahren ermöglichte eine breite Anwendung dieser Substanzgruppe in der Medizin, vor allem in der Osteologie, Orthopädie, Unfallchirurgie sowie Hämatologie und Onkologie. Die Bisphosphonate stellten hinsichtlich Indikationsbreite, Wirkstärke und einfacher Anwendbarkeit einen Durchbruch in der Behandlung von Knochenkrankheiten dar. Therapiert werden alle Osteopathien mit einem absoluten oder relativen Überwiegen der Osteoklastenaktivität. Diese Gruppe umfasst etwa 90 % sämtlicher Knochenkrankheiten (Rogers et al., 2000; Walter et al., 2007). Bisphosphonate wurden bereits bei etwa 2,5 Millionen Patienten weltweit angewendet, um die Knochenarchitektur und -mineralisation zu verbessern und exzessive Knochenresorption, Osteoporose oder Morbus Paget zu therapieren (Devogelaer, 1996; Reszka et al., 2003; Tarassoff et al., 2003). Die klinische Wirksamkeit oraler Bisphosphonate bei der Behandlung einer Osteoporose wird belegt durch die Tatsache, dass bis zum Jahr 2007 weltweit über 190 Millionen Rezepte verschrieben wurden (Advisory Task Force 2007). Weitere Einsatzbereiche sind die Behandlung von Knochenmetastasen (Bartl et al., 2006). Während anfänglich bei der Therapie von Metastasen und Tumorosteopathien mit Bisphosphonaten die Antiosteolyse im Vordergrund stand, haben die Osteoprotektion und Prävention als neue Indikationen an Bedeutung gewonnen (Krempien, 1999). Die Ziele sind, Knochenschmerzen rasch und lang anhaltend zu lindern und die Progredienz von frakturbedrohenden Osteolysen zu hemmen. Die Entstehung von Metastasen soll frühzeitig verhindert werden und das zerstörte Skelett vor einer Tumor-induzierten Destruktion bewahrt werden.

Die Knochenmetastasierung ist ein fundamentales Problem der klinischen Onkologie. Mit dem Nachweis eines Skelettbefalls ist die Tumorkrankheit erwiesenermaßen systemisch und damit operativ nicht mehr kurativ zu versorgen. Unterschiedliche Tumorentitäten zeigen eine variable Häufigkeit von Knochenmetastasen (Tabelle 2). Sie differiert in Autopsiestudien stark (25 bis 85 %) (Mundy, 2002; Nielsen et al., 1991).

Tabelle 2: Häufigkeit von Skelettmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren
(modifiziert nach Nyström et al., 1977; Coleman, 1997)

Primärtumor	Häufigkeit in %
Multiples Myelom	95-100
Mammakarzinom	65-75
Prostatakarzinom	65-75
Bronchialkarzinom	30-40
Nierenzellkarzinom	20-25
Schilddrüsenkarzinom	60
Pankreaskarzinom	5-10
Kolorektale Karzinome	5-10
Magenkarzinom	5-10
Leberzellkarzinom	8
Ovariakarzinom	2-6
Malignes Melanom	14-45

Folge der ossären Metastasierung ist eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität durch Immobilität, Schmerzen, Frakturen, Querschnittssymptomatik, Hyperkalzämie und Knochenmarkinsuffizienz. Zahlreiche der kaskadenartigen Schritte der Metastasenentstehung können mit Bisphosphonaten gehemmt werden (Boissier et al., 1997 und 2000; Diel, 2000; Bauss et al., 2004). Die Aktivierung der Osteoklasten scheint eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Metastasen zu spielen und bildet den therapeutischen Ansatzpunkt einer Bisphosphonat-Behandlung. Deren prophylaktische Anwendung in der Metastasenprävention zeigt schon einen Effekt auf Häufigkeit und Schwere des Skelettbefalls. Es handelt sich dabei nicht um einen direkten zytotoxischen Effekt, sondern um eine indirekte Hemmung der Tumorzellproliferation, da unter dem Einfluss der Bisphosphonate aus dem Knochen vermindert Wachstumsfaktoren freigesetzt werden. Für Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom zum Beispiel ist seit langem bekannt, dass ein unter Bisphosphonat-Behandlung ruhender Metastasierungsprozess nach Beendigung der Bisphosphonat-Therapie wieder einsetzt (Elomaa et al., 1983) Mit der Verwendung moderner hochpotenter Bisphosphonate wurde die Anzahl der Patienten, die an knöcherner Metastasierung leiden, um 30-50 % reduziert

(Coleman, 2004). Damit verbessern sich Morbidität und Überleben. Zudem nahm unter Bisphosphonatgabe das Risiko, eine zweite Skelettkomplikation zu erleiden, im Vergleich zum Placebo ab (Saad et al., 2004).

Knochenschmerz ist das häufigste Symptom bei Patienten mit ossären Metastasen. Mehr als die Hälfte der Betroffenen klagen zum Zeitpunkt des Nachweises von Metastasen bereits über Knochenschmerzen, die im weiteren Verlauf konstante und an Intensität zunehmende Symptome bleiben. Trotz der Fortschritte in der Tumortherapie bleibt die skelettale Morbidität ein klinisches Problem mit einer jährlichen Frakturrate von 20 bis 40 % und dem Auftreten einer signifikanten skelettalen Komplikation alle drei bis sechs Monate, wenn keine Medikamente wie Bisphosphonate gegeben werden (Brown et al., 2005). In mehreren Placebo-kontrollierten Studien wurde der schmerzlindernde Effekt der Bisphosphonate belegt (Saad et al., 2002; Body et al., 2003). Zur Beurteilung wurden unterschiedlich definierte Schmerzskalen, der Verbrauch von Schmerzmitteln oder der Einsatz einer palliativen Chemotherapie herangezogen. Die Wirkung setzt manchmal bereits nach einem Tag ein und kann je nach Dosierung und Applikationsform mehrere Wochen bis Monate anhalten.

Bisphosphonate stellen synthetische Analoga des natürlich vorkommenden Pyrophosphats, dem Salz der Pyrophosphorsäure, dar (Abbildung 1). Sie weisen eine ähnliche physikalisch-chemische Wirkung auf, widerstehen jedoch der enzymatischen Spaltung und dem metabolischen Abbau. Gegenüber der Bindung P-O-P des Pyrophosphats ist die Bindung P-C-P des Bisphosphonats stabil und resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse.

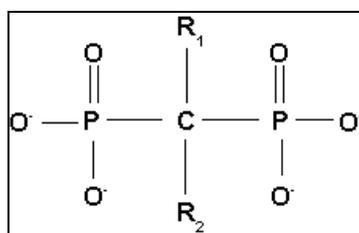


Abbildung 1: Allgemeine Strukturformel der Bisphosphonate
(nach Bauss et al. 2001)

Da beide C-P-Bindungen am gleichen Kohlenstoffatom lokalisiert sind, wird in der chemischen Nomenklatur von „geminalen Bisphosphonaten“ gesprochen.

Durch Substitution der beiden Wasserstoffatome am C-Atom oder durch Veresterung der Phosphatgruppen ist es möglich, verschiedene Bisphosphonate zu synthetisieren. Während die eine Seitenkette R1 an die Mineralsubstanz der Knochenoberfläche bindet, bestimmt die andere Seitenkette R2 Klasse und Potenz des Bisphosphonats. Nach der aliphatischen Seitenkette werden die Bisphosphonate in drei chemische Gruppen eingeteilt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Bisphosphonate in Abhängigkeit von der chemischen Struktur

(modifiziert nach Bartl et al., 2006)

Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution (Nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate)	Etidronat, Clodronat, Tiludronat
Alkyl-Amino-Bisphosphonate	Pamidronat, Alendronat, Neridronat
Stickstoff-substituierte Bisphosphonate (Heterozyklische Bisphosphonate)	Olpadronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat

Die verschiedenen Seitenketten der Bisphosphonate ermöglichen somit eine Vielfalt an Modifikationen der Molekülstruktur, wodurch es zu unterschiedlichen biologischen Eigenschaften, Aktivitäten, Pharmakokinetik und Toxizität kommt.

Klinisch wirken Bisphosphonate fast ausschließlich am Knochen. Die Ursache liegt in der hohen Affinität zum Kalziumphosphat (Abbildung 2). Das bewirkt ein rasches Anfluten zur Knochenoberfläche, eine ausschließliche Bindung an die offen liegenden Kalziumphosphat-Kristalle im Bereich der aktiven Resorptionslakunen der Osteoklasten und eine kurze Halbwertszeit im Blut (Bartl et al., 2006).

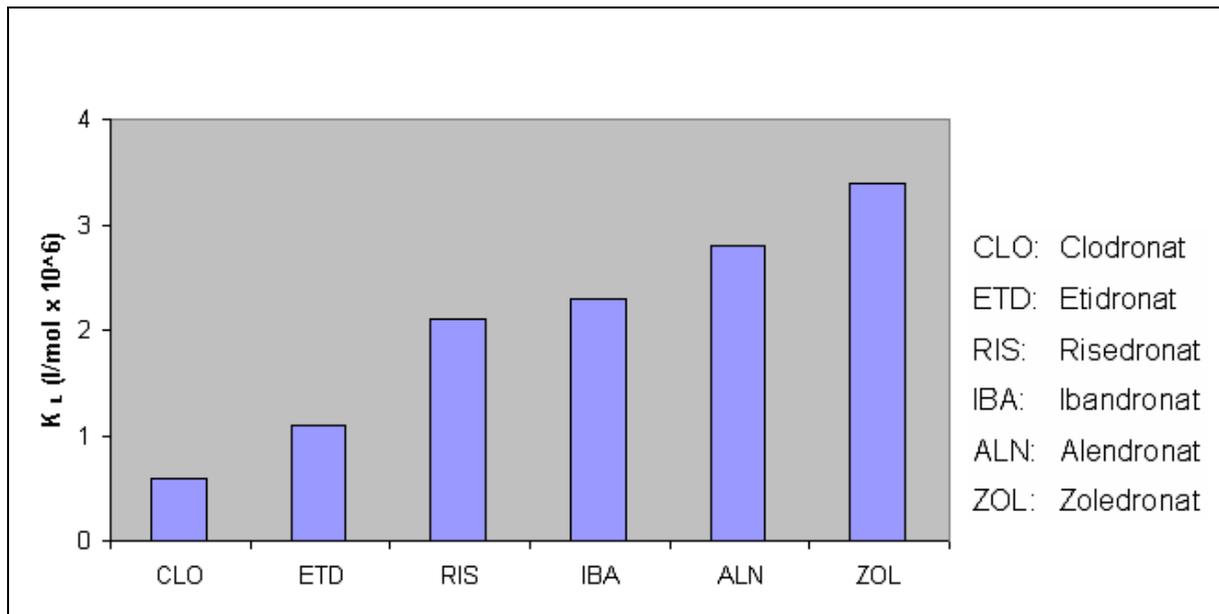


Abbildung 2: Knochenaffinität verschiedener Bisphosphonate

(modifiziert nach Henneman et al., 2008)

K_L (l/mol $\times 10^6$): Adsorptions-Affinitätskonstante an Hydroxylapatit

Nach der Aufnahme in das Skelett erfolgt die erneute Freisetzung der Bisphosphonate nur, wenn das betroffene Knochensegment umgebaut wird. Wiederholte Gaben führen zur Akkumulation von Bisphosphonat in der Knochenmatrix. Die Knochenhalbwertszeit im menschlichen Skelett ist daher von der Umsatzrate abhängig und kann beispielsweise bei Alendronat zehn Jahre betragen (Sarin et al., 2008). Dennoch verlieren Bisphosphonate im Knochen relativ rasch ihre therapeutische Wirkung, da sie im Verlauf normaler oder pathologisch gesteigerter Umbauprozesse von dessen Oberfläche hinein in den mineralisierten Knochen verlagert werden. Dadurch werden aus therapeutisch aktiven Bisphosphonaten therapeutisch nicht mehr wirksame Bisphosphonate. Sie müssen deshalb bei aktiven Knochenumbauprozessen, wie sie bei Knochenmetastasen und Tumorosteopathien ablaufen, ständig oder in kurzen Intervallen verabreicht werden.

Bisphosphonate sind nur gering lipophil. Aufgrund ihrer unlöslichen, festen Komplexbildung mit Kalzium werden sie nach oraler Gabe nur zu 0,3 bis 6 % enteral resorbiert (Lin, 1996). Neuere Bisphosphonate mit gesteigerter Potenz entfalten ihre therapeutische Wirkung jedoch schon bei einer resorbierten Menge von unter 1 %. Intravenös verabreichte Bisphosphonate haben eine kurze Plasmahalbwertszeit von 1 bis 15 Stunden, da sie sehr schnell an die Hydroxylapatitkristalle der Knochenoberfläche binden. Somit verbleiben nach intravenöser Gabe circa 70 % des

Bisphosphonats im Knochen. Der nicht gebundene Anteil wird innerhalb eines Tages über die Niere im Urin und zu etwa 1 % über die Galle ausgeschieden.

Die primäre Zielzelle der Bisphosphonate ist der Osteoklast (Rogers et al., 2000). Werden Bisphosphonate von diesem phagozytiert und intrazellulär aufgenommen, beeinträchtigen sie sowohl die Reifung als auch die Differenzierung dieser Zellen und führen durch Apoptoseinduktion zu einer Verminderung der Osteoklastenzahl. Als Folge wird die osteoklastäre Knochenresorption gehemmt. Zusätzlich kommt es zu einer positiven Beeinflussung der Osteozytenfunktion. Es resultiert eine Minderung der Knochenumbaurate in allen Bereichen. Folge dessen ist eine Zunahme der Knochenmineraldichte und eine Verbesserung der Knochenqualität (Schmid, 2007). Auf diese Weise wird die Progredienz der durch Metastasen bedingten, lokalisierten oder bei Osteoporose generalisierten Osteolyse gestoppt, um durch eine positive Bilanz im Knochenumbau (weniger Resorption als Formation) den Knochenwiederaufbau zu fördern (Rodan, 1997).

Aus den drei genannten Gruppen gelten die stickstoffhaltigen Bisphosphonate als potenteste Hemmer der Knochenresorption (Rogers et al., 2000). Sie üben ihre antiresorptiven Effekte durch Hemmung der Farnesyl-Pyrophosphat-Synthetase aus, einem Enzym des Mevalonat-Stoffwechselweges während der Cholesterinbiosynthese (Beek van et al., 1998). Das führt zum Funktionsverlust der Osteoklasten und induziert deren Apoptose. Nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate hemmen den Knochenabbau mittels ihrer Konversion zu zytotoxischen Analoga des Adenosin-5'-Triphosphat (ATP). Diese akkumulieren und blockieren so essentielle Stoffwechselwege der Osteoklasten. Die antiresorptiven Effekte der stickstoffhaltigen Bisphosphonate werden beeinflusst durch deren Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens, ihrer Freisetzung und anschließenden Aufnahme in die Osteoklasten (Roelofs et al., 2006).

2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Bisphosphonate

Bisphosphonate sind gut verträglich. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen kommen vor, sind aber nur selten schwerwiegend. Sie erklären sich zum größten Teil durch die Fähigkeit der Bisphosphonate zur Apoptoseinduktion. Dieser Effekt zeigt sich nicht nur bei Osteoklasten, sondern auch bei Zellen des proximalen Tubulussystems der Niere und der Darmmukosa.

Bei oraler Gabe von Bisphosphonaten werden über milde gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Völlegefühl, Magen- und

uncharakteristische Bauchbeschwerden bei 2 bis 10 % der Patienten berichtet, obwohl große, Placebo-kontrollierte Studien das nicht bestätigen konnten (Bartl et al., 2006; Berenson, 2002). Bei Nichtbeachten der Einnahmевorschriften kam es in einzelnen Fällen zum Auftreten einer ulzerierenden Ösophagitis. Das Wissen über die gastrointestinale Toxizität resultiert zumeist aus Untersuchungen mit den am häufigsten oral genutzten Bisphosphonaten Alendronat und Risedronat, wird aber unkritisch auf alle Bisphosphonate übertragen. Persistierende Nebenwirkungen dieser Art sollten Anlass für einen Wechsel zu intravenösen Medikamenten sein.

Die meisten intravenös applizierten, stickstoffhaltigen Bisphosphonate zeigen zu 15 bis 30 % entzündliche Nebenwirkungen. Die Osteoklasten lösen durch die Aufnahme von Bisphosphonaten eine Proliferation der $\gamma\delta$ T-Zellpopulation aus. Es kommt zum Anstieg der Körpertemperatur, Leukozytose, Erhöhung der Akute-Phase-Proteine, Muskel- und Knochenschmerz und ophthalmischen Entzündungen (Macarol et al., 1994; Sauty et al., 1996; Thiébaud et al., 1997). Meist zeigen sich die Symptome nur nach der ersten Infusion und klingen danach vollständig ab. Bei Mäusen bewirkt eine intraperitoneale Injektion eines stickstoffhaltigen Bisphosphonats eine Entzündungsreaktion zusammen mit Veränderungen der Hämatopoese (Endo et al., 1993; Nakamara et al., 1999). Bisphosphonate in Kontakt mit Lipopolysacchariden (einem Bestandteil der Zelloberfläche gramnegativer Bakterien) bewirken eine gegenseitige Steigerung von Entzündungsreaktionen (Funayama et al., 2000; Yamaguchi et al., 2000).

Eine Studie an Mäusen zeigte, dass Clodronat (ein stickstofffreies Bisphosphonat) die inflammatorische Wirkung von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten verhindert oder reduziert, dabei jedoch deren antiresorptiven Effekte auf den Knochen nicht beeinflusst. Die Autoren vermuten, dass Clodronat die Aufnahme stickstofffreier Bisphosphonate in die Zellen vermindert, die für eine Entzündungsreaktion verantwortlich sind (Oizumi et al., 2009). Diese schützende Wirkung war am größten, wenn Clodronat gleichzeitig mit dem Bisphosphonat injiziert wurde. Damit ist Clodronat dem Aspirin (einem nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikament) und dem Dexamethason (einem synthetischen anti-inflammatorischem Steroid) überlegen (Yu et al., 2005).

Die schwerwiegendste Komplikation intravenöser Bisphosphonate ist die Nephrotoxizität (Bartl et al., 2006; Berenson, 2002). Neben einer Kreatininerhöhung kann es zu Fällen mit ausgeprägter Niereninsuffizienz kommen, die gelegentlich

irreversibel sind und unbehandelt zum Tod führen können. Faktoren wie die Dosis, die Infusionsgeschwindigkeit, die Infusionsintervalle, die Eiweißbindung und die renale Gewebehalbwertszeit des Bisphosphonats sowie natürlich die Spezifität des Patienten (individuelle Disposition, Vorerkrankung, Medikamente) spielen bei der Entstehung dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung eine Rolle. Rasche Infusionen großer Mengen von Etidronat oder Clodronat hatten in der Vergangenheit ein akutes Nierenversagen zur Folge (Chang et al., 2003). Der Grund liegt in der Bildung unlöslicher Komplexe im Blut, die über eine glomeruläre Schädigung das Nierenversagen verursachen (Hirschberg, 2004). Diese Erfahrungen führten zu der Empfehlung, dass die intravenöse Applikation von Bisphosphonaten langsam und in starker Verdünnung erfolgen soll. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfiehlt es sich generell, die Dosis zu reduzieren und eine längere Infusionsdauer zu wählen. Eine renale Toxizität ist bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung eines jeden Bisphosphonats vorhersehbar und reversibel. Ernsthaftige Komplikationen wie ein Nierenversagen liegen unter 0,5 % (Guarneri et al., 2005).

2.4 Krankheitsbild Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose

Definition

Ein Problem bei der klinischen Identifikation der Kieferosteonekrose war, dass bis vor kurzem keine allgemein anerkannte Definition dieser Erkrankung existierte. Der zunehmende Klärungsbedarf der Zusammenhänge zwischen Bisphosphonatgabe und Kieferosteonekrose veranlasste die American Society for Bone & Mineral Research im Jahre 2007 zur Berufung eines internationalen Expertenkomitees. Diese beurteilten das bisherige Wissen über diese Erkrankung und entwickelten Vorschläge für ein klinisches Management vor und während einer Therapie mit Bisphosphonaten (Khosla et al., 2007). Seitdem existiert eine eindeutige Definition der Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose. Demnach wird bei Patienten mit freiliegendem Kieferknochen von mindestens acht Wochen Persistenz unter laufender oder abgeschlossener Bisphosphonat-Therapie von einer Bisphosphonat-bedingten Kieferosteonekrose ausgegangen, wenn eine lokale Strahlentherapie und Metastasen ausgeschlossen werden können:

„... an area of exposed bone in the maxillofacial region that did not heal within eight weeks after identification by a health care provider, in a patient who was receiving or

had been exposed to a bisphosphonate and had not had radiation therapy to the craniofacial region or metastases“.

Die American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons hat diese Definition übernommen und zu deren weiter Verbreitung geführt (Ruggiero et al., 2009).

Davon ist der von der American Dental Association neu geprägte Begriff der „antiresorptive agent-induced osteonecrosis of the jaw“ abzugrenzen (Hellstein et al., 2011). Er beinhaltet auch die Nekrosefälle, die nach einer Behandlung mit dem Nicht-Bisphosphonat Denosumab (Prolia, Amgen, Thousand Oaks, Kalifornien) oder Kathepsin-K-Inhibitoren auftraten (Aghaloo et al., 2010). Die deutschen Fachgesellschaften haben diese Definitionen weitgehend übernommen.

Epidemiologie

Seit dem Jahr 2005 wurden über 400 Berichte und Studien zur Kieferosteonekrose nach Bisphosphonatgabe veröffentlicht. Das neue gehäufte Auftreten lässt sich aus der vermehrten Anwendung potenterer Bisphosphonate im letzten Jahrzehnt erklären. Die in der Literatur genannten Angaben zur Inzidenz der Kieferosteonekrose variieren stark. Die Expertengruppe der American Society of Bone & Mineral Research gibt für die intravenöse Applikation eine Inzidenz von 1 bis 10 % und für die perorale Einnahme eine Inzidenz von unter 1 % an (Poznak van et al., 2006; Khosla et al., 2007). Insgesamt wird bei Gabe oraler oder intravenöser stickstoffhaltiger Bisphosphonate eine Prävalenz von 1,5 bis 9 % für die Ausbildung einer Kieferosteonekrose angenommen (Rustemeyer et al., 2010). Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit beträgt die Prävalenz einer Kieferosteonekrose innerhalb einer Gruppe von 39124 Patienten mit dokumentiertem Follow-up bis zu 13,3 % (Migliorati et al., 2010b). Zwei voneinander unabhängige Gutachter evaluierten jede den Kriterien entsprechende Studie aus dem Pool zweier englischsprachiger Datenbanken. Dabei waren die Ergebnisse einzelner einbezogener Studien nicht konsistent und der Abweichungsgrad der Prävalenzen variierte stark (Nalliah, 2012). Tabelle 4 zeigt die Anzahl der der Medicines & Healthcare Regulatory Authority (MHRA) in Großbritannien bis zum Jahre 2010 gemeldeten Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer Behandlung mit Bisphosphonaten unterteilt nach den verschiedenen Präparaten.

Tabelle 4: Patientenanzahl mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen einer Bisphosphonat-Therapie, die bis Oktober 2010 der MHRA gemeldet wurden. Knochennekrosen angegeben in absoluter Anzahl der gemeldeten Fällen (Anzahl der namentlich gemeldeten Fälle einer Kieferknochennekrose)

(modifiziert nach McLeod et al., 2011)

Bisphosphonat	Schmerzen der Mundhöhle	Ulzeration der Mundschleimhaut	Kiefer-schmerzen	Knochennekrose (Kiefer)
Alendronat	10	50	8	59 (36)
Clodronat	0	0	0	12 (0)
Etidronat	2	5	0	0 (0)
Ibandronat	1	4	5	29 (18)
Risedronat	2	4	4	12 (8)
Pamidronat	2	0	5	40 (27)
Zoledronat	12	7	30	184 (90)

Ätiopathogenese

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kieferosteonekrose können unterteilt werden in medikamentöse, lokale und andere (Ruggiero et al., 2009).

Medikamentöse Risiken beinhalten die Art des Bisphosphonats und dessen antiresorptives Potenzial, die Dauer der Anwendung des Bisphosphonats, dessen Pharmakokinetik und -dynamik (Bamias et al., 2005b; Migliorati et al., 2005b). Eine intravenöse Gabe von Zoledronat ist potenter als Pamidronat, während Pamidronat potenter ist als die oralen Bisphosphonate. Die intravenöse Gabe resultiert in einer höheren Anflutung des Medikamentes. Eine längere Dauer der Bisphosphonat-Therapie scheint mit einem erhöhten Risiko der Ausbildung einer Osteonekrose assoziiert zu sein. Zusätzlich verweilen Bisphosphonate eine sehr lange Zeit im Knochen. Die Halbwertszeit von Alendronat im Körper wird auf etwa zehn Jahre geschätzt (Chapurlat et al., 2006). Die Bisphosphonat-Konzentration im Knochen sowie die verabreichte Gesamtdosis könnten wichtige Faktoren sein, die die Verminderung des Knochenumsatzes über längere Zeit beeinflussen (Wang et al., 2007). Es wird berichtet, dass für Alendronat (orale Gabe) der mittlere Zeitraum für eine Auslösung einer Knochenfreilegung und weiterer Symptome drei Jahre beträgt, verglichen mit 14,3 Monaten bei Pamidronat (intravenöse Gabe) und 9,4 Monaten

bei Zoledronat (intravenöse Gabe) (Marx et al., 2005). Eine andere Studie betrachtete die Langzeitexposition mit Bisphosphonaten als signifikanten Faktor.

Es resultierte eine Kieferosteonekrose-Prävalenz von 1,5 % bei Patienten, die weniger als 12 Monate behandelt wurden und 8 % bei jenen, die sich bereits seit 37 bis 48 Monaten in Bisphosphonat-Therapie befanden (Bamias et al., 2005a).

Das Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose jeglicher Lokalisation bei Tumorpatienten liegt viermal höher, als bei Patienten, die Bisphosphonate nicht aufgrund einer malignen Erkrankung erhielten. Das könnte im Zusammenhang mit verschiedenen zusätzlichen Risikofaktoren wie Steroid-Behandlung, Chemotherapie, Hormonbehandlung und Bestrahlung stehen (Tarassoff et al., 2003).

Eine Radiotherapie kann zu Störungen der Homöostase des Knochenstoffwechsels führen. Die resultierenden hypozellulären, hypovaskulären und hypoxischen Veränderungen prädisponieren die Kiefer für eine Nekrose (Morrish et al., 1981).

Weiterhin steigt das Risiko für die Ausbildung einer Kieferosteonekrose mit jedem zusätzlichen Behandlungsjahr (57 % Anstieg pro Jahr) und mit zunehmendem Patientenalter (9 % mit jeder Lebensdekade) (Landesberg et al., 2008; Reid et al., 2009).

Andere Risikofaktoren können Adipositas, Alkohol- und Nikotinabusus sein (Barasch et al., 2011). Bereits existierende dentale oder parodontale Erkrankungen gelten als Triggerfaktoren. Dabei ist das dentale Trauma wie etwa die Extraktion eines Zahnes meist der unmittelbare Auslöser (Badros et al., 2006). Über 70 % der in der Literatur beschriebenen Kieferosteonekrose-Fälle stehen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle (Woo et al., 2006; Wyngaert van den et al., 2006). In einer Studie mit 119 Kieferosteonekrose-Patienten waren nur 26 % der Probanden nicht von einer dentalen Erkrankung, Behandlung oder Trauma betroffen (Hansen et al., 2006). Lediglich eine kleinere Fallserie beschreibt eine hohe Prävalenz einer spontan entstandenen Kieferosteonekrose (50 %), jedoch war die Anzahl der Probanden in dieser Studie gering ($n = 6$) (Aguiar-Bujanda et al., 2007). Da nur eine Minderheit der Patienten eine Kieferosteonekrose ausbildet, ist es denkbar, dass individuelle genetische Variationen im Metabolismus oder in der skelettalen Homöostase Prädisposition oder Resistenz gegenüber einer Ausbildung dieser Komplikation modulieren. Zusätzlich existieren genetische Veränderungen, die stark mit einer Nekroseentstehung in Verbindung gebracht werden. Unter ihnen steigert die Anwesenheit eines bestimmten Allels im CYP2C8-Gen das Auftreten

einer Kieferosteonekrose bei Patienten mit Multiplem Myelom (Sarasquete et al., 2008). Eine Kieferosteonekrose könnte somit mit einer Kombination von erworbenen und genetischen Risikofaktoren assoziiert sein. Eine Übersicht bekannter Risikofaktoren zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteonekrose und speziell einer Kieferosteonekrose

(modifiziert nach Shannon et al., 2011)

Grunderkrankung und Anamnese	Medikation/ Rausch- und Genussmittelmisbrauch	Operative Eingriffe
Lupus erythematodes Pankreatitis Sichelzellanämie Menopause Parodontitis Prothesendruckstellen Malnutrition Diabetes mellitus fortgeschrittenes Alter Hypertonie Hypothyreose Gefäßerkrankung CYP2C8-Gen	Kortikosteroide Alkoholabusus Bisphosphonate Nikotinabusus Chemotherapie	Kopf- und Hals- Chemotherapie zahnärztliche Eingriffe am Knochen

Es werden verschiedene Mechanismen der Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose vermutet. Es besteht Konsens, dass diese Nebenwirkung die Kiefer betrifft, weil sie aufgrund ihres hohen Knochenumsatzes Bisphosphonate konzentriert speichern (Baron et al., 1977). Eine Erklärung zur Entstehung liefert ein *outside-in*-Prozess, bei dem eine Schleimhautverletzung Bakterien aus der Mundhöhle bereitstellt und diesen Zugang zum darunter liegenden Knochen gewährt. Das führt wiederum zu dessen Infektion und Nekrose (Hansen et al., 2006). Die Weichteiltoxizität der Bisphosphonate könnte auch ein Trigger sein, der zur Nekrose der Mukosa und nachfolgend des Knochens führt (Reid et al., 2007; Landesberg et al., 2008; Scheper et al., 2009). Ein früher Radionukleotid-Anstieg im Knochen lässt jedoch stark vermuten, dass Knochen und nicht Mukosa das ursprüngliche Ziel der Bisphosphonate ist. Das bedeutet, der beobachtete Zusammenbruch der Mukosa wäre wiederum erst eine Folge der Osteonekrose (Lesclous et al., 2009). Da Bisphosphonate das Keratinozytenwachstum hemmen,

wäre eine Heilung der Mukosaverletzung behindert und folglich eine sekundäre Besiedelung des nekrotischen Knochens durch orale Flora erleichtert (Landesberg et al., 2008).

Durch die drastische Reduktion des Knochenstoffwechsels führen Bisphosphonate zu dosisabhängigen Mikrofrakturen innerhalb der Knochenmatrix (Mashiba et al., 2001; Allen et al., 2006). Sie sind schon sehr früh während der Behandlung mit Bisphosphonaten nachweisbar (Allen et al., 2007). Dabei kommt es zu Auswirkungen auf die mechanischen Eigenschaften des Knochens und zur Reduktion seiner Kapazität der Energieaufnahme (Allen et al., 2011). Die Kieferosteonekrose wäre dementsprechend eine Folge der Ansammlung von Mikrofrakturen, die aus der Belastung des Kauvorgangs resultierten.

Unlängst wurde über Fälle einer Kieferosteonekrose ohne Knochenfreilegung berichtet (Junquera et al., 2008; Mawardi et al., 2009). Ein infektiöser Ursprung kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, auch wenn die Knochennekrose sich nach plastischer Deckung und damit Abgrenzung zur infektiösen Umgebung weiter ausbreitete.

Es wird vermutet, dass Bisphosphonate einen antiangiogenetischen Effekt ausüben, so den Blutfluss vermindern und eine Knochennekrose und Apoptose induzieren (Fournier et al., 2002; Santini et al., 2002). Über eine relative Reduktion von Blutgefäßen bei Kieferosteonekrose-Patienten wurde wiederholt berichtet (Migliorati et al., 2005c). Einige Autoren betrachten die antiangiogenetischen Effekte der Amino-Bisphosphonate in vitro als einen der wichtigsten pathogenetischen Faktoren bei der Entstehung einer Kieferosteonekrose (Wood et al., 2002, Santini et al., 2003a). Bisherige in vivo-Studien konnten jedoch diese Beziehung zwischen Bisphosphonat-Behandlung und verminderter Angiogenese nicht sichern (Deckers et al., 2002). Die Ergebnisse neuerer Studien lassen vermuten, dass eine reduzierte Angiogenese durch Bisphosphonat-Gabe primär nicht obligatorisch für die auftretenden ischämisch-nekrotischen Veränderungen ist. Vielmehr ist die Nekrose eine Konsequenz des Zusammenspiels der raschen Knochenexpansion und der entsprechend inadäquaten Vaskularisierung (Favia et al., 2009).

Zusammengefasst spricht das für einen veränderten Vorgang des *bone-remodeling* bei Bisphosphonat-therapierten Patienten. Der neu entstandene Knochen besteht aus dickeren Knochenstrukturen, die jedoch von weniger Blutgefäßen versorgt werden. Die ungenügende Durchblutung führt zu einer Nekrose und späteren

Superinfektion. Diese Entwicklung wird nicht zuletzt von den besonderen Eigenschaften der Mundhöhle beeinflusst, wie höhere Durchblutung der Mundschleimhaut, tägliches *bone-remodeling* um die Zahnwurzel, Exposition zur Mundhöhle und die dort ständige Präsenz von Erregern.

Diese Mechanismen erklären womöglich auch, warum Patienten nach zahnärztlichen Eingriffen wie Parodontalbehandlungen, endodontischen Therapien oder Extraktionen eine Nekrose entwickeln (Migliorati et al., 2005b). Unter solchen Umständen steigt der metabolische Bedarf des Knochens an. Weder ist eine angemessene Blutversorgung gegeben, noch kommt es zu einer entsprechenden Ausdehnung des Blutflusses. Zusätzlich könnte der Mangel an adäquater Blutversorgung die Ineffizienz einer systemischen Antibiotika-Therapie bei diesen Patienten erklären.

Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch imponiert die Kieferosteonekrose durch eine freiliegende gelblich-weiße Knochenstruktur mit Sequesterbildung als häufigstes klinisches Merkmal. Auf Sondierung kommt es nicht zur Blutung und der Patient verspürt im Allgemeinen keine Schmerzen (Migliorati et al., 2005a). Sekundär kann es jedoch bei großflächigen denudierten Arealen zur Infektion mit nachfolgender Entzündung und damit auch zu Beschwerden kommen. Bei bezahnten Patienten gleicht die Osteonekrose zu Beginn einer Parodontitis marginalis, wobei es nach der Zahnextraktion zu Wundheilungsstörungen mit fortschreitender Knochenexposition kommt. Bei zahnlosen Patienten sind häufig krestale Alveolarfortsatzanteile betroffen, die dem direkten Kaudruck des herausnehmbaren Zahnersatzes ausgesetzt sind. Nach einer Datenbankanalyse ist das häufigste Symptom einer Kieferosteonekrose der Schmerz (198 von 225 Patienten, 88 %), gefolgt von purulentem Ausfluss, oroantralen Fisteln, Schwellungen und Fieber (Wyngaert van de et al., 2006).

Wie bei der Osteoradionekrose ist auch hier der freiliegende Knochen ohne Tendenz zur Sekundärheilung das Leitsymptom (Grötz et al., 2001). Ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Erkrankungen liegt in dem Verhältnis des Befalls der Mandibula bzw. der Maxilla. Der Unterkiefer ist bei der Osteoradionekrose im Gegensatz zur Kieferosteonekrose deutlich häufiger betroffen (Reuther et al., 2003). Gründe dafür sind eventuell die fehlenden Kollateralgefäße, die dichtere

Knochenstruktur und die daraus resultierende schlechtere Vaskularisierung (Perrier et al., 1994).

Begleitende Symptome einer Kieferosteonekrose betreffen die anatomische Nachbarschaft mit Sensibilitätsstörungen im Ausbreitungsgebiet des dritten Trigeminusastes, der durch seinen enossalen Verlauf leicht von Infektionen erreicht werden kann. Das so genannte Vincent Symptom als Hyp- oder Anästhesie des Nervus alveolaris inferior ist selten, jedoch charakteristisch und tritt schon in frühen Stadien einer Kieferosteonekrose auf. Es kann somit als Erkennungssymptom dienen (Otte et al., 2009).

Basierend auf den Empfehlungen der American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons lässt sich die Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose anhand des klinischen Erscheinungsbildes in vier Stadien einteilen (Tabelle 6). Diese Unterteilung erlaubt den Vergleich ähnlicher Patientenfälle in Bezug auf Heilungsverlauf und verschiedene Behandlungsoptionen. Das Stadium 0 wurde hierbei vor kurzem erst hinzugefügt und wird jenen Fällen gerecht, die bereits Symptome einer Kieferosteonekrose jedoch noch keine Knochenfreilegung aufweisen (Ruggiero et al., 2009). Es widerspricht aber der ursprünglichen Definition einer Kiefernekrose als freiliegender Knochen von mindestens acht Wochen Persistenz und bedarf daher noch weiterer Modifikationen (Colella et al., 2009). Weiterhin wird diese Einteilung nicht den Fällen gerecht, die nekrotische Knochenareale aufweisen, ohne einen klinisch sichtbaren Defekt der Mukosa zu zeigen. Verschiedene andere Autoren stellten ähnliche Staging-Systeme auf, jedoch wird die einfache, klinisch basierende Systematik von Ruggiero und Kollegen am häufigsten verwendet (Weitzman et al., 2007; Kwon et al., 2009; McMahon et al., 2009).

Tabelle 6: Stadieneinteilung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer basierend auf den Empfehlungen der American Association Of Oral & Maxillofacial Surgeons

(modifiziert nach Ruggiero et al., 2009)

Stadium	Klinisches Erscheinungsbild
Stadium 0	Kein sichtbar freiliegender/ nekrotischer Knochen (aber mit Anzeichen und/ oder Symptomen, die auf eine zukünftige Erkrankung schließen lassen)
Stadium 1	Freiliegender/ nekrotischer Knochen bei asymptomatischem Patienten ohne Hinweis auf Infektionen
Stadium 2	Freiliegender/ nekrotischer Knochen mit lokaler Infektion
Stadium 3	Freiliegender/ nekrotischer Knochen mit pathologischen Frakturen, extraoralen Fisteln oder Ausbreitung in den umgebenden Knochen

Diagnostik

Bildgebende Untersuchungen, die gewöhnlich nach Beginn der Symptomatik durchgeführt werden, zeigen die Beteiligung des betroffenen Kiefers weit über das klinische Erscheinungsbild hinaus. Computertomographische Befunde präsentieren eine Sklerose mit Knochenfleckung, osteolytische Veränderungen, Persistenz der Lamina dura nach einer Extraktion, Knochensequesterbildung und eine Verengung des Randsaumes (Grötz et al., 2006; Bisdas et al., 2008). Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik ist die Szintigraphie. Dabei wird die räumliche oder zeitliche Verteilung von Radiopharmaka im Körper aufgezeichnet. Die Registrierung der Aktivitätsverteilung und anschließende Transformation in ein farbvisualisiertes Bild erfolgt mittels der emittierten Strahlung unter Anwendung eines PET-Scanners oder einer Gammakamera (Witzel et al., 2011). Die Szintigraphie besticht durch eine hohe Sensitivität beim Nachweis entzündlicher Zustände (höher als eine konventionelle radiologische Untersuchung) und ist daher potenziell nützlich bei der Identifizierung einer Kieferosteonekrose im frühen Stadium (Chiandussi et al., 2006; Phal et al., 2007; Abu-Ihd et al., 2008). In einer amerikanischen Studie lieferten 66 % der Scans

von 35 Kieferosteonekrose-Patienten retrospektiv gesehen ein positives Ergebnis in Form einer frühen Tracer-Anreicherung im betroffenen Gebiet (O’Ryan et al., 2009). Diese Sensitivität bei der Erkennung einer ansteigenden Stoffwechselaktivität in Form eines *bone-turnover* ist ein präziser, jedoch unspezifischer Indikator. Es wird spekuliert, dass der Knochenumsatz einer Kieferosteonekrose tatsächlich höher ist als bei einer bakteriell vermittelten Knochenresorption (Reid et al., 2009). Berichte über falsch-negative Knochenscans bei Patienten mit bekannter Kieferosteonekrose deuten darauf hin, dass die Szintigraphie keine sogenannte kalte Läsion (verminderte Traceranreicherung, negativer Kontrast) erkennt, vermutlich aufgrund von Veränderungen der Mikrozirkulation und des Zelluntergangs (Termaat et al., 2005; Catalano et al., 2007).

Histologie

Im Vergleich zum gesunden Knochen lassen sich in histologischen Schnitten von Patienten mit Kieferosteonekrose drei Zonen differenzieren (Favia et al., 2009):

1. Gebiete akuter Entzündung charakterisiert durch Dominanz von inflammatorischem Infiltrat, azellulärem nekrotischem Debris, erweiterten Blutgefäßen und einer Knochenresorption am Rande.
2. Gebiete mit Dominanz von Knochenstrukturen mit weiten azellulären nekrotischen Abschnitten und großen, ausgefransten Haverschen Kanälen.
3. Nicht-nekrotische Gebiete bestehend aus Knochen mit gesteigerter trabekulärer Dicke und schmalen Haverschen Kanälen.

In den Bereichen des neu gebildeten Knochens erstaunt die Abwesenheit von Osteoklasten. Das bedeutet, dass Bisphosphonate über die Stimulation des appositionellen Knochenwachstums (Dickenwachstum mittels Anlagerung) arbeiten, ohne dabei den existierenden Knochen zu resorbieren wie es vorher von anderen Autoren beschrieben wurde (Pampu et al., 2008; Panzavolta et al., 2009).

Die Entdeckung von intravaskulären Entzündungszellen innerhalb der Haverschen Kanäle, jedoch weit entfernt von nekrotischen Foci, könnte für die hohe Rezidivrate der Kieferosteonekrose verantwortlich sein, da sie eine zusätzliche Störung des Blutflusses darstellen (Greenberg, 2004; Lugassy et al., 2004; Melo et al., 2005b).

Weiterhin wurden Daten veröffentlicht, die für eine Assoziation der Kieferosteonekrose mit einer lokalen Entzündung sprechen (Lesclous et al., 2009). Die Autoren äußerten auch die Vermutung, dass eine frühe asymptomatische und

aseptische Knocheninflammation der Nekrose und Freilegung vorausgeht. Es wurden dafür die Knochenschnitte von 30 Kieferosteonekrose-Patienten analysiert und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Dabei stand der Entzündungsgrad in Beziehung zum klinischen Erscheinungsbild der Kieferosteonekrose. Je stärker dieser war, desto schwerer war die Ausprägung der Kieferknochennekrose. Weiterhin stieg, womöglich als Konsequenz der starken Entzündungsreaktion, die Anzahl leerer Osteozytenlakunen mit dem Entzündungsgrad an. Osteozyten gelten als Sensoren von Matrix-Mikrofrakturen und überwachen das gezielte *remodeling*, indem sie die eigene Apoptose einleiten (Verbogt et al., 2000). Da eine Resorption durch Bisphosphonate gehemmt wird, könnten die von apoptotischen Osteozyten vermittelten Signale eine Entzündungsreaktion zusätzlich triggern.

Natürlich könnten auch die Bisphosphonate selbst die Entzündungsreaktion verursachen. Tatsächlich tritt eine vorübergehende frühe Akute-Phase-Reaktion, vermittelt von stimulierten T-Zellen, nach der ersten Bisphosphonat-Verabreichung auf, verliert sich aber nach konsequenter Gabe (Adami et al., 1987). Bisphosphonate induzieren auch die Adhärenz von Leukozyten an Endothelzellen und die transendotheliale Migration von Monozyten (Zysk et al., 2003).

Mikrobiologie

Eine Erklärung für die Entdeckung verschiedener Subtypen der Kieferosteonekrose-Fälle bietet eine mikrobiologische Studie. Der Knochen der behandelten Patienten war empfänglicher für eine vielfältige Kolonisierung durch Mikroorganismen, die gewöhnlich nicht den Knochen befallen, wie etwa Pilzorganismen und manche Bakterien der Standortflora (Sedghizadeh et al., 2009). Das leitet sich von der antiosteoklastischen (sklerotischen) und antiangiogenetischen (ischämischen) Wirkung der Bisphosphonate her. Die Autoren wiesen verschiedene bakterielle Spezies der menschlichen Mundhöhle nach, die mit odontogenen und parodontalen Infektionen assoziiert werden.

Eine Knochenresorption war in allen Proben offensichtlich. Sie wurde vermutlich vom natürlichen Biofilm verursacht, da in den Resorptionslakunen keine eukaryontischen Zellen wie etwa Osteoklasten gefunden wurden. Einzelnen Bakterien ist es über verschiedene Mechanismen möglich, eine pathologische Knochenresorption bzw. Osteolyse zu verursachen (Henderson et al., 2003).

In der Mundhöhle wird ihnen über den Speichel ein rascher Zutritt zum Knochen gewährt, wenn dieser durch parodontale Infektionen oder zahnmedizinische Eingriffe freiliegt. Die Röhrenknochen des restlichen Skeletts sind durch mehrere Gewebeschichten gut vor äußeren Angriffen geschützt. Hat sich eine Infektion etabliert, setzen lokale Abwehrmechanismen und Reparaturen ein. Es kommt zur Abstoßung des nekrotischen Gewebes und damit zur Sequesterbildung (Nelson et al., 2005).

Therapie

Die Behandlung von nekrotischem Knochen in intraoralen Gebieten ist problematisch. Die Therapie hat das Ziel, klinische Symptome wie Schmerz zu eliminieren, Infektionen des Weichgewebes und Knochens zu lindern und die Ausbreitung der Nekrose zu verhindern. Zur Behandlung von Patienten ohne bestehende Infektion wird der Einsatz von antiseptischen Mundspüllösungen und Analgetika empfohlen (Abu-Ihd et al., 2008; Ruggiero et al., 2009). Bei Prothesenträgern müssen Druckstellen eliminiert werden. Die Gabe von Antibiotika ist nach diagnostizierter Entzündung oder Infektion obligat (Bocanegra et al., 2008; McLeod et al., 2007). Es wird dazu eine Breitspektrum-Antibiose (Phenoxymethylpenicillin, Amoxicillin oder Clindamycin und Metronidazol) empfohlen, über deren Dauer noch Unklarheit herrscht. Dies ist auch für Krebspatienten mit schlechter Prognose angezeigt, bei denen eine umfangreichere Therapie nicht möglich ist. Das Ziel einer chirurgischen Behandlung ist es, den nekrotischen Knochen zu entfernen und den verbleibenden gesunden Knochen mit einer geschlossenen Weichgewebsdecke zu schützen. Dabei ergibt sich die Schwierigkeit, über die Ausdehnung der Osteotomie zu entscheiden. Da Bisphosphonate systemisch appliziert werden und vom gesamten Skelett aufgenommen werden, existiert streng betrachtet kein unbeeinflusster Knochen (Tubiana-Hulin et al., 2009; Patel et al., 2011) Die Osteotomie ist jedoch notwendig, um Rezidive zu vermeiden, da nekrotisches Gewebe die Wundheilung behindert und zu bakterieller Reinfektion neigt. Am häufigsten wird eine Entfernung der symptomatischen Knochensequester unter minimaler Weichgewebsverletzung bevorzugt (Markose et al., 2009). Die anschließende antibiotische Therapie sollte nicht zu kurz ausfallen, da der antiangiogenetische Effekt der Bisphosphonate die Ausbildung eines ausreichend hohen Wirkstoffspiegels erschwert (Otte et al., 2009).

Präsentieren sich größere Segmente betroffenen Knochens, befürworten die meisten Autoren ein radikaleres Vorgehen (Ruggiero et al., 2009; McLeod et al., 2011). Der en-bloc-Resektion des Alveolarkamms folgt eine Kombination aus verschiedenen Weichgewebslappen. Oro-nasale oder oro-antrale Verbindungen werden mit einem Obturator behandelt (Engroff et al., 2008; Marx 2009). Auch wenn diese Maßnahme zur klinischen Ausheilung der Nekrose führt, so sind die Folgen für die Kau-, Sprech- und Schluckfunktion ausgesprochen ungünstig.

Bezüglich der eingesetzten Therapiestrategien und der Angaben zum Therapieerfolg bei konservativen, minimalinvasiven und invasiven Behandlungsstrategien inklusive mikrovaskulären Kieferrekonstruktionen variieren die derzeit verfügbaren Publikationen stark (Fehm et al., 2009; Ruggiero et al., 2009; Saussez et al. 2009). Adjuvante Therapien der Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose beinhalten die Behandlung mit hyperbarem Sauerstoff, Parathyroidhormon, Plättchen-reichem Plasma oder Laserstrahlen. Mit Ausnahme des hyperbaren Sauerstoffs setzt sich die Literatur dazu bisher nur aus kleinen Fallstudien zusammen (McLeod et al., 2012).

Die meisten Patienten unterzogen sich vor der Entwicklung einer Kieferosteonekrose einer Zahnextraktion. Zur Prävention muss darum der orale und dentale Status des Patienten vor Aufnahme einer Bisphosphonat-Therapie evaluiert werden. Das beinhaltet eine komplette klinische und bildgebende Diagnostik, um Infektionen und zerstörte Zähne zu identifizieren. Falls die Bisphosphonat-Gabe verschoben werden kann, sollte eine präventive Chirurgie zur Beseitigung potenzieller Infektionsherde erfolgen. Die orale Behandlung zielt auf die Elimination der infektiösen Keime ab und macht spätere invasive dentale Behandlungen nicht erforderlich. Darum sollte eine präventive Therapie aggressiv sein und Folgendes beinhalten: Wurzelkanalbehandlungen, Beseitigung zerstörter Zähne, Parodontalchirurgie, Zahnrestorationen und gut sitzende Prothesen (Ponte-Fernández et al., 2006).

3. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Entwicklung der Bisphosphonat-induzierten Kieferosteonekrose hinsichtlich bestehender Risikofaktoren am vorliegenden Patientengut zu untersuchen. Da ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Kiefernekrose und Bisphosphonat-Therapie allein bisher nicht sicher festgestellt werden konnte, ist es umso wichtiger, weitere potenzielle Risiken in eine Untersuchung mit einzuschließen. Nach wie vor ist die Frage offen, bei welchen Patienten, durch welche auslösenden Faktoren, bei welchen Medikamenten oder welcher Dosierung des Bisphosphonats diese Kiefernekrosen auftauchen.

Epidemiologische Untersuchungen mit einer ausreichend hohen Patientenzahl können das Ausmaß einer Bisphosphonat-induzierten Kieferosteonekrose und deren Zusammenhänge mit anderen klinischen Faktoren praxisorientiert überprüfen. Die meisten bereits existierenden Studien fokussieren häufig nur auf einen Aspekt der Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose. Das Anliegen dieser Arbeit war eine Analyse der bislang für die Kieferosteonekrose bekannten Risikofaktoren und die Schaffung eines umfassenden Bildes.

Folgende Fragen wurden konkret formuliert:

1. Welche diagnostischen Ansätze können frühe Stadien einer Kieferosteonekrose identifizieren?
2. Welche identifizierten Risikofaktoren können verwendet werden, um die Wahrscheinlichkeit einer Kieferosteonekroseentwicklung vorherzusagen?
3. Welchen Stellenwert nehmen zahnärztliche Eingriffe bei der Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose ein?
4. Gibt es Richtlinien zum Verhalten vor einer Bisphosphonat-Therapie, analog zur oralen Herdsanierung vor prothetischem Herzklappenersatz?
5. Wie ist das Risiko für die Entstehung einer Kieferosteonekrose gegenüber dem therapeutischen Nutzen der Bisphosphonate abzuwägen?
6. Was ist zu tun, wenn die Diagnose einer Bisphosphonat-induzierten Kieferosteonekrose gestellt ist?

4. Material und Methoden

4.1 Patientengut und Untersuchungszeitraum

Die Untersuchung umfasst sämtliche Patienten, die sich in der Zeit vom 01.07.1999 bis 01.03.2010 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Rostock aufgrund einer Bisphosphonat-bedingten Kieferosteonekrose in Behandlung befanden. Die Diagnose wurde aus den Krankenakten übernommen. Einschlusskriterien für die Studie waren das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung mit ossären Metastasen, bei der eine Therapie mit Bisphosphonaten bereits eingeleitet worden war. Patienten mit nachgewiesenen Neoplasien und/oder Metastasen der Grunderkrankung im Kieferbereich und/oder abgelaufener bzw. laufender Bestrahlung im Kopf-/Halsbereich wurden nicht in diese Untersuchung integriert. Bisphosphonat-Gaben bei benignen Erkrankungen wie einer Osteoporose waren ebenfalls Bestandteil der Untersuchung.

Oben genannte Patienten wurden weiterhin in verschiedenen onkologischen bzw. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Zentren Mecklenburg-Vorpommerns behandelt wurden. Nachfolgend werden diese Zentren in alphabetischer Reihenfolge benannt:

- Klinik für Hämatologie und Onkologie des HANSE-Klinikums Stralsund
- Klinik für Innere Medizin I (Onkologie und Hämatologie) des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg
- Klinik für Innere Medizin III (Onkologie, Hämatologie, Palliativmedizin, Onkologisches Zentrum) des Klinikums Südstadt Rostock
- Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Rostock
- Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg
- Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen der Universitätsmedizin Greifswald
- Onkologisches Zentrum der Universtitätsmedizin Rostock

Außerdem erfolgte eine Akteneinsicht bei nachfolgenden niedergelassenen Praxen:

- Dr. Andres, Fachärztin für Allgemeinmedizin, Goldberg
- Dr. Eickhoff, Facharzt für Urologie, Rostock
- Dr. Hudemann, Fachärztin für Urologie, Bad Doberan
- Dr. Klein, Facharzt für Urologie, Rostock
- Dr. Peter, Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Rostock
- Dres. Dietrich, Frick und Wietig, Fachärzte für Innere Medizin, Rostock
- Dres. Eschenburg, Duda und Wilhelm, Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, Güstrow
- Dres. Hübner, Lück und Bruhn, Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Internistische Onkologie, Rostock
- Dres. Lakner und Decker, Fachärzte für Hämatologie und Internistische Onkologie, Rostock
- Dres. Tödtmann und Herzog, Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Rostock

Nach Aktenstudium wurde der Krankheitsverlauf hinsichtlich der onkologischen Grunderkrankung und Therapie, sowie die Entwicklung und Behandlung der Kieferosteonekrose erfasst. Danach erfolgte zur Vervollständigung der Information die Kontaktaufnahme mit behandelnden Haus- und Zahnärzten. Der Studienzeitraum umfasste die Zeit vom jeweiligen Beginn der Bisphosphonat-Therapie bis zum Studienende (01.01.2011) oder bis zum Sterbedatum.

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte nach Anonymisierung.

4.2 Fragebogen

Alle Daten wurden mittels eines standardisierten Fragebogens erfasst (siehe Anhang). Er orientierte sich am Fragebogen der Charité Berlin, wo seit 2005 ein Referenzzentrum geführt wird (Felsenberg, 2005). Hier sollen in Form eines Zentralregisters möglichst viele Patientendaten im Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie erfasst werden. Der Fragebogen bildete die Grundlage für die Computergestützte Datenanalyse mit dem Statistik-Software-Paket „SPSS für Windows“, Version 17.0. Er gliedert sich in vier Teile und enthält neben einem soziodemographischen Teil vor allem Fragen zur Krankengeschichte:

Persönliche Daten werden im ersten Teil des Fragebogens dargestellt. Außerdem wird das Gewicht zu Behandlungsbeginn und zum Abschlussdatum erfasst.

Die vorliegenden Krankenblätter lieferten Daten zur Erstdiagnostik der malignen Grunderkrankung und deren onkologischer Therapie wie Details zur Radio- und Chemotherapie, Gabe von Kortikosteroiden und sonstigen Medikamenten für den zweiten Abschnitt des Fragebogens. Außerdem wird hier Art und Dauer der Bisphosphonatgabe festgehalten und Datum der Erstdiagnostik der Kieferosteonekrose sowie ihre Lokalisation.

Dem dritten Teil des Bogens lassen sich Details zur zahnärztlichen Behandlung vor und während der Bisphosphonatgabe entnehmen. Der Schwerpunkt liegt vor allem auf invasiven Eingriffen wie Wurzelkanalbehandlungen, Zahnextraktionen, Kieferosteotomien und anderen kieferchirurgischen Eingriffen.

Auskünfte bezüglich chirurgischer Parameter für den vierten Abschnitt lieferten die Akten aus den verschiedenen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Zentren. Erfasst wurden dabei die konservative Therapie (Antibiotikagabe und Behandlung mit Mundspüllösungen) und die chirurgische Behandlung. Angaben zu makro- und mikroskopischen Befunden des chirurgischen Resektats wurden den histopathologischen Gutachten entnommen. Weiterhin wurden die Ergebnisse der prä- und postoperativen bildgebenden Diagnostik in Form von Röntgenbildern und Computertomographien erfasst.

4.3 Datenverwaltung, Auswertung und Statistik

Nach Sichtung der schriftlichen Dokumentation erfolgte die elektronische Verarbeitung der Daten mit Microsoft Excel in anonymisierter Form als Datenbank.

Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Statistik-Software SPSS, Version 17.0. angefertigt. Grafiken wurden mit SPSS 17.0 oder Microsoft Excel erstellt. Sämtliche Daten wurden vor der Berechnung auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft.

Die Analyse der klinischen und soziodemographischen Parameter erfolgte jeweils durch die Angabe deskriptiv-statistischer Kennwerte wie z.B. Mittelwert, Median und Standardabweichung. Relevante Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Es lag eine entsprechende Normalverteilung vor, so dass der t-Test für unabhängige Stichproben zur Feststellung einer statistischen Signifikanz erfolgte. Es wurde stets zweiseitig

getestet. Für das Signifikanzniveau α wurde 5 % gewählt, dementsprechend wurden p-Werte $\leq 0,05$ als statistisch signifikant erachtet. In anderen Fällen ließen sich entsprechende Daten mittels Anwendung des Spearman-Rho-Korrelationstests auf statistisch signifikante Zusammenhänge prüfen. Im Falle von fehlenden Patientendaten in Bezug auf einzelne Auswertungsmerkmale wurde die Gesamtheit der Stichprobe entsprechend gekürzt.

5. Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der unter Material und Methoden genannten Einschlusskriterien konnten 50 Patienten aus Mecklenburg-Vorpommern in die Untersuchung aufgenommen werden. Der Beobachtungszeitraum für das Gesamtkollektiv betrug 18 Jahre (01.01.1993 bis 01.01.2011).

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 29 Frauen und 21 Männer. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von 1,4/1.

Anhand der Datenlage ließ sich bei 34 Patienten zusätzlich zur Körpergröße das Körpergewicht zu Beginn der onkologischen Behandlung und zum Ende der Datenerhebung ermitteln. Somit war eine Berechnung des BMI zu beiden Zeitpunkten möglich und vergleichbar. Bei 11 Patienten war ein Anstieg des BMI zu verzeichnen (Mittelwert: 2,35). Hingegen sank bei 23 Patienten der BMI (Mittelwert: 4,2).

Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe betrug zum Datum der Erstdiagnose der Kieferosteonekrose 65 Jahre (45 bis 85 Jahre). Bei den Frauen (45 bis 79 Jahre) war keine Abweichung vom diesem durchschnittlichen Wert festzustellen. Bei den Männern (45 bis 85 Jahre) lag ein mittleres Alter von 66 Jahren vor. Somit bestand in diesem Punkt kein statistisch relevanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. Um zu überprüfen, ob eine bevorzugte Altersgruppe besonders häufig von der Ausbildung einer Kieferosteonekrose betroffen war, wurden die Patienten in Altersklassen von jeweils zehn Jahren eingeteilt. Die meisten Patienten waren zum Manifestationszeitpunkt 60 bis 70 Jahre alt (18 Fälle). Sechzehn waren 70 bis 80 Jahre alt und zehn 50 bis 60 Jahre. Lediglich drei Patienten fielen in die Altersgruppe der unter Fünfzigjährigen und ein Patient war älter als 80 Jahre. Bei zwei Patienten lag keine Angabe zum Diagnosedatum der Kiefernekrose vor, somit ließen sie sich keiner Altersklasse zuordnen. Während des Studienzeitraumes verstarben 11 Patienten (5,5 %).

Fast alle Patienten hatten eine bestätigte ossär metastasierende, maligne Grunderkrankung. Nur in zwei Fällen lag der Behandlung mit Bisphosphonaten eine alleinige Osteoporose zugrunde. Bei den anderen Patienten (48 Fälle) konnten die Primärtumoren in zwei Kategorien unterschieden werden. Bei 28 Patienten wurde ein solides Malignom diagnostiziert und bei 20 Patienten eine maligne hämatologische Systemerkrankung. Das Alter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der

Erstdiagnose des Malignoms betrug im Mittelwert 58 Jahre (39 bis 80 Jahre). Bei den Frauen lag das Mammakarzinom als häufigste Diagnose an erster Stelle ($N = 16/27$; 55 %), während bei den Männern sowohl das Prostatakarzinom als auch das Plasmozytom mit gleicher Häufigkeit auftraten (jeweils $N = 8/21$; jeweils 38 %). Im weiteren Beobachtungszeitraum entwickelten 12 Patienten eine zweite Neoplasie (24 %). Von dieser Untergruppe waren zehn Patienten Frauen und fünf Patienten Männer. Die geschlechtsspezifische Verteilung aller Primärtumoren in dieser Untersuchung ist in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt.

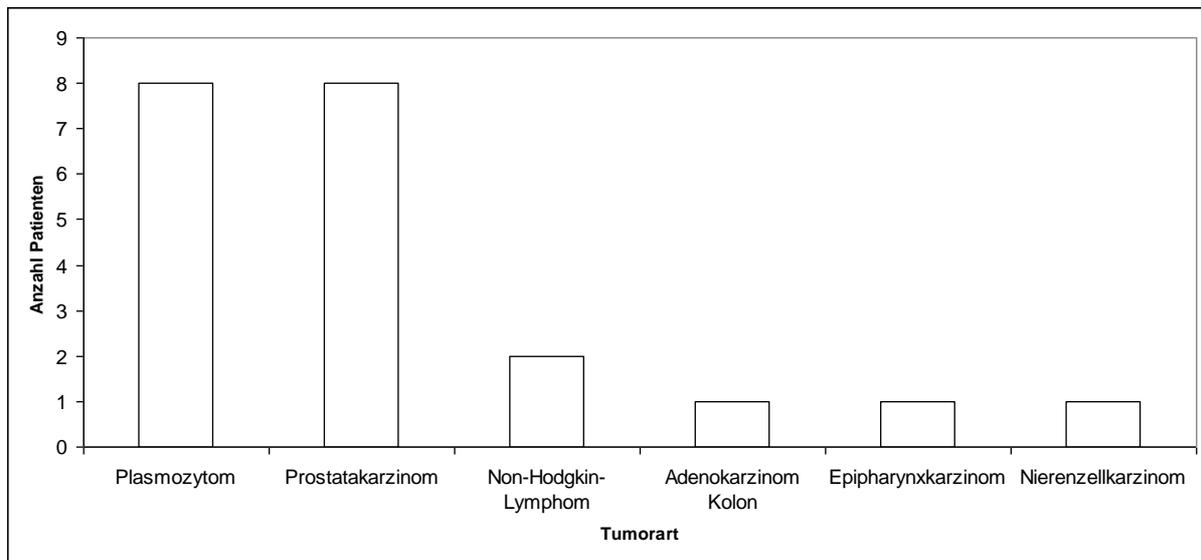


Abbildung 3: Verteilung der Primärtumore bei den Männern

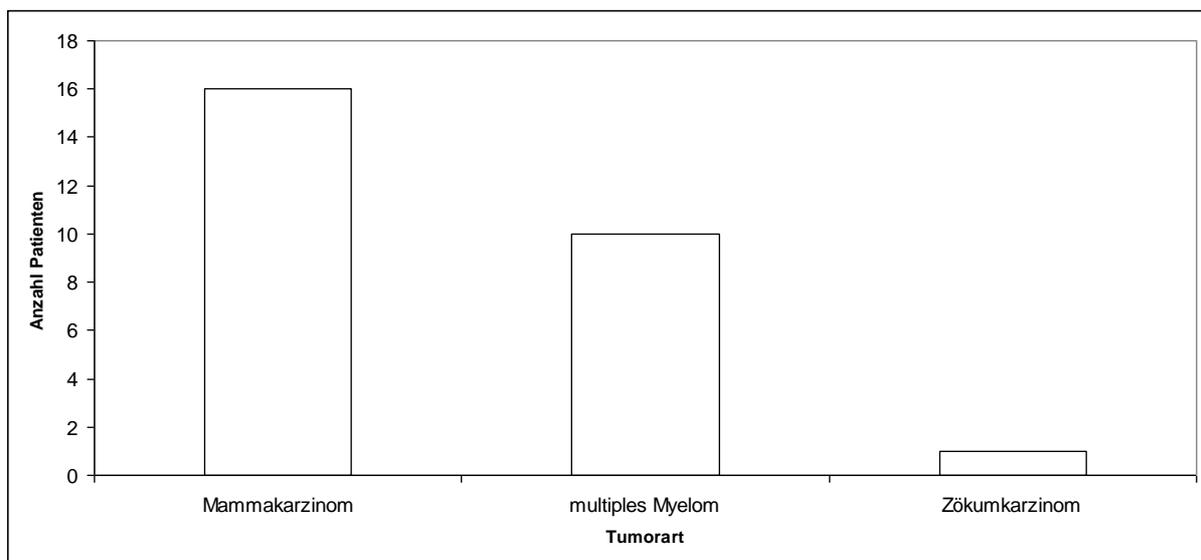


Abbildung 4: Verteilung der Primärtumore bei den Frauen

Bei den Nebendiagnosen wurden insbesondere solche bei der Datenregistrierung berücksichtigt, die aus bisheriger Sicht allgemeine Risikofaktoren für die Ausbildung von Wundheilungsstörungen darstellen. Dabei zeigte sich, dass die Anämie ($N = 26/50$; 52 %) sowie die Osteoporose ($N = 15/50$; 30 %) am häufigsten vertreten waren. Das weibliche Geschlecht nahm in beiden Fällen den größeren Anteil ein (65 % der Anämie-Patienten und 87 % der Osteoporose-Patienten). Weiterhin lässt sich sagen, dass die Patientengruppe durch Multimorbidität gekennzeichnet war. Lungenembolie und Infektionen zählten ebenso zum Spektrum der Nebendiagnosen wie weitere Knochenerkrankungen (hauptsächlich ossäre Metastasen). Dabei wurden Patienten mit Metastasen der Kieferknochen bei der Datenerhebung ausgeschlossen. Die wichtigsten Zweiterkrankungen und deren Häufigkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Zweiterkrankungen und deren Häufigkeit im gesamten Patientenkollektiv

Zweiterkrankung	Patienten gesamt	Anzahl Männer	Anzahl Frauen
Anämie	26 (52 %)	9 (35 %)	17 (65 %)
Osteoporose	15 (30 %)	2 (13 %)	13 (87 %)
Andere Knochenerkrankungen	23 (46 %)	9 (39 %)	14 (61 %)

Strahlen- und Chemotherapie sowie Kortikosteroidbehandlung kamen ebenfalls bei dem überwiegenden Anteil der Patienten zum Einsatz. Dabei zeigte sich bis zum Diagnosedatum der Kieferosteonekrose eine deutliche Tendenz zur einmaligen Radiotherapie ($N = 22/31$; 71 %) mit zusätzlicher Chemotherapie und späterer Rezidivbehandlung ($N = 12/39$; 31 %). Die Verteilung der oben genannten Therapien ist in Abbildung 5 dargestellt.

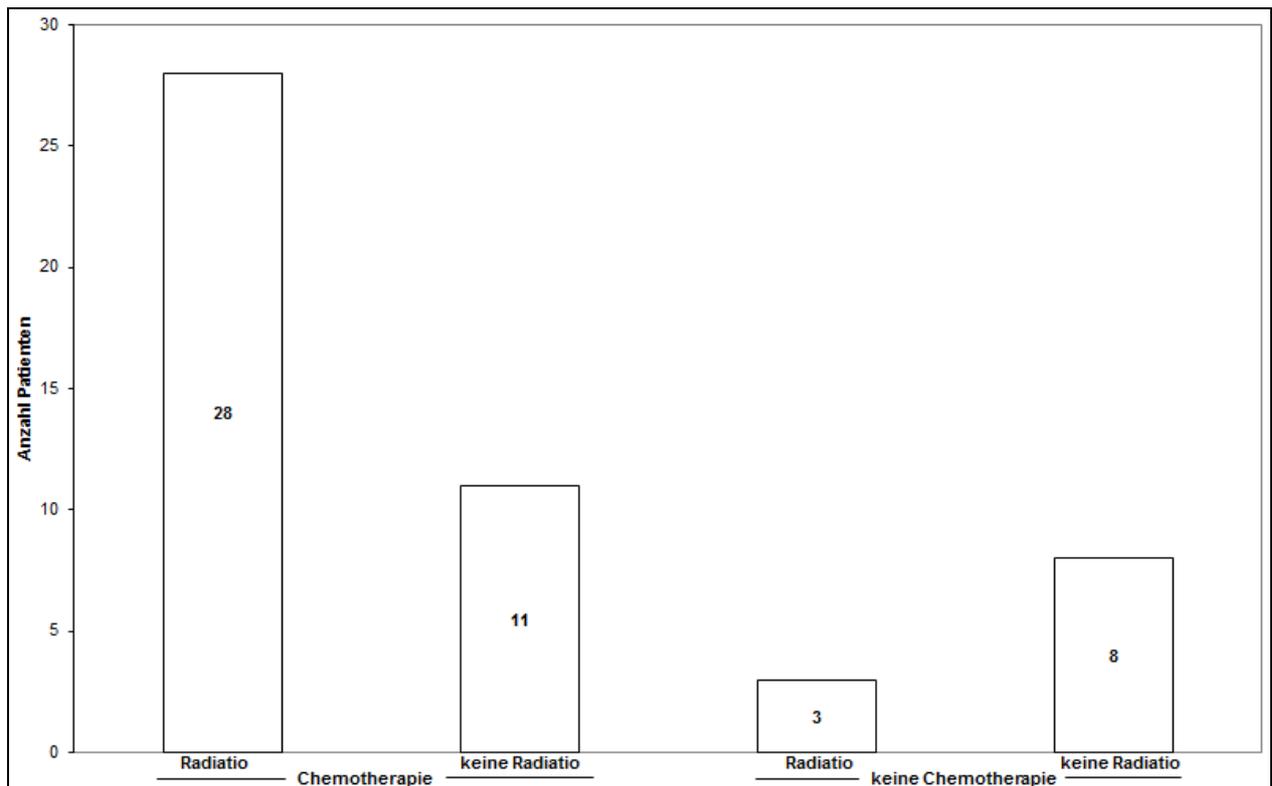


Abbildung 5: Verteilung von Radio- und Chemotherapie im gesamten Patientenkollektiv

Zur Lokalisation der Kiefernekrose war bei einem Patienten keine Angabe vorhanden. Der Unterkiefer war bei 30 Patienten ausschließlich betroffen ($N = 30/49$; 60 %), bei 13 Patienten der Oberkiefer ($N = 13/49$; 26 %) und bei sechs von ihnen lag eine Osteonekrose beider Kiefer vor ($N = 6/49$; 12 %). Die Verteilung der Osteonekroselokalisationen im gesamten Patientenkollektiv ist in Abbildung 6 dargestellt.

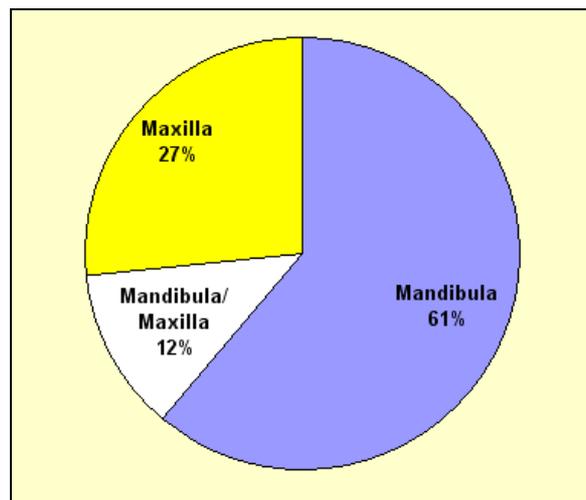


Abbildung 6: Verteilung der Osteonekroselokalisation im gesamten Patientenkollektiv

Bei den folgenden Angaben wurde das Diagnosedatum der Kieferosteonekrose als Endpunkt der Betrachtung festgelegt.

Alle Patienten wurden entweder oral oder intravenös mit nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonaten behandelt. Dabei erfolgte bei keinem Patienten eine Pausierung der Bisphosphonatgabe. Es kamen ausschließlich moderne, hochpotente Alkyl- bzw. heterozyklischen Amino-Bisphosphonate zum Therapieeinsatz. Sie beschränkten sich in der Untersuchungsgruppe auf Zoledronat (Zometa), Pamidronat (Aredia) und Ibandronat (Bondronat). In einem Fall wurde Clodronat (Bonefos) verabreicht. Bei einem Patienten waren zur Art des Bisphosphonats keine Angaben verfügbar. Bei knapp einem Drittel der Patienten wurde im Verlauf der Behandlung der malignen Grunderkrankung die Art des Bisphosphonats gewechselt ($N = 16/49$; 33 %). Folglich beschränkte sich die Therapie von 33 Patienten auf nur eine Bisphosphonatart ($N = 33/49$; 67 %). Die Verteilung der Anzahl der verschiedenen verabreichten Bisphosphonatarten bezogen auf das Gesamtkollektiv ist in Abbildung 7 dargestellt.

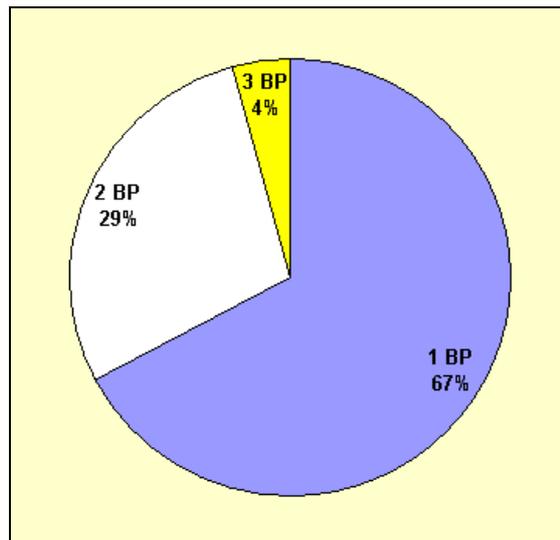


Abbildung 7: Anzahl der applizierten Bisphosphonatarten im gesamten Patientenkollektiv

xBP = Anzahl Bisphosphonatarten

Bezüglich der Dauer bis zur Ausbildung einer Kieferosteonekrose ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen der Behandlung mit einer oder mehreren Bisphosphonatarten nachweisen ($p = 0,186$).

Zoledronat (Zometa), als Mono- oder sequentielle Therapie, war das am häufigsten applizierte Bisphosphonat der Patientengruppe ($N = 37/49$; 75 %), gefolgt von Pamidronat (Aredia) ($N = 20/49$; 41 %), Ibandronat (Bondronat) ($N = 7/49$; 14 %) und Clodronat ($N = 1/49$; 2 %).

Die Dosierung für Zoledronat (Zometa) betrug 4 mg alle 4 Wochen. Pamidronat (Aredia) wurde mit 90 mg alle 4 Wochen, Ibandronat (Bondronat) mit 6 mg alle 4 Wochen und Clodronat mit 1600 mg täglich eingesetzt. Alle Dosierungen entsprechen so den Empfehlungen der Hersteller.

In der Gruppe der Monotherapierten überwog die Gabe von Zoledronat (Zometa) mit 73 % ($N = 24/33$). Die anderen 27 % der Patienten wurden mit Pamidronat (Aredia) behandelt ($N = 9/33$). Der Zeitraum bis zur Manifestation der Nekrose betrug unter einer Monotherapie mit Zoledronat (Zometa) im Mittelwert 3,6 Jahre. Unter einer alleinigen Behandlung mit Pamidronat (Aredia) ließ sich ein Mittelwert von 4,4 Jahren für diesen Zeitabschnitt berechnen.

Im Vergleich dieser beiden Bisphosphonatarten in oben genannter Patientengruppe ließ sich keine statistische Signifikanz bei der Dauer bis zur Entwicklung einer Kieferosteonekrose feststellen ($p = 0,598$).

Die Zeit vom Beginn der Bisphosphonat-Therapie bis zum Auftreten einer klinisch manifesten Kieferosteonekrose betrug für das Gesamtkollektiv im Median (sowie im Mittelwert) 4 Jahre. Dabei variierte dieser Zeitraum zwischen 7 Monaten und 13 Jahren. Für fünf Patienten lagen dazu keine Angaben vor. Die meisten Patienten erkrankten in der Zeit zwischen 0,5 und 3,5 Jahren ($N = 20/45$; 44 %), gefolgt von der Periode zwischen 3,5 und 7 Jahren ($N = 15/45$; 33 %) nach Beginn der Bisphosphonattherapie. Lediglich bei sieben Patienten dauerte es 7 bis 10 Jahre ($N = 15$ %). Drei Patienten erkrankten während der Zeit zwischen 10 bis 13 Jahren ($N = 6$ %) an einer Kieferosteonekrose. Abbildung 8 veranschaulicht die Zeit von erster Bisphosphonatgabe bis zur Diagnose einer Kieferosteonekrose im gesamten Patientenkollektiv.

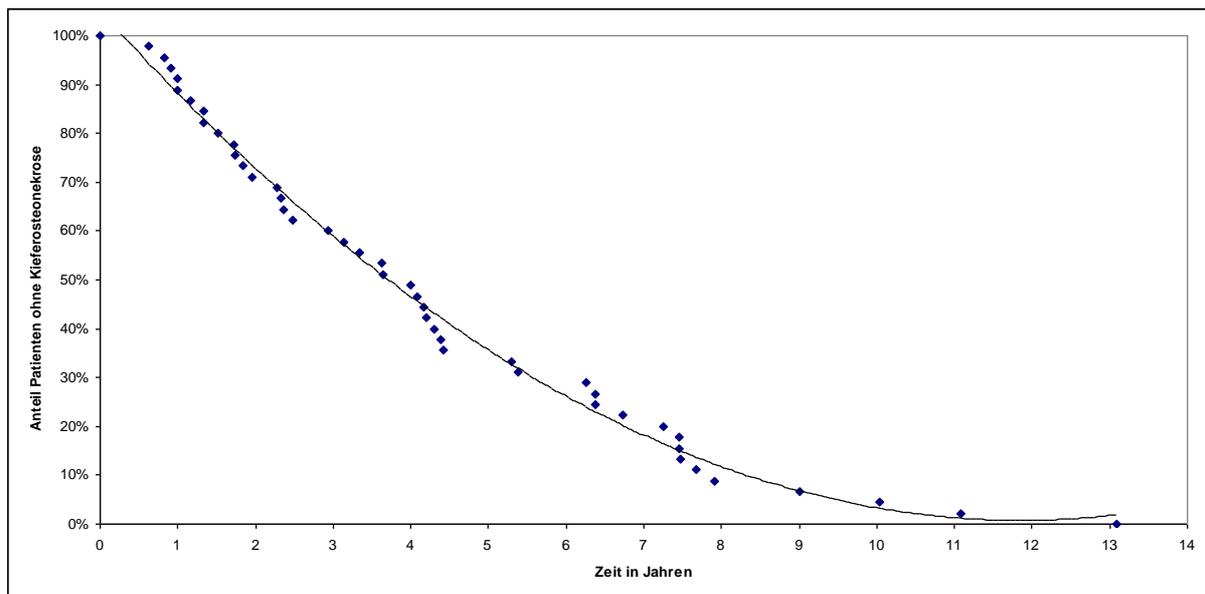


Abbildung 8: Zeit von erster Bisphosphonatgabe bis zur Diagnose einer Kieferosteonekrose im gesamten Patientenkollektiv

Aufgrund der konstanten Gabe eines definierten Wirkstoffes über einen gleichbleibenden Zeitraum ließ sich in der Gruppe der Monotherapierten eine Kumulativdosis der Bisphosphonate bis zum Diagnosedatum der Kieferosteonekrose bei 33 Patienten berechnen. Es zeigte sich bei den Patienten, die bis zum Diagnosezeitpunkt der Kieferosteonekrose ausschließlich Zoledronat erhalten hatten

eine signifikante Korrelation zwischen niedriger Kumulativdosis des Bisphosphonats bis zum Manifestationszeitpunkt der Kieferosteonekrose und kurzem Zeitabstand von erster Bisphosphonatgabe bis zum Auftreten der Kieferosteonekrose. Dieser Zusammenhang konnte in der Gruppe der Etidronat-Patienten nicht nachgewiesen werden. Das Verhältnis zwischen der Kumulativdosis des applizierten Bisphosphonats und der Zeit bis zur Manifestation der Kieferosteonekrose aufgeschlüsselt nach Bisphosphonatart ist in den Abbildung 9 und 10 dargestellt.

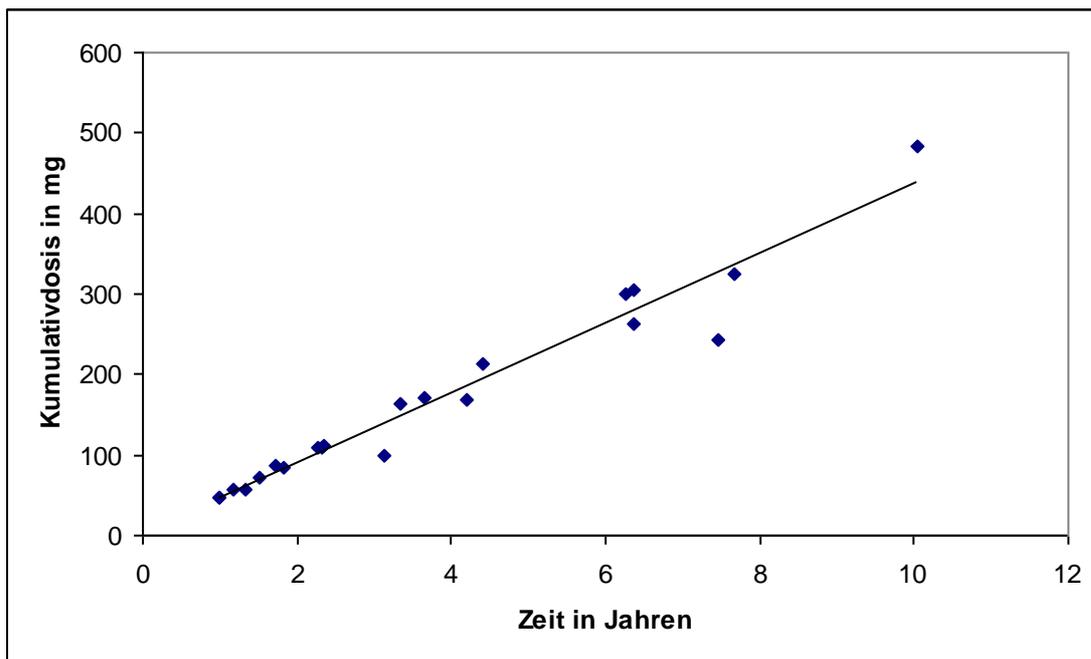


Abbildung 9: Verhältnis zwischen Kumulativdosis bei Zoledronat-Monotherapie und Zeit bis zur Manifestation der Kieferosteonekrose

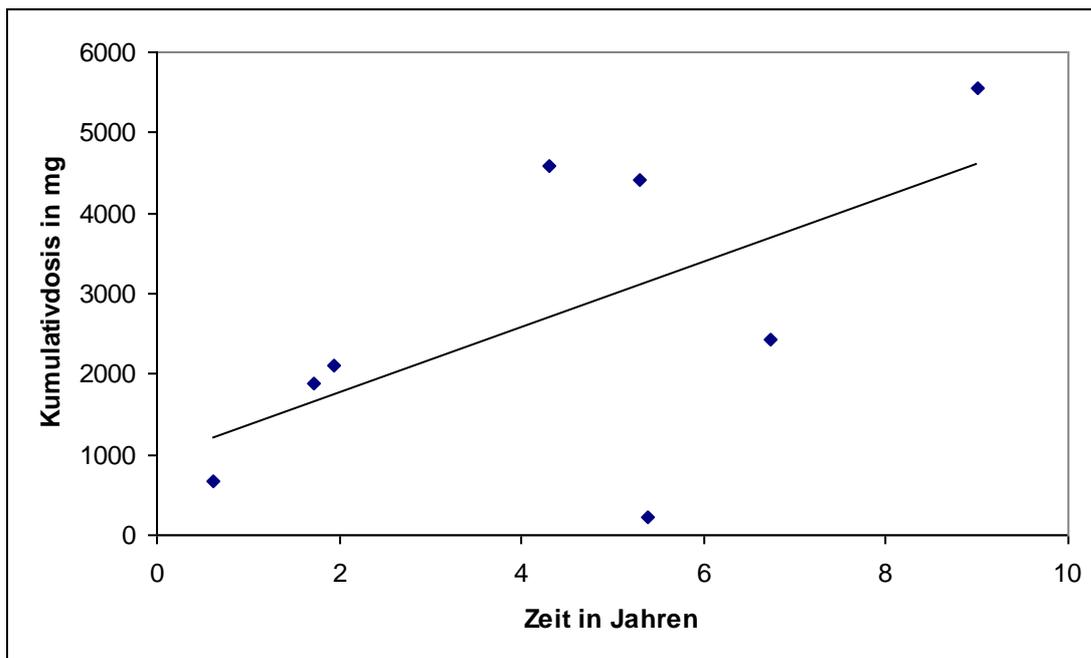


Abbildung 10: Verhältnis zwischen Kumulativedosis bei Pamidronat-Monotherapie und Zeit bis zur Manifestation der Kieferosteonekrose

Als mögliche Einflussfaktoren auf den Zeitraum vom Beginn der Bisphosphonat-Therapie bis zum Auftreten einer klinisch manifesten Kieferosteonekrose wurden mehrere Angaben statistisch überprüft.

Das Spektrum der Primärtumoren wurde in solide Tumoren und maligne hämatologische Systemerkrankungen unterteilt. Daraus ergab sich ein Verhältnis maligne hämatologisch zu solide von 20/28. Die Dauer bis zur Erstdiagnose der Nekrose war bei Patienten mit soliden Primärtumoren grenzwertig kürzer als bei Patienten mit malignen hämatologischen Systemerkrankungen ($p = 0,062$). Die Abhängigkeit der Zeit bis zur Manifestation der Nekrose von der Art des Primärtumors ist in Abbildung 11 dargestellt.

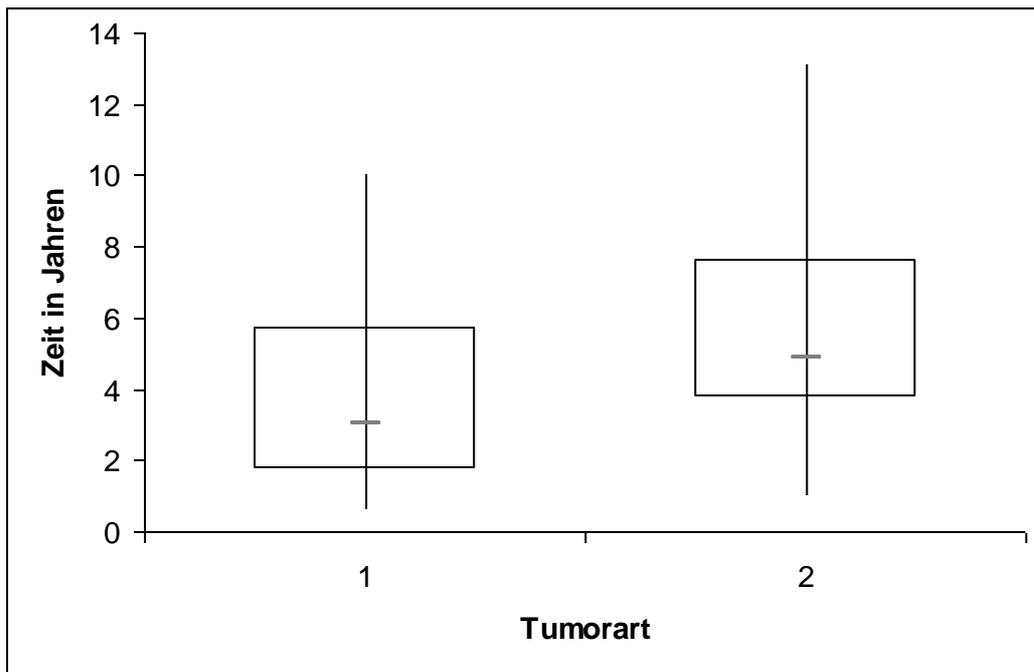


Abbildung 11: Abhängigkeit der Zeit bis zur Manifestation der Nekrose von der Art des Primärtumors

- 1: solider Tumor
- 2: maligne hämatologische Systemerkrankung

Weiterhin zeigte sich, dass weder eine vorliegende Anämie ($p = 0,592$) noch eine Osteoporose ($p = 0,973$) eine Verkürzung dieses Zeitraums zur Folge hatten. Auch die Kombination beider Faktoren ergab keine statistische Signifikanz bezüglich einer schnelleren Nekrosemanifestation ($p = 0,699$). Ähnlich verhielt es sich mit den vorangegangenen Therapieformen der malignen Grunderkrankungen. Weder der Einsatz einer Radio- ($p = 0,758$) oder Chemotherapie ($p = 0,790$), noch die Behandlung mit Kortikosteroiden ($p = 0,529$) verringerten die Zeit bis zur Diagnose einer Kieferosteonekrose. Ebenso verhält es sich mit der Kombination von Radio- plus Chemotherapie ($p = 0,933$).

Bei 31 Patienten der Beobachtungsgruppe stand die zahnärztliche Dokumentation zur Auswertung zur Verfügung. Davon befanden sich wiederum 24 Patienten in regelmäßiger zahnärztlicher Behandlung ($N = 24/31$, 77 %) und 22 von ihnen wurden kurz vor der Erstdiagnose der Kieferosteonekrose beim Zahnarzt vorstellig. Bei 20 Patienten ($N = 20/31$, 65 %) lagen parodontale Entzündungen vor, die sich meist auf den gesamten Zahnhalteapparat des Ober- und Unterkiefers ausdehnten. In seltenen Fällen war nur der Unterkiefer-Frontzahnbereich betroffen.

Einer Wurzelkanalbehandlung hatten sich im Laufe der zahnärztlichen Anamnese neun Patienten unterzogen ($N = 9/31$, 29 %). Bei vier dieser Patienten trat innerhalb eines Zeitraumes zwischen einem und 12 Monaten an der Lokalisation des endodontisch behandelten Zahnes eine Kieferosteonekrose auf. Nachfolgend werden diese Patienten vorgestellt.

Patient 1 unterzog sich im Oktober 2000 einer Wurzelkanalbehandlung am Zahn 15 (hinterer Oberkiefer rechts). Noch im gleichen Monat wurde in dieser Region eine Kieferosteonekrose diagnostiziert. Die erste chirurgische Behandlung erfolgte bereits im Januar 2001. Bis zum Jahr 2003 kam es zu mehreren chirurgischen Revisionen des Knochens in diesem Bereich des Oberkiefers.

Bei Patient 2 wurde im November 2008 der Zahn 36 endodontisch behandelt (hinterer Unterkiefer links). Anhaltende Beschwerden, vermutlich von einer Osteonekrose induziert, erforderten im März 2009 die Extraktion dieses Zahnes. Bereits im September 2010 war aufgrund ausgedehnter Nekrosen eine Kastenresektion des gesamten linken Unterkiefers notwendig.

Bei Patient 3 erfolgte im Dezember 2003 eine Wurzelkanalbehandlung am Zahn 47 (hinterer Unterkiefer rechts). Im Mai 2004 wurde eine Osteonekrose dieses Bereichs diagnostiziert. Vom März 2005 bis zum Oktober 2006 folgten die Ausdehnung der Nekrose und mehrere Zahnextraktionen und Osteotomien in dieser Kieferregion.

Bei Patient 4 wurden im Dezember 1998 die Zähne 25 und 26 endodontisch behandelt (hinterer Oberkiefer links). Im Juli 1999 wurde eine Osteonekrose dieser Kieferregion festgestellt. Im Januar 2004 wurden diese Zähne extrahiert und angrenzender Knochen chirurgisch abgetragen.

Bei 29 Patienten wurden im Verlauf der zahnärztlichen Therapie ein oder mehrere Zähne entfernt ($N = 29/31$, 93 %). Dabei zeigte sich bei 21 Patienten ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Zahnextraktion und Erstdiagnose der Nekrose ($N = 21/31$, 68 %). Jedoch ließ sich bei einer statistischen Analyse kein signifikanter Einfluss einer kurz vorher erfolgten Zahnextraktion auf den Zeitraum vom Beginn der Bisphosphonat-Therapie bis zur Erstdiagnose der Kieferosteonekrose feststellen ($p = 0,359$).

Der größere Anteil der Patienten war im Besitz eines herausnehmbaren Zahnersatzes ($N = 33/50$; 66 %) und 23 ($N = 70$ %) von ihnen befanden sich aufgrund von Druckstellen in zahnärztlicher Behandlung. Demnach kann dieser Punkt als auslösender Faktor einer Kieferosteonekrose bei 23 Patienten in Betracht gezogen werden.

Bei zwei Patienten ließ sich anamnestisch kein vorangegangener Eingriff oder vorangegangenes Trauma als Auslöser der Kieferosteonekrose identifizieren.

Über die Hälfte der Patientengruppe ($N = 31/50$; 62 %) wurde aufgrund von Beschwerden frühzeitig bei ihrem Zahnarzt vorstellig. Dort führte der jeweilige Behandler bei allen Patienten vorerst eine konservative Therapiemethode wie die Spülung mit einer antibakteriellen Lösung oder die Gabe von Antibiotika durch.

Anschließend war bei 29 Patienten im Verlauf der Kieferosteonekrose eine chirurgische Abtragung des betroffenen Knochens nötig ($N = 29/50$, 58 %). Zu weiteren chirurgischen Eingriffen kam es bei 18 Patienten ($N = 18/50$, 36 %). Das invasive Spektrum umfasste dabei Verschlüsse von Mund-Antrum-Verbindungen, Knochendekortikationen, Fistelexzisionen, Abszessinzigionen und die Kastenresektion des gesamten erkrankten Kieferabschnitts.

Im Verlauf der Diagnostik der Kieferosteonekrose wurden von 37 Patienten radiologische Aufnahmen erstellt. Dabei handelte es sich entweder um ein Orthopantomogramm der Kiefer oder um eine Skelettszintigraphie. In 21 Fällen ließ sich im Rahmen der bildgebenden Verfahren eine Nekrose feststellen ($N = 21/37$, 57 %).

Bei 32 Patienten wurde nach operativer Entnahme von Knochenmaterial und Schleimhaut eine histologische und teilweise auch mikrobiologische Auswertung durchgeführt. Avitaler Knochen als eindeutiges Zeichen einer Knochennekrose ließ sich bei allen 32 Schnitten feststellen ($N = 100\%$). Bei keinem der Patienten erfolgte ein histologischer Tumor- bzw. Metastasennachweis. Die Ergebnisse der histologischen Auswertung sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der histologischen Befundung von Knochenmaterial im Patientenkollektiv ($n = 32$)

Befund	Anzahl Patienten	Anzahl in %
Avitaler Knochen	32	100
Markräume mit aktiven Osteoblasten	5	16
Bakterielle Besiedlung	14	44
Aktinomyzetenbefall	9	28
Entzündung	30	94

Bei 23 Patienten wurde die Bisphosphonatgabe nach der Diagnose der Kieferosteonekrose fortgesetzt ($N = 23/50, 46\%$). Bei 13 Patienten kam dabei Zoledronat (Zometa) zur Anwendung, acht Patienten erhielten Ibandronat (Bondronat) und jeweils ein Patient wurde mit Pamidronat (Aredia) bzw. Alendronat (Fosamax) behandelt. Der weitere Verlauf und eventuelle Komplikationen der Weiterbehandlung mit intravenös applizierten Bisphosphonaten konnte in vorliegender Arbeit nicht mehr erfasst werden.

6. Diskussion

Krebserkrankungen sind heutzutage die zweithäufigste Todesursache nach den Krankheiten des Kreislaufsystems. An Krebs erkranken Frauen und Männer in Deutschland im Mittel mit 69 Jahren. Frauen versterben daran durchschnittlich mit 76, Männer mit 73 Jahren. Jeder zweite Mann und 43 Prozent aller Frauen müssen damit rechnen, im Laufe des Lebens an Krebs zu erkranken. Die Zahl der Krebsneuerkrankungen lag 2008 bei rund 470.000 und ist damit weiter angestiegen (Robert-Koch-Institut, 2008). Dies lässt sich jedoch zu einem großen Teil auf die demografische Entwicklung in Deutschland zurückführen: Der Anteil älterer Menschen in unserer Bevölkerung nimmt weiter zu. Die WHO sieht voraus, dass im Jahr 2030 20 % der Weltbevölkerung älter sein werden als 65 Jahre. Dadurch rücken Erkrankungen immer älterer und länger therapierter Patienten in den Mittelpunkt. Eine der am häufig verschriebenen Medikamentengruppen für ältere Menschen sind die Bisphosphonate. Es werden weltweit 190 Millionen Verordnungen dieser Medikamentengruppe verzeichnet (Knight et al., 2010). Ihre Entwicklung und Anwendung in der onkologischen Therapie resultiert zwar in verbesserten Überlebensraten der Patienten, die Prävalenz der Kieferosteonekrose durch Bisphosphonat-Therapie steigt aber mit zunehmender Dauer der Behandlung an. Diese reduziert die Lebensqualität der Betroffenen erheblich.

In den letzten Jahren wurden an verschiedenen Kliniken Mecklenburg-Vorpommerns, wie auch weltweit, vermehrt Fälle von Kieferosteonekrosen unter einer hochdosierten Bisphosphonat-Therapie beobachtet. Es muss in der kommenden Zeit mit einer weiteren Zunahme der Tumorpatienten mit dieser Erkrankung gerechnet werden.

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten sollten Beiträge zur Differentialdiagnostik, Therapie und Prophylaxe der Bisphosphonat-induzierten Kieferosteonekrose leisten. Um die weitgehend unklare Entstehung von Kieferosteonekrosen nach einer Langzeitanwendung von Bisphosphonaten zu beobachten, wird seit 2005 an der Berliner Charité ein Referenzzentrum etabliert (Felsenberg, 2005). Hier sollen in Form eines Zentralregisters möglichst viele Patientendaten im Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie erfasst werden. Kieferchirurgen, Zahnärzte, Onkologen und Osteologen werden gebeten, der Charité alle in Klinik oder Praxis auftretenden Fälle zu melden und einen speziell entworfenen Fragebogen zur Krankheits- und Medikamentenanamnese auszufüllen.

Die vorliegende Registerstudie im Bundesland Mecklenburg-Vorpommern orientiert sich in vielen Aspekten am Vorgehen des Zentralregisters. Als standardisierendes Werkzeug diente der vom Universitätsklinikum Charité Berlin entworfene Fragebogen für Patienten mit einer Kieferosteonekrose nach Bisphosphonatgabe (Felsenberg, 2005).

Bis auf zwei Ausnahmen litten alle Patienten unter einer malignen Grunderkrankung. Das gesamte Kollektiv wurde durchgängig mit nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonaten behandelt und bildete im Laufe der Therapie eine Nekrose des Kieferknochens aus. Dabei zeigte sich, dass das weibliche Geschlecht etwas häufiger als das männliche betroffen war (Verhältnis=1,4/1). Dieser Frauenüberschuss findet sich noch deutlicher im Patientengut von Ruggiero et al. (2004) und Abu-Id et al. (2008). In der Untersuchung von Ruggiero et al. waren 18 der 63 Patienten männlichen und 45 weiblichen Geschlechts (2,5:1). Abu-Id et al. fanden eine Geschlechterverteilung von 2:1.

Zu diesem Aspekt erfolgte eine Einsicht in das Krebsregister von Mecklenburg-Vorpommern (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen [GKR]). Es wurden dazu die absoluten Zahlen der Neuerkrankungen an den für diese Arbeit relevanten Tumorentitäten Mammakarzinom, Prostatakarzinom und multiples Myelom der Jahre 1993 bis 2010 betrachtet. Dabei nehmen die Frauen einen Anteil von 27,6 % an allen Krebsneuerkrankungen ohne Neubildungen der Haut ein. Für das männliche Geschlecht beträgt dieser Anteil 22,1 %. Insgesamt erkrankten 36.255 Patienten innerhalb des oben genannten Zeitraumes an einem Mammakarzinom, einem Prostatakarzinom oder einem multiplen Myelom. Davon waren 18.597 weiblichen Geschlechts und 17.658 männlich. Das entspricht einem relativ ausgeglichenen prozentualen Verhältnis männlich zu weiblich von 49 % zu 51 %. Bei der Betrachtung der entsprechenden Daten in der vorliegenden Studie betrug die Anzahl aller Patienten mit Mammakarzinom, Plasmozytom und multiplen Myelom 42. Das Verhältnis von männlichem zu weiblichem Geschlecht lag bei 16 zu 26 und entspricht somit 38 % zu 62 % mit einer deutlichen Tendenz Richtung Frauen. Trotz gleicher Verteilung männlich zu weiblich bei der Erkrankung an relevanten Tumorentitäten mit entsprechender Bisphosphonatgabe ist das weibliche Geschlecht in dieser wie auch in anderen Arbeiten gehäuft von einer Kieferosteonekrose betroffen. Eine Erklärung für die Präferenz der Frauen steht noch

aus. Es wird vermutet, dass der geschlechtsspezifische Metabolismus eine Rolle bei der Anfälligkeit des Organismus spielt.

Das Durchschnittsalter der Patientengruppe der vorliegenden Arbeit betrug 65 Jahre (45-85 Jahre). Eine ähnliche Altersverteilung findet sich in den Fallberichten der aktuellen Literatur (Ficarra et al., 2005; Panzianas et al., 2007; Abu-Id et al., 2008; Boonyapakorn et al., 2008). Die Gruppe, in der eine Kieferosteonekrose in dieser Studie am häufigsten diagnostiziert wurde, entsprach dem Alter zwischen 60 und 70 Jahren. Der eher fortgeschrittene Lebensabschnitt, in dem sich die Nekrose manifestiert, resultiert aus den Hauptindikationen einer Bisphosphonat-Therapie: maligne Grunderkrankungen mit Knochenbeteiligung und/oder Osteoporose mit entsprechendem Erkrankungsgipfel. Auch die Daten des Tumorregisters von Mecklenburg-Vorpommern der Jahre 1993 bis 2010 nähern sich diesen Wert an. Das Durchschnittsalter der Frauen, die in diesem Zeitraum an einem Mammakarzinom oder einem multiplen Myelom erkrankten, betrug 66 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Männer, bei denen in diesem Zeitraum ein Mammakarzinom, ein Prostatakarzinom oder ein multiples Myelom diagnostiziert wurde, lag bei 64 Jahren.

In den meisten bisherigen Studien wurde keine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens der Nekrose und dem Alter sowie dem Geschlecht nachgewiesen. Drei Studien stellten eine signifikante Assoziation zwischen dem Alter und einem erhöhten Osteonekrose-Risiko fest (Badros et al., 2006; Zervas et al., 2006; Jadu et al., 2007). Es lässt sich vermuten, dass viele der mit Bisphosphonaten behandelten Patienten bedingt durch ihre maligne Grunderkrankung versterben, bevor sie das statistisch wahrscheinliche Alter zur Manifestation einer Kieferosteonekrose erreichen.

Während des oben genannten Beobachtungszeitraums war bei 11 Patienten ein Anstieg des BMI zu verzeichnen, wohingegen bei 23 Patienten der BMI sank. Mangelernährung, vor allem die Tumorkachexie und -anorexie, ist eine häufige Begleiterscheinung bei fortschreitendem Tumorleiden. Eine Studie an Karzinompatienten zeigte, dass mehr als 50 % der Patienten unter Gewichtsverlust leiden und zirka. 15 % der Patienten mehr als 10 % ihres Körpergewichts im Laufe der Erkrankung verlieren (DeWys et al., 1980). Weiterhin klagen 15 bis 40 % der Patienten über Anorexie. Diese Symptomatik greift im fortgeschrittenen Stadium auf zirka 80 % der Patienten über und steht im Zusammenhang mit der zunehmenden

Ausbildung von Metastasen. Fünfzig Prozent beschreiben dann ein vorzeitiges Sättigungsgefühl und Übelkeit.

Bis auf zwei Patienten litten alle an einer bestätigten ossär metastasierenden, malignen Grunderkrankung. Bei den Frauen überwog das Mammakarzinom, während bei den Männern das Prostatakarzinom und das multiple Myelom am häufigsten diagnostiziert wurden. Insgesamt nahm laut Krebsregister von Mecklenburg-Vorpommern für die Jahre 1993 bis 2010 beim weiblichen Geschlecht das Mammakarzinom mit einem Anteil von 26,3 % an allen Krebsneuerkrankungen ohne Neubildungen der Haut den größeren Prozentsatz gegenüber dem multiplen Myelom mit 1,3 % ein. Bei den Männern überwog innerhalb der drei für diese Arbeit relevanten Tumorentitäten das Prostatakarzinom mit 20,8 % Anteil an allen Krebsneuerkrankungen ohne Neubildungen der Haut, gefolgt vom multiplen Myelom mit 1,1 % und dem Mammakarzinom mit 0,2 %.

Zwischen der Entwicklung einer Nekrose und der Art der malignen Grunderkrankung ließ sich keine signifikante Korrelation feststellen. Jedoch war die Dauer bis zur Erstdiagnose der Nekrose bei Patienten mit soliden Primärtumoren grenzwertig signifikant kürzer als bei Patienten mit einer malignen hämatologischen Systemerkrankung.

Die Analyse der Daten des Berliner Zentralregisters für Kieferosteonekrosen nach Bisphosphonat-Therapie der Jahre 2004 bis 2006 zeigte, dass folgende drei maligne Grunderkrankungen unter intravenöser Bisphosphonatgabe am häufigsten zu einer Kieferosteonekrose führten: Prostatakarzinom (43,4 %), multiples Myelom (36,4 %) und Nierenkarzinom (8,5 %) bei Männern und Mammakarzinom (59,5 %), multiples Myelom (27,8 %) und andere hämatologische Malignitäten (4,0 %) bei den Frauen (Jung et al., 2010). Ein Vergleich mit den absoluten Zahlen der an diesen Malignomen in Berlin Erkrankten steht jedoch noch aus.

Das Erkrankungsspektrum bei intravenös mit Bisphosphonaten behandelten Patienten ist bekanntermaßen wesentlich vielfältiger. Darum birgt womöglich nicht jede Erkrankung, die einer Bisphosphonat-Behandlung bedarf, das gleiche Risiko einer Kieferosteonekrose.

Auch in der aktuellen Literatur wird die höchste Rate an Osteonekrosen assoziiert mit einer Bisphosphonat-Therapie bei Patienten mit multiplen Myelom, Mamma- oder Prostatakarzinom beobachtet (Terpos et al., 2009; Wang et al., 2007). Es ist unbekannt, ob diese Patienten einfach nur den größten Anteil bei der Behandlung mit

intravenös applizierten Bisphosphonaten repräsentieren und deshalb hohe Beachtung finden. Patienten mit multiplen Myelom werden oft zusätzlich mit antiangiogenetischen Medikamenten wie Thalidomid behandelt. Diese könnten risikosteigernd auf die Blutversorgung der Kieferknochen einwirken (Bamias et al., 2005a). Im Gegensatz dazu geben andere Autoren an, dass Thalidomid das Risiko einer Osteonekrose-Entwicklung nicht erhöhe. Sie werteten dabei die Daten von (nur) drei Patienten mit multiplen Myelom und Thalidomid-Behandlung aus (Boonyapakorn et al., 2008). Eine andere Erklärung für die hohe Anzahl von Kieferosteonekrosen unter Myelom-Patienten könnte die Immundysfunktion sein, die üblicherweise mit dieser Grunderkrankung einhergeht (Pratt et al., 2007).

In einer Fallstudie wurde festgestellt, dass die Medikamente Capecitabin, Gemcitabin, Paclitaxel, Kortikosteroide und Vinorelbin mit einem gesteigerten Kieferosteonekrose-Risiko assoziiert sind (Wessel et al., 2008). Das erklärt womöglich die hohe Anzahl der Osteonekrose-Erkrankungen unter den Mammakarzinom-Patientinnen, bei deren Behandlung die meisten der oben genannten Medikamente zum Spektrum gehören.

Das Kollektiv war generell durch Multimorbidität gekennzeichnet. Anämie und Osteoporose bildeten die am häufigsten vertretenen Nebendiagnosen der Patientengruppe der vorliegenden Studie. Es ließ sich keine statistische Signifikanz bei der Beschleunigung einer Nekroseausbildung durch diese Faktoren nachweisen. Trotzdem könnte die Anämie eine wichtige Rolle bei der Ausbildung einer Kieferosteonekrose spielen. Epidemiologische Studien haben eine vier- bis sechsmal höhere Inzidenz einer Anämie bei älteren Patienten gezeigt, als klinisch vermutet wurde (Ania et al., 1997). Andere beschrieben eine steigende Prävalenz und Inzidenz bei älteren Patienten mit einer malignen Grunderkrankung (Balducci, 2003). Die hohe Frequenz des Auftretens einer Blutarmut könnte die These einer multifaktoriellen Genese der avaskulären Nekrose der Kieferknochen unterstützen (Melo, 2004). Eine kausale Korrelation zwischen einer Anämie und einer Kieferosteonekrose wird aber auch in der aktuellen Literatur nicht bestätigt.

Weiterhin kamen Strahlen- und Chemotherapie sowie Kortikosteroidbehandlung im onkologischen Therapiespektrum des überwiegenden Anteils der Patienten dieser Studie zum Einsatz. Auch diese zeigten keinen statistisch signifikanten nachweisbaren Einfluss auf die Länge des Zeitraums bis zur Erstdiagnose der Kieferosteonekrose. Bei der Analyse eines möglichen Risikos durch oben genannte

Punkte sind die Ergebnisse auch in der Literatur kontrovers (Marx et al., 2005; Khosla et al., 2007; Wessel et al., 2008; Assael, 2009). In verschiedenen Veröffentlichungen zeichnen sich zwar Hinweise ab, dass Kotherapien wie Chemotherapie und Radiatio sowie Steroidbehandlung das Risiko für die eigentliche Ausbildung einer Nekrose erhöhen (Marx et al., 2005; Migliorati et al., 2005c; Khosla et al., 2007). Bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung beeinflussen endogene zytotoxische Mediatoren und Agenzien der Chemotherapie die Fähigkeit des Knochens, Infektionen zu widerstehen und sich zu remodellieren (Felsenberg et al., 2006). Es kann zur Schädigung der endothelialen Zellen kommen und so eine Störung der Mikrozirkulation der Kiefer auslösen (Lenz et al., 2005). Darum besteht bei diesen Patienten ein höheres Risiko einer Kieferosteonekrose-Ausbildung. Es finden sich aber keine Angaben zur Beschleunigung der Nekroseentwicklung.

Der Unterkiefer war beim vorliegenden Patientenkollektiv mit Abstand am häufigsten von einer Kieferosteonekrose betroffen. Ein für diese Gruppe erstaunlich hoher Patientenanteil entwickelte eine Nekrose beider Kiefer. Die Dominanz des Unterkiefers wird auch in aktuellen Quellen bestätigt. So fanden die Autoren einer Publikation in einem Patientengut von 73 Personen eine Verteilung von 74 % der Nekrosen im Unterkiefer und 16 % im Oberkiefer. Zu fünf Prozent waren beide Kiefer betroffen. Marx fand 2005 in seinem Patientenkollektiv von 119 Personen eine Nekroseverteilung von 68,1 % in der Mandibula, 27,7 % in der Maxilla und 4,2 % beider Kiefer. Die anatomische Besonderheit des Unterkieferknochens mit seiner starken Kortikalis und wenigen Blutgefäßen bildet die Basis einer Osteonekrose-Häufung (Sarin et al., 2008; Bartl et al., 2006; Marx et al., 2005). Die wichtige Rolle der Durchblutung bei Heilungsprozessen des Unterkiefers war auch Gegenstand einer experimentellen Studie an Schweine- sowie menschlichen Unterkieferpräparaten (Saka et al., 2002). Die Autoren stellten fest, dass der Unterkiefer in drei anatomische Abschnitte in Bezug auf die Blutversorgung unterteilt werden kann. Im kranialen Anteil, der den Kondylus mit einschließt, überwiegt eine endostale Durchblutung, während im kaudalen Unterkiefer eine periostale Versorgung dominiert. Eine Kombination beider Muster findet sich im Kieferwinkel und im aufsteigenden Ast.

Eine weitere anatomische Ausnahme stellt die sehr dünne Mukosaschicht des Unterkiefers dar, die kaum eine Barriere gegen eindringende Mikroorganismen ausbildet (Russel, 2011). Die Kieferknochen unterliegen einer hohen

Knochenumbaurate, damit ihre mechanische Kompetenz aufrechterhalten werden kann. Bisphosphonate lagern sich hauptsächlich in den Regionen aktiven Knochenumbaus an, was eine erhöhte Konzentration im Kieferbereich verglichen mit anderen Knochen erklärt (Bertoldo et al., 2007).

Alle Patienten dieser Studie erhielten durchgängig eine intravenöse Applikation von nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonaten. Im Gegensatz zu den nekrotischen Prozessen, die diese Klasse der Bisphosphonate induziert, sind stickstoffhaltige Bisphosphonate mit einer Nekrosehemmung assoziiert (Oizumi et al., 2009). Bis heute kann aber eine Nekroseentstehung unter stickstoffhaltigen Bisphosphonaten nicht ausgeschlossen werden (Wyngaert van den et al., 2006; Diel et al., 2007).

Australische Daten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, eine Kieferosteonekrose auszubilden, unter intravenöser Applikation 22- bis 115fach gegenüber oraler Gabe erhöht ist (Mavrokokki et al., 2007). Mindestens fünf Prozent der Patienten, die unter intravenöser Bisphosphonatgabe stehen, entwickeln eine Osteonekrose der Kiefer (Cartsos et al., 2008). Von allen bisher diagnostizierten Nekrose-Fällen erhielten 94 % der Patienten eine hochdosierte intravenöse Bisphosphonatgabe (Clarke et al., 2011). Eine Begründung für dieses erhöhte Nekroserisiko unter intravenöser Bisphosphonatapplikation steht noch aus. In der Literatur wurden aber auch Kieferosteonekrosen unter oraler Bisphosphonat-Therapie beobachtet. Diese Patienten wiesen jedoch ein deutlich geringeres Risiko einer Nekrose-Manifestation als Patienten mit intravenöser Therapie auf. Das liegt neben der meist deutlich geringeren Dosierung oraler Bisphosphonate sowie deren Umweg über die Darmpassage an einer Bioverfügbarkeit von nur 0,64 % (für Alendronat und Risedronat) (Fosamax und Actonel Produktinformation 2005). Weiterhin sprachen diese betroffenen Patienten auch besser und vorhersehbarer auf therapeutische Maßnahmen der Kieferosteonekrose an (Ruggiero et al., 2004; Ficarra et al., 2005; Marx et al., 2005; Nase et al., 2006).

Im Patientenkollektiv ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit einer oder mehreren intravenösen Bisphosphonatarten bei der Dauer bis zur Ausbildung einer Kieferosteonekrose nachweisen. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie, dass Patienten mit Zoledronat- und anschließender Ibandronat-Gabe bis zur Nekrosemanifestation einen mittleren Zeitraum von 16 Monaten

aufwiesen und Patienten mit alleiniger Ibandronat-Therapie einen mittleren Zeitraum von 6,5 Monaten (Bamias et al., 2005b).

Zoledronat (Zometa), als Mono- oder sequentielle Therapie, war in dieser Arbeit das am häufigsten applizierte Bisphosphonat. In Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur war Zoledronat auch das Bisphosphonat, unter dem sich die meisten Kieferosteonekrosen ausbildeten (Dimopoulos et al., 2006; Cafro, 2008; Jung et al., 2010). Es ist das potenteste aller Bisphosphonate und wird entgegen dieser hohen Potenz als monatliche Infusion von 4 mg empfohlen (Dassinger et al., 2008; Hoffmann et al., 2008). Außerdem besitzt Zoledronat eine effektivere antiangiogenetische Wirkung als andere Bisphosphonate und kann deshalb auch die Immunabwehr und Wundheilung der Kieferknochen nach dentalen Eingriffen deutlich verschlechtern (Fournier et al., 2002; Santini et al., 2003a; Felsenberg et al., 2006). Eine retrospektive Studie kam zu dem Schluss, dass ein reduziertes Zoledronat-Therapieschema sicherer als die Standardinfusionsvariante wäre und dabei das Risiko einer Kieferosteonekrose sinken würde (Corso et al., 2007). Die antiresorptive Effizienz des Bisphosphonats würde dabei jedoch erhalten bleiben.

In vorliegender Arbeit betrug der Zeitraum bis zur Manifestation der Nekrose unter Zoledronat-Monotherapie im Mittelwert 3,6 Jahre. Hingegen dauerte die Entwicklung einer Nekrose unter Pamidronat-Monotherapie im Mittel 4,4 Jahre. Verschiedene Studien berichten, dass eine Kieferosteonekrose üblicherweise nach einer längeren Gabe von Zoledronat auftritt, manchmal sogar nach Absetzen der Bisphosphonat-Therapie. Die mittlere Applikationsdauer bis zur Diagnose variierte dabei zwischen einem und zwei Jahren (Dimopoulos et al., 2009; Fusco et al., 2010). Die Autoren einer aktuellen Publikation machten die Beobachtung, dass eine Kieferosteonekrose bereits nach vier Infusionen Zoledronat und fünf Infusionen Pamidronat auftrat (Ripamonti et al., 2009). In einer anderen Arbeit wurde festgestellt, dass 10 % der 413 Patienten, die mit Zoledronat behandelt wurden, eine Nekrose der Kieferknochen ausbildeten (Durie et al., 2005). Im Gegensatz dazu belief sich die Zahl der Kieferosteonekrosen in der mit Pamidronat behandelten Patientengruppe auf nur 4 %. Der mittlere Zeitraum bis zum Ausbruch der Nekrose betrug dabei unter Zoledronat 18 Monate und unter Pamidronat sechs Jahre. Eine weitere Studie beurteilte nach Analyse von 30 Kieferosteonekrose-Fällen Zoledronat mit einem 30fachen Risiko einer Nekroseausbildung und Pamidronat mit einem nur dreifachen Risiko (Wessel et al., 2008).

Es lässt sich vermuten, dass das Auftreten einer Kieferosteonekrose mit der Dosierung und der Potenz des verabreichten Bisphosphonats zusammenhängt.

Da in der Patientengruppe mit einer Bisphosphonat-Monotherapie die konstante Gabe eines definierten Wirkstoffes über einen gleichbleibenden Zeitraum erfolgte, ließ sich für diese 33 Patienten eine Kumulativdosis der Bisphosphonate bis zum Diagnosedatum der Kieferosteonekrose berechnen. Es zeigte sich in der Gruppe, die bis zum Diagnosezeitpunkt der Kieferosteonekrose ausschließlich Zoledronat erhalten hatten eine signifikante Korrelation zwischen niedriger Kumulativdosis des Bisphosphonats bis zum Manifestationszeitpunkt der Kieferosteonekrose und kurzem Zeitabstand von erster Bisphosphonatgabe bis zum Auftreten der Kieferosteonekrose. Dieser Zusammenhang konnte für die Etidronat-Patienten nicht nachgewiesen werden.

Dieses Ergebnis lässt sich darum womöglich auch mit der Applikation von Zoledronat erklären. Die Dosierung dieses Bisphosphonats betrug bei allen Patienten entsprechend der Herstellerempfehlungen 4 mg alle 4 Wochen und war damit wesentlich geringer als die übliche Dosierung der anderen Bisphosphonate. Trotz dieser scheinbar geringfügigen monatlichen Menge gilt Zoledronat als das Bisphosphonat, unter dem die meisten Kieferosteonekrosen innerhalb eines sehr kurzen Zeitraumes diagnostiziert werden (Dimopoulos et al., 2006; Cafro, 2008; Jung et al., 2010). Der Grund liegt in der sehr hohen Potenz dieses Medikamentes und dessen deutlicher Reduktion der Wundheilung (Fournier et al., 2002; Santini et al., 2003b; Felsenberg et al., 2006). Eine Präparatabhängigkeit hinsichtlich der beschleunigten Entwicklung einer Nekrose konnte jedoch in vorliegender Arbeit bei der geringen Patientenzahl nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu berichten verschiedene Autoren von einer signifikanten Assoziation von Kieferosteonekrosen mit Bisphosphonat-Langzeittherapie und hoher Potenz des Bisphosphonats (Bamias et al., 2005b; Dimouloupoulos et al., 2006; Zervas et al., 2006). Die jeweilige Studienpopulation belief sich auf 252, 202 und 303 Patienten. Erstmals traten im Patientenkollektiv Nekrosen nach sieben Monaten auf. Die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zur Entstehung einer Kieferosteonekrose betrug vier Jahre. Die meisten Patienten erkrankten innerhalb eines kurzen Zeitraumes zwischen 0,5 und 3,5 Jahren. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der gegenwärtigen Literatur. In einer Studie mit 56 Patienten betrug der Medianwert bis zur Ausbildung einer Kieferosteonekrose bei oraler Bisphosphonatgabe,

intravenöser Pamidronat- oder Zoledronat-Applikation jeweils 54, 34 oder 16 Monate (Mehrotra et al., 2006). Obwohl sich manche orale Läsionen bereits nach weniger als vier Monaten einer Bisphosphonatgabe entwickeln können, erstreckt sich der Medianwert der Therapiedauer vor Nekrosemanifestation von 22 bis 39 Monaten und der arithmetische Mittelwert von 9 bis 14 Monaten (Bamias et al., 2005b; Gibbs et al., 2005; Maerevoet et al., 2005; Clarke et al., 2011).

Eine andere Publikation hat gezeigt, dass sechs Jahre nach Beginn einer Bisphosphonat-Therapie 5,5 % der Patienten eine entzündliche Veränderung in der Mundhöhle entwickelten oder eine chirurgische Behandlung der Kiefer benötigten (Wilkinson et al., 2007). Verschiedene Autoren stellten außerdem fest, dass eine Kieferosteonekrose im Durchschnitt nach drei Jahren einer intravenösen Bisphosphonat-Behandlung auftritt (Ruggiero et al., 2004; Dimopoulos et al., 2006). Bamias et al. betrachteten dazu 252 Patienten mit einer malignen Grunderkrankung (Bamias et al., 2005b). Alle erhielten aufgrund von knöchernen Metastasen Pamidronat oder Zoledronat. Dabei entwickelten 7 % im Laufe der Beobachtungszeit eine Kieferosteonekrose. Die Dauer der Bisphosphonatgabe wurde hier als wichtigster Risikofaktor bei der Ausbildung einer Nekrose evaluiert. Die Prävalenz einer Kieferosteonekrose-Entwicklung betrug 1,5 % bei Patienten, die sich zwischen vier und 12 Monaten in Behandlung befanden und 7,7 % bei zwischen 37 und 48 Monaten therapierten Patienten. Die Gefahr einer längeren Bisphosphonatgabe wird von anderen Autoren untermauert durch ein ermitteltes erhöhtes Kieferosteonekrose-Risiko nach einem, zwei und drei Jahren von 1 %, 10 % und 20 % (Boonyapakorn et al., 2006).

Oben genannte Daten zur Inzidenz der Kieferosteonekrose nach Bisphosphonatgabe stellen sich heterogen und teilweise widersprüchlich dar, da sie vorwiegend aus retrospektiven, teils monozentrischen Studien stammen und eine hohe Variabilität zeigen. Erschwerend kommt hinzu, dass der international eingeschränkte Zulassungsstatus bestimmter Bisphosphonate die Datenlage verzerrt.

Die Möglichkeit, eine Kieferosteonekrose auszubilden, steigt proportional mit der Zeit. Die Dauer der Bisphosphonatgabe scheint einen Einfluss auf die Entwicklung einer Kieferosteonekrose zu haben (Bamias et al., 2005b, Jung et al., 2007). Wahrscheinlich spielt dabei die lange Halbwertszeit des Medikaments im Blut eine wichtige Rolle.

Die Mehrheit der Patienten der vorliegenden Arbeit zeigte eine Parodontopathie, die aber wiederum auch bei der Normalbevölkerung in der entsprechenden Altersgruppe gehäuft auftritt (Schiffner et al., 2009). Es wird für Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung unter intravenöser Bisphosphonat-Therapie mit einer dentalen Vorgeschichte, die parodontale und odontogene Abszesse beinhaltet, ein siebenfach höheres Risiko einer Osteonekrose-Manifestation angegeben als bei Patienten ohne dentale und parodontologische Erkrankungen (Hoff et al., 2006).

Bei vier Patienten trat innerhalb eines kurzen Zeitraumes an der Lokalisation eines endodontisch behandelten Zahnes eine Kieferosteonekrose auf. Die Durchführung einer Wurzelkanalbehandlung bei Patienten unter intravenöser Bisphosphonat-Therapie wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Während einige Autoren von Nekrosen assoziiert mit Endodontie berichten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bereits vorher ein spontaner, aber noch nicht erkannter, osteonekrotischer Prozess im Gange war, der die endodontische Therapie erforderlich zu machen schien (Sarathy et al., 2005; Fugazzotto et al., 2006). Dieser wiederum verursacht dann die ostitischen Beschwerden und radiologischen Befunde, die als apikale Parodontitis fehlinterpretiert werden können.

Im Patientengut der vorliegenden Arbeit wurde bei 21 der 50 Patienten vor der Nekroseentstehung eine Zahnextraktion durchgeführt. Es liegt nahe, dass dieser Eingriff der häufigste auslösende Faktor einer Kieferosteonekrose war. Aber auch hier könnte eine nicht erkannte Nekrose die eigentliche Ursache der Beschwerden gewesen sein. Auch in der bestehenden Literatur wurde von mehreren Autoren eine vorausgehende Zahnentfernung als Ursache der Osteonekrose unter Bisphosphonat-Therapie angeklagt (Marx, 2003; Ruggiero et al., 2004; Migliorati et al., 2006). Zirka 60-70 % der bisher bekannten Erkrankungsfälle stehen in Beziehung zu einer vorhergehenden Extraktion (Woo et al., 2006; Wyngaert van den et al., 2006). Immer wieder werden Zahnextraktionen und Wurzelkanalbehandlungen, aber auch Prothesendruckstellen als potente Auslöser einer Kieferosteonekrose nach Bisphosphonat-Therapie angesehen (Bagan et al., 2006; Abu-Id et al., 2008; King et al., 2008). Die Verbindung zwischen chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle und der Entwicklung einer Kieferosteonekrose ist wohl unstrittig. In einer Studie mit 119 Kieferosteonekrose-Patienten wiesen nur 25,5 % der Teilnehmer keine Erkrankung, kein Trauma und keine Behandlung der Mundhöhle auf (Marx et al., 2005). Eine andere Arbeit berichtet von 63 Nekrosefällen nach Bisphosphonatgabe innerhalb

eines Zeitraumes von zwei Jahren. Dabei wurde bei 86 % dieser Gruppe ein vorangegangener zahnmedizinischer Eingriff als Auslöser angesehen (Ruggiero et al., 2004). Aktuell stellte die American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons fest, dass Patienten unter intravenöser Bisphosphonat-Applikation, die sich einem oralchirurgischen Eingriff unterzogen, ein siebenfach erhöhtes Risiko einer Nekrosemanifestation gegenüber chirurgisch unbehandelten Patienten entwickelten (Ruggiero et al., 2009). Nur eine Studie belegte eine unerwartet hohe Prävalenz einer spontanen Kieferosteonekrose (50 %), jedoch war die Patientenanzahl dieser Arbeit mit nur sechs Fällen gering (Aguiar-Bujanda et al., 2007). Die Veränderung im Knochenstoffwechsel scheint gemeinsam mit invasiven dentalen Eingriffen ein Schlüsselfaktor in der Entwicklung der Osteonekrose zu sein. Verschiedene Traumata wie Zahnextraktionen oder andere chirurgische Eingriffe steigern den Bedarf an internen Reparaturvorgängen in einem Ausmaß, das dann die Kapazität des Knochens übersteigt. Es resultiert anschließend wohl eine lokale Osteonekrose. Womöglich spielt aber nicht nur der chirurgische Eingriff eine Rolle bei deren Entstehung, sondern auch die dentale Infektion als Indikation des Eingriffs (Woo et al., 2006). Das spontane Auftreten dieser Erkrankung kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass durch das ständige *bone-remodeling* schon sehr geringe Auslöser wie ein Schleimhautdefekt genügen, um eine Nekrose des Kieferknochens zu verursachen (Ficarra et al., 2005).

Im Verlauf der Diagnostik der Kieferosteonekrose wurden von 37 Patienten dieser Arbeit radiologische Aufnahmen erstellt. Dabei handelte es sich entweder um ein Orthopantomogramm der Kiefer oder um eine Skelettszintigraphie. In 21 Fällen ließ sich im Rahmen der bildgebenden Verfahren eine Nekrose feststellen.

Eine radiologische Diagnostik der Bisphosphonat-bedingten Kieferosteonekrose und ihres Schweregrades ist kompliziert. Der Befund lässt sich häufig nicht von anderen Erkrankungen wie Knochenmetastasen oder dem Aufblühen einer chronischen Parodontitis abgrenzen. Zurzeit ist das Orthopantomogramm dabei die Routinemethode, wobei das Computertomogramm in seinen diagnostischen Möglichkeiten dem Orthopantomogramm überlegen ist. Es stellt die Ausdehnung der Knochenläsion viel genauer dar (Bianchi et al., 2007). Eine Abbildung der Nekrose im frühen Stadium gestaltet sich im Computertomogramm jedoch schwierig. Beide

Aufnahmetechniken können durch die präzise Definition der Läsionsränder eine Hilfe beim Management der Erkrankung sein.

Die Skelettszintigraphie wird gewöhnlich bei der Diagnostik von Knochenmetastasen und entzündlichen Prozessen angewendet. Anders als ein Orthopantomogramm oder ein Computertomogramm bietet sie die Möglichkeit, lokale Änderungen im Metabolismus des Knochens darzustellen. Dabei kann auch eine Kieferosteonekrose im frühen Stadium ohne freiliegenden Knochen identifiziert werden.

Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptome der Kieferosteonekrose und der vorwiegend malignen Grunderkrankungen der betroffenen Patienten, ist die histologische Untersuchung von Operationsresektaten obligatorisch. Ohne diese kann nicht mit Sicherheit zwischen metastatischer Infiltration oder Osteonekrose unterschieden werden. Die pathohistologischen Befunde im vorliegenden Patientengut waren sehr vielfältig. Avitaler Knochen als eindeutiges Zeichen einer Knochennekrose ließ sich bei allen 32 histologischen Schnitten feststellen. Es zeigten sich bei den Proben von nur fünf Patienten aktive Osteoblasten in den Markräumen des Knochens. Eine aktuelle Studie beschreibt ähnliche Ergebnisse bei den histologischen Untersuchungen, mit dem Hauptmerkmal des nekrotischen Knochens und der Abwesenheit von Osteozyten (Fantasia, 2009). Es wird angenommen, dass die Akkumulation avitaler Knochenzellen aus der Suppression des *bone-remodelings* resultiert (Hansen et al., 2006). Deren Einfluss auf die Entwicklung einer Kieferosteonekrose ist noch ungeklärt. Andere Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Ansammlung von avitalen Osteozyten aus einem direkten toxischen Effekt der Bisphosphonate resultiert (Reid et al., 2007; Allen, 2009). Die Bisphosphonate lagern sich in die Resorptionslakunen der Osteozyten ein und könnten so auf die Zelle einwirken (Roelofs et al., 2008).

Mit Ausnahme von zwei Fällen zeigte sich in allen histologischen Präparaten eine entzündliche Infiltration des erkrankten Knochens. Diese Tatsache unterstreicht die Vermutung, dass der Prozess der Knochennekrose immer mit einer Entzündungsreaktion assoziiert ist (Lesclous et al., 2009). In einer Studie wiesen die Knochenproben der Patienten mit einer Kieferosteonekrose signifikant häufiger eine Inflammation auf als die der Kontrollgruppe (keine maligne Grunderkrankung, keine Osteoporose, keine andere Knochenerkrankungen). Die Autoren konnten dabei dem Grad der Entzündung einer Schwere der Nekrose zuordnen. Die Apoptose der Osteozyten scheint eine Konsequenz der starken inflammatorischen Reaktion des

Gewebes zu sein. Es ist jedoch noch unklar, ob die intravenöse Applikation von Bisphosphonaten diese Entzündung direkt oder indirekt auslöst.

Bei neun von 32 Patienten konnten in den mikrobiologischen Untersuchungen Aktinomyzeten nachgewiesen werden. Dieser Befund ist mit den in der Literatur verfügbaren Daten vereinbar (Saussez et al., 2009; Kos et al., 2010). In einer Arbeit fand sich bei neun von 17 Patienten (52,9 %) eine massive Kolonisation mit Aktinomyzeten (Abu-Id et al., 2008). Diese können sich zu einem Pathogen entwickeln, wenn gleichzeitig eine Immunsuppression vorliegt. Andere Autoren vermuten, dass Aktinomyzeten bei den chronischen, nicht heilenden inflammatorischen Prozessen einer Kieferosteonekrose gemeinsam mit der Osteoklastenzahl des osteolytischen Prozesses eine Rolle spielen könnten (Hansen et al., 2007). Ob mikrobiologische Infektionen einen primären oder sekundären Faktor in der Pathophysiologie der Osteonekrose darstellen, ist nicht geklärt. Die Anwesenheit dieser Keime bei mit Bisphosphonaten behandelten Patienten lässt vermuten, dass die Ablagerung dieser Medikamente im Knochen die Abwehrlage schwächt und so die Kolonisation mit Aktinomyzeten begünstigt (Abu-Id et al., 2008). Der durch dentale Traumata freiliegende Knochen, der üblicherweise den klinischen Symptomen einer Kieferosteonekrose vorausgeht, schafft ein günstiges Milieu für bakterielle Invasionen. Somit erklärt sich zwangsläufig die häufige Besiedlung des nekrotischen Knochens mit den in der Mundhöhle heimischen Aktinomyzeten.

Die Nekrose der Kieferknochen gehört zu den schlimmsten Komplikationen einer Bisphosphonat-Therapie. Sie kann mit der Expositionsdauer und mit der kumulativen Dosis ebenso zusammenhängen wie mit Zahnbehandlungen oder medizinischen Komorbiditäten. Möglich ist aber auch, dass keine erschwerenden Faktoren identifiziert werden können. Vor dem Hintergrund dentoalveolärer Traumata als vermutlich häufigste Auslöser einer Kieferosteonekrose lässt sich schlussfolgern, dass der Planung der Zahnsanierung zur langfristigen Konsolidierung des orofazialen Systems oberste Priorität eingeräumt werden muss. Auch andere Autoren bestätigen die Notwendigkeit, alle potenziellen Infektionen der Mundhöhle vor Beginn der Bisphosphonat-Therapie zu eliminieren, um somit nachfolgende zahnärztliche Eingriffe zu vermeiden (Woo et al., 2006). Den hohen Nutzen zahnärztlicher Vorsorgemaßnahmen belegen verschiedene Studien mit um 75 % und 73 % verminderter Kieferosteonekrose-Inzidenz im Vergleich zu Patienten ohne

Prävention. (Kyrgidis et al., 2008; Ripamonti et al., 2008). Unabhängig davon, ob eine intravenöse oder orale Bisphosphonat-Medikation verordnet wird, sollte die Mundhöhle zunächst systematisch untersucht werden. Das schließt auch die Anfertigung von Röntgenaufnahmen mit ein. Der Bisphosphonat verordnende Arzt überweist den Patienten hierzu an einen Zahnarzt und Oral- bzw. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, die ein individuelles Risikoprofil des Patienten erstellen. Es sollte ein Sanierungsplan festgelegt werden, der folgende Inhalte berücksichtigen sollte (Mehrotra et al., 2008; Ripamonti et al., 2009; Grötz, 2010):

- Sanierung entzündlicher Prozesse im Kiefer- und Mundhöhlenbereich
- Glättung scharfer Knochenkanten, speziell bei Prothesenträgern
- Kontrolle der Sitz- und Passgenauigkeit von tegumental getragenen Zahnersatz zur Vermeidung von Druckstellen
- Einleitung konservierender und rekonstruktiver Maßnahmen (bei einer langfristig fraglichen Prognose des Zahnes ist die Extraktion den konservierenden Maßnahmen vorzuziehen)
- Intensivierung der Mundhygiene (insbesondere parodontal fokussiert)
- Recallintervalle festlegen
- Patienten über Bisphosphonate und Konsequenzen für die orale Gesundheit informieren

Bei der Fokussuche vor einer Bisphosphonat-Medikation ist es hilfreich, eine Differenzierung zum Blickwinkel vor einer Strahlentherapie der Kopf-Hals-Region vorzunehmen. Es liegen keine Hinweise auf eine rasche Progredienz der konventionellen Karies (als Pendant zur „Strahlenkaries“) und eine pharmakogene Xerostomie (als Pendant zur Radioxerostomie) vor. Ebenso ist die Pathogenese der Bisphosphonat-bedingten Kieferosteonekrose grundlegend anders als die der Osteoradionekrose. Dementsprechend kann die Indikation zur Extraktion vor einer Bisphosphonat-Medikation viel enger als vor Beginn einer Strahlentherapie gestellt werden.

Bei allen Patienten ist Wert darauf zu legen, dass sie das Rauchen aufgeben und ihren Alkoholkonsum einschränken. Karzinogene in Alkohol und Zigaretten verzögern die Wundheilung und verschlechtern Parodontalerkrankungen. Nikotin steigert die Vasokonstriktion im Knochen und führt so zu Ischämie. Patienten, die sich einer zytostatischen und/oder Strahlentherapie unterziehen, leiden gehäuft an Wundheilungsstörungen, die leider durch die Applikation von Steroiden und

tumorbedingten Anämien unterstützt werden (Steiner et al., 2005). Das leistet einen nicht unerheblichen Beitrag zur Pathogenese der Osteonekrose.

Wenn es der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten zulässt, sollten chirurgische Maßnahmen 14 bis 21 Tage vor einer Bisphosphonat-Therapie abgeschlossen sein. Andernfalls würde die gesteigerte Durchblutung des Knochens während der Wundheilung eine vermehrte Einlagerung der applizierten Bisphosphonate hervorrufen. Oberstes Gebot in der Betreuung und Behandlung dieser schwerkranken Patienten ist und bleibt die Erhaltung und mögliche Verbesserung der Lebensqualität. Das sollte bei der Planung der einzelnen Eingriffe mit einbezogen werden.

In Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil sollten die Patienten unter laufender Bisphosphonatgabe alle drei, sechs oder 12 Monate im Rahmen des Recallsystems einbestellt werden. Dazu können folgende Empfehlungen gegeben werden (Pfammatter et al., 2011):

- Kontrolle der Sitz- und Passgenauigkeit von tegumental getragenen Zahnersatz, eine Entlastung eventuell entstandener Druckstellen, eine Unterfütterung bei schlechter Passgenauigkeit und eine Aktivierung der Retentionselemente zur Verbesserung der Abzugskräfte
- konservierende Therapie (einschließlich Wurzelkanalbehandlung) ist der chirurgischen Intervention vorzuziehen
- Intensivierung der Mundhygiene

Es ist ratsam, die Wiedervorstellung in Abhängigkeit von der Bisphosphonat-Medikation fortzuführen. Falls chirurgische Eingriffe notwendig sind, sollten diese generell von einem Oral- bzw. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen unter den folgenden Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden (Mehrotra et al., 2008; Dimopoulos et al., 2009; Grötz, 2010):

- „drug holiday“, d. h. Absetzen der Bisphosphonatgabe für einen längeren Zeitraum nach Rücksprache mit dem Bisphosphonat verordnenden Arzt (in der Literatur wenig beschrieben)
- primärer Wundverschluss, ggf. epiperiostale Deckung zur Vermeidung einer weitgehenden Minderung der periostalen Nutrition des Kieferknochens
Dabei findet die vornehmlich periostale Blutversorgung des kaudalen Unterkieferabschnitts Beachtung. Hier würde eine plastische Deckung mit Ablösung des Periosts der Wundheilung entgegenwirken (Saka et al., 2002).

- schonungsvolle Operationstechnik
- systemische perioperative Antibiose; d.h. schon zwei Tage vor dem geplanten Eingriff: Beginn der antibiotischen Prophylaxe bis zur Nahtentfernung sieben bis zehn Tage später, je nach individuellem Risikoprofil auch länger.

Die Ziele bei der Behandlung einer manifesten Kieferosteonekrose bestehen darin, die Schmerzen zu vermindern oder zu eliminieren, die Infektion der Hart- und Weichgewebe zu kontrollieren sowie die Ausbreitung der Nekrose zu verhindern. Obwohl die Osteonekrose der Kieferknochen eine relativ seltene Nebenwirkung der Bisphosphonate darstellt, darf die Schwere und Therapieresistenz des Krankheitsbildes nicht unterschätzt werden. Der Verlauf ist dabei ungewiss. Kleine freiliegende Knochenareale lassen sich lokal revidieren oder langfristig mittels offener Nachbehandlung therapieren. Der Behandlungserfolg kann nicht allein am Kriterium Abheilung, das heißt im Sinne einer geschlossenen Schleimhautdecke, bemessen werden. Beschwerdefreiheit oder wenigstens Besserung der Symptomatik bedeutet bereits einen enormen Gewinn an Lebensqualität für die Betroffenen und ist als Erfolg zu werten. Ist das nicht gewährleistet, muss eine Knochenresektion erfolgen, für welche die nachstehenden Empfehlungen ausgesprochen werden (Grötz, 2010):

- Durchführung des Eingriffs in einer chirurgischen Einrichtung mit der Möglichkeit der Behandlung unter Allgemeinnarkose
Da Lokalanästhetika die Blutversorgung reduzieren, ermöglichen sie so eher einen Keimeintritt. Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung von Wundheilungsstörungen liegt darum bei Anwendung einer örtlichen Betäubung höher als bei einer Allgemeinnarkose.
- anschließende stationäre Betreuung und parenterale, antiinfektiöse Therapie
- schonende, aber vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens
- histologische Untersuchung des Knochenfragments, um Metastasen und Rezidive auszuschließen
- primärer Wundverschluss mittels Mobilisierung ausreichender Weichgewebe und gegebenenfalls Lappenplastik
- postoperative Schonung des Operationsgebiets

Da Bisphosphonate über Jahre an den Knochen gebunden bleiben, wird das zeitweilige Absetzen der Bisphosphonat-Therapie kontrovers diskutiert. Einige

Autoren empfehlen eine Unterbrechung von ein bis drei Monaten, um eine Wiederherstellung der Osteoklastenaktivität zu gewährleisten und den antiangiogenetischen Effekt der Bisphosphonate zu reduzieren (Wyngaert van den et al., 2006; Campisi et al., 2007; Mehrotra et al., 2008). Sie beobachteten eine Besserung der Beschwerden, eine Regression der Nekrose und sogar die Abheilung nach einigen Monaten des Absetzens. Andere Autoren empfehlen eine dreimonatige Unterbrechung der Bisphosphonat-Therapie vor chirurgischen Eingriffen, falls der Patient zusätzlich mit Kortikosteroiden behandelt wurde (Ruggiero et al., 2009). Die Kombination beider Medikamente könnte das Nekroserisiko erhöhen. Auch andere Autoren vermuten, dass das Absetzen eine günstige Auswirkung auf die Genesung der Kieferknochennekrose haben könnte (Woo et al., 2006).

Alle diese Angaben stützen sich jedoch nicht auf klinische Daten und basieren auf der weitgehend unbelegten Theorie, dass die Pathogenese der Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose auf der Unfähigkeit des Knochens und der epithelialen Zellen zur normalen Wundheilung beruht. Aufgrund der langen Halbwertszeit der Bisphosphonate ist die Regeneration einer normalen Osteoklastenfunktion sowie der Knochenumsatzrate nach Absetzen möglicherweise zu gering, um klinisch signifikant zu sein. Viele Arbeiten stellten keine Verbesserung nach Absetzen der Bisphosphonate fest und erklären dieses mit der langen Halbwertszeit der Medikamente (Berenson, 2005; Migliorati et al., 2005c). Assael nimmt an, dass die durch intravenöse Bisphosphonate induzierte Osteoklastenapoptose mehr noch als die Suppression der Osteoklasten durch postoperative Bisphosphonatgabe der entscheidende Grund für die schlechte Regeneration des Knochenstoffwechsels nach Absetzen der intravenösen Bisphosphonate darstelle (Assael, 2009). Weitere evidenzbasierte Studien sind erforderlich, um diesbezüglich genauere Aussagen treffen zu können. Im Falle aggressiver skelettaler Metastasen ist aber ein Fortsetzen der Bisphosphonatgabe angezeigt (Marx, 2003).

Nicht-chirurgische Methoden wie die Anwendung einer Chlorhexidin-haltigen Mundspüllösung werden häufig als vorbeugende Maßnahmen empfohlen (Sarathy et al., 2005; Fugazzotto et al., 2006; Marx et al., 2007). Auch diese Vorschläge basieren auf keiner kontrollierten Studie, sind aber logisch nachvollziehbar und verursachen beim Patienten meist keinen signifikanten Schaden. Antibiotische Prophylaxe vor und nach chirurgischen Eingriffen wird von manchen Autoren

grundsätzlich empfohlen. Andere wiederum raten nur bei zusätzlichen Risikofaktoren einer Knocheninfektion zur Anwendung (Campisi et al., 2007; McLeod et al., 2007; Wyngaert van den et al., 2007; Montefuso et al., 2008). Es fehlen auch hier evidenzbasierte Studien, um nachzuweisen, dass so effektiv das Risiko einer Kieferosteonekrose vermindert werde. In Anbetracht des Mangels an Beweisen, der potenziellen Nebenwirkungen und anderer möglicher Komplikationen der Antibiotikagabe, lässt sich die Einnahme nur bei einem hohem Infektionsrisiko des Knochens rechtfertigen.

Die Verzögerung einer Bisphosphonat-Therapie nach chirurgischen Eingriffen in der Mundhöhle im Sinne einer adäquaten Knochenheilung ist oft schwer umsetzbar. Knochenschmerz, Frakturgefahr und Hyperkalzämie erlauben oft keinen Aufschub der Behandlung.

Derzeit gibt es nur wenige Studien zum Verlauf einer enossären Implantation bei Patienten unter Bisphosphonat-Therapie (Jeffcoat, 2006; Fugazzotto et al., 2007; Bell et al., 2008, Grant et al., 2008). Sie zeigten keine signifikante Korrelation zwischen dem chirurgischen Einbringen zahnärztlicher Implantate und der Entstehung einer Knochennekrose. Diese Ergebnisse sollten jedoch mit Zurückhaltung betrachtet werden, da die Mehrheit der vorgestellten Patienten sich dem Eingriff bereits in den ersten Monaten der Bisphosphonat-Therapie unterzogen hatten. Es ist davon auszugehen, dass die Kumulativdosis und damit das Risiko einer Kiefernekrose zu diesem Zeitpunkt sehr niedrig waren.

Gegenstand einer aktuellen Studie war die Frage, inwieweit Patienten, die Bisphosphonate oral einnahmen, die medizinischen Indikationen für diese Medikamente kannten und von ihrem behandelnden Arzt über potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeklärt worden waren (Migliorati et al., 2010a). Dabei stellte sich heraus, dass nicht alle teilnehmenden Patienten mit dem Indikationsspektrum und den möglichen Nebenwirkungen von Bisphosphonaten vertraut waren. Ärzte und Zahnärzte sollten ihre Patienten über die Risiken einer Behandlung mit Bisphosphonaten und die Notwendigkeit einer bedarfsgerechten zahnmedizinischen Versorgung aufklären. Folgende Punkte sollte das Aufklärungsgespräch enthalten:

- eine antiresorptive Therapie aufgrund einer Osteoporose beinhaltet ein geringes Risiko der Osteonekrose-Entwicklung

- regelmäßige zahnärztliche Kontrollen können das Risiko einer Nekroseentwicklung vermindern, jedoch nie vollkommen beseitigen
- derzeit existieren keine validierten diagnostischen Methoden, um zu bestimmen, welche Patienten ein hohes Risiko einer Nekroseentwicklung ausbilden können
- die Unterbrechung der Bisphosphonatgabe beseitigt nicht das Risiko einer Nekroseentwicklung

Der behandelnde Arzt informiert den Zahnarzt schriftlich über die geplante Bisphosphonat-Therapie, die Verabreichungsform, Art und Dauer der Behandlung. Er berät den Zahnarzt bezüglich Einschätzung des Nekroserisikos, je nach Therapieplan, Verabreichungsform, Art des Bisphosphonats, Komedikation und voraussichtlicher Behandlungsdauer. Fragen zum Aussetzen der Bisphosphonat-Therapie sollten vom behandelnden Arzt beantwortet werden.

Seit dem 15.04.2012 existiert eine neue Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften zum Thema „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und andere Medikamenten-assoziierte Nekrosen“ (Grötz et al., 2012). Diese soll die Prophylaxe vor und die Prävention unter und nach Bisphosphonat-Therapie, sowie die Früherkennung einer Kiefernekrose darlegen. Die Aufklärung des Patienten und die interdisziplinäre Kommunikation zwischen Bisphosphonat-verordnendem Arzt und dem die Prophylaxe Führenden sind ebenfalls Inhalt. Zentrales Ziel der Leitlinie ist somit die Reduktion der Ereigniszahl an Kiefernekrosen durch Verbesserung der Inanspruchnahme der gesetzlichen zahnärztlichen Vorsorge durch Patienten mit Bisphosphonat-Therapie.

Abschließend muss kritisch angemerkt werden, dass die zitierten Studien durch ihre geringe Fallzahl in der Aussage begrenzt sind. Dies gilt auch für die vorliegende Arbeit und ist der Tatsache geschuldet, dass eine Kieferosteonekrose zu selten auftritt, als dass sich eine größere Studienpopulation zusammenstellen ließe. Das Patientengut bestand aus einer sehr heterogenen Gruppe, resultierend aus verschiedenen Grunderkrankungen, unterschiedlichen Komorbiditäten und Bisphosphonat-Therapieschemata. Dies führte bei Gruppenbildungen im Rahmen statistischer Tests zum Teil zu sehr kleinen Einheiten. Demzufolge können diskrete Abweichungen zwischen den einzelnen Patientengruppen unentdeckt geblieben

sein. Weiterhin wurde in vorliegender Studie wie auch im großen Teil bereits existierender Berichte eine Kieferosteonekrose als freiliegender Knochen definiert, ohne dabei vorhergehende Symptome zu registrieren. Zwar sind Kieferosteonekrosen verheerende Ereignisse, die aus heutiger Sicht schwierig zu behandeln sind, manche Verzögerungen in der Abheilung von zahnmedizinischen Komplikationen können sich jedoch auch weniger dramatisch präsentieren und somit nur schwer als Folge einer Bisphosphonatgabe zu erkennen sein.

Des Weiteren unterliegt diese Studie durch ihr Design allen Limitierungen einer retrospektiven Untersuchung. Im Vergleich zu vorausgegangenen Arbeiten handelt es sich bei 50 gut dokumentierten Patientenfällen mit dieser relativ seltenen, aber schweren Komplikation dennoch um ein repräsentatives und aussagekräftiges Kollektiv. Die meisten der heutigen Therapieempfehlungen der Kieferosteonekrose nach Bisphosphonat-Therapie basieren mehr auf isolierten Fallstudien und klinischen Meinungen als auf kontrollierten groß angelegten Untersuchungen. Um das schwerwiegende Krankheitsbild einer Kieferosteonekrose nach Bisphosphonat-Therapie vollständig zu erklären, sind größere prospektive randomisierte Studien erforderlich.

7. Ausblick

Die Erkenntnisse über die molekularen Grundlagen des bone-turnover enthüllen potenzielle Zielpunkte zum Ansatz neuer Therapien. Entscheidend für die Fusion, weitere Differenzierung und Aktivierung des mehrkernigen, adulten Osteoklasten ist das RANKL-Protein, das auch von Osteoblasten sezerniert wird (Boyce et al., 2007). Ein Anstieg der Expression von RANKL führt zu einer gesteigerten Knochenresorption und zum Knochenverlust. Im Ergebnis der Interaktion von RANKL mit dem membranständigen Rezeptor RANK der Osteoklasten kommt es durch intrazelluläre Strukturveränderungen zur Ausbildung der *ruffled border* (Lacey et al., 1998; Yasuda et al., 1998). Der Osteoklast dockt an die Knochenoberfläche an und beginnt via Sekretion von Kationen und proteolytischen Enzymen mit der Demineralisation und dem Abbau der organischen Knochenmatrix. Die Hemmung dieses Liganden findet Anwendung bei Tumorpatienten im frühen oder fortgeschrittenen Stadium, genauso wie bei der Behandlung von Osteoporose (Brown et al., 2012). Das kann einem Knochenverlust entgegenwirken und Frakturen verhindern. Der RANKL-Inhibitor Denosumab ist seit dem 15. Juli 2011 in den Ländern der Europäischen Union zur Vermeidung von skelettalen Komplikationen in der Folge von Knochenmetastasen solider Tumoren zugelassen. Drei große randomisierte Vergleichsstudien zeigten eine signifikant bessere Effektivität dieser Substanz bei der Reduktion skelettaler Ereignisse als Zoledronat bei Patienten mit ossär metastasiertem Mammakarzinom, Prostatakarzinom und soliden Tumoren/multiplen Myelom (Stopeck et al., 2010; Fizazi et al., 2011; Henry et al., 2011). Die Behandlung mit dem Antikörper ging auch mit einer verminderten Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen einher, die für eine Therapie mit Zoledronat typisch sind (Akute-Phase-Reaktion, Nierentoxizität). Erste Fallberichte weisen jedoch darauf hin, dass eine Kieferosteonekrose nicht nur mit Bisphosphonaten, sondern auch mit Denosumab oder Bevacizumab assoziiert sein kann (Aghaloo et al. 2010). Eine Arbeit beschreibt die Behandlung einer Patientin mit einem Mammakarzinom, die eine Kieferosteonekrose nach Erhalt von acht Dosen Bevacizumab entwickelte (Estilo et al., 2008). Diese Patientin wurde zuvor nie mit Bisphosphonaten therapiert. Bei den meisten Patienten war jedoch eine Kausalitätsbeurteilung aufgrund einer gleichzeitigen Chemotherapie und einer parallelen Behandlung mit Bisphosphonaten erschwert. Weiterhin wiesen etliche

Patienten eine Anamnese auf, die bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von Kiefernekrosen enthielt (z.B. Strahlentherapie, Glukokortikoide).

Das Auftreten einer Kieferosteonekrose ohne bekannte Bisphosphonat-Anamnese beschreibt auch ein weiterer Fallbericht (Lenz et al., 2005). Es wird eine Patientin vorgestellt, die sechs Jahre nach Erhalt des ersten Chemotherapie-Zyklus eine spontane Knochennekrose ausbildete, ohne dass eine Zahnextraktion diesem Ereignis vorausging. Die Nekrose zeigte sich therapieresistent und führte letztendlich zu einer Kontinuitätsresektion des Unterkiefers. Die Autoren vermuten, dass die Nekrose der Kieferknochen ein generelles Problem bei Tumorpatienten zu sein scheint. Chemotherapie, Radiotherapie und Steroidbehandlung stellen bereits allein gut dokumentierte Gründe für die Entwicklung einer Kieferosteonekrose dar. Deren Nebenwirkungen werden womöglich durch die Gabe von Bisphosphonaten nur verstärkt. Es steht darum auch zur Disposition, die Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose in therapieassoziierte Kieferosteonekrose umzubenennen.

Die hohe Kieferosteonekrose-Inzidenz bei Patienten, die unter intravenöser Bisphosphonatgabe stehen, hat zu einer energischen Suche nach prognostischen Markern einer Nekroseentwicklung geführt. Zur Bestimmung des Knochenstoffwechsels hat sich das C-terminale Telopeptid (CTX) als biochemischer Parameter bei der Osteoporose-Risikoeinschätzung und der Kontrolle des Therapieeffektes von Bisphosphonaten etabliert. Es kann sowohl im Serum als auch im Urin gemessen werden. Im Vergleich zu anderen Markern gilt es als zuverlässig bei der Abschätzung der Suppression des Knochenstoffwechsels (Rosen et al., 2000). CTX ist ein Fragment des Kollagens Typ 1 und entsteht bei dessen Abbau unter anderem während der Knochenresorption durch Osteoklasten, um anschließend unverändert über den Urin ausgeschieden zu werden. Das CTX-Level im Blut verhält sich somit proportional zur Knochenresorption (Marx et al., 2007). Knochenstoffwechselmarker sind von besonderem Interesse, da sie noninvasive Hilfsmittel bei der Abschätzung der Kieferosteonekrose-Aktivität und des Ansprechens auf die Bisphosphonat-Therapie darstellen (Christgau et al., 2003; Alexandersen et al., 2005). Sie reagieren schneller auf Veränderungen als die Knochendichtemessung. Eine Studie zur CTX-Messung im Serum von Patienten mit einer Kieferosteonekrose unter oraler Bisphosphonatgabe zeigte einen ausgeprägten Konzentrationsrückgang nach zwei Tagen Pausierens der Bisphosphonate, der bei

deren erneuter Applikation deutlich anstieg (Marx et al., 2007). Es kam somit zu einer Regenerierung des Knochenstoffwechsels. Die Autoren empfehlen eine Risikoabschätzung vor invasiven zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen mittels CTX. Die American Society for Bone & Mineral Research sieht diesen Vorschlag jedoch als unzureichend belegt an (Khosla et al., 2008b). In einer retrospektiven Studie mit 15 Bisphosphonat-Patienten wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem gemessenen Serum-CTX einerseits und der Ausdehnung des aufgrund einer Nekrose freiliegenden Knochengewebes andererseits gefunden (Bagan et al., 2008). Eine andere retrospektive Arbeit bewertete verschiedene Marker des Knochenstoffwechsels anhand von fünf Patienten mit einer Kieferosteonekrose (Lehrer et al., 2008). Die Bestimmung des Serum-CTX ergab Werte innerhalb des Normbereichs. Auch die Autoren einer weiteren Studie mit 16 Kiefernekrose-Patienten gaben an, dass die bestimmten CTX-Level keine Vorhersage über die Entwicklung der Nekrose erlaubten (Kunchur et al., 2009). Obwohl die Messung des Serum-CTX keine maßgebliche Prognose bei der Entstehung einer Bisphosphonat-bedingten Kieferosteonekrose liefern kann, könnte sie bei der Risikoabschätzung vor oralchirurgischen Eingriffen eine wichtige Rolle spielen. Weitere ergänzende Studien sind für eine Einschätzung dieses Knochenstoffwechselmarkers nötig.

Auf der Grundlage, die Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose als Ergebnis eines fehlgeschlagenen *bone-remodeling* zu betrachten, basiert eine neue Therapie dieser Erkrankung mit Teriparatid. Hintergrund ist die anabolische Wirkung dieses biotechnologisch hergestellten Parathormon-Fragments und seine vermutlich beschleunigende Wirkung auf die Knochenheilung. Es ist das derzeit einzige osteoanabolische Medikament, das von der Food and Drug Administration zur Behandlung von Osteoporose zugelassen ist (Khosla et al., 2008a; Raggatt et al., 2010). Teriparatid wird subkutan als einmal tägliche Dosis für bis zu 24 Monate appliziert. Dieses Regime begünstigt die anabolische Knochenablagerung. Die geförderte Osteogenese lässt sich während dieser Periode mit steigenden Markern der Knochenbildung im Serum nachweisen. Gleichzeitig fehlt eine korrespondierende Veränderung der Knochenresorptionsmarker (Rubin et al., 2005). Der osteoanabolische Effekt von Teriparatid wird direkt und indirekt vermittelt. Es unterstützt die Funktion der Osteoblasten, indem es deren Apoptose hemmt und die Differenzierung von osteoblastischen Progenitorzellen vorantreibt (Canalis et al.,

2007; Khosla et al., 2008b). Zusätzlich steigert Teriparatid die Expression des Insulin-like growth factor-1, der die Knochenformation potenziert (Ellegaard et al., 2010).

Jüngst haben sechs unabhängige Fallstudien die Fähigkeit von Teriparatid dokumentiert, die klinische Entwicklung einer Kiefernekrose zu beeinflussen (Tabelle 8) (Harper et al., 2007; Lau et al., 2009; Cheung et al., 2010; Narongroeknawin et al., 2010; Tsai et al., 2010; Lee et al., 2011).

Tabelle 8: Zusammenfassung der klinisch relevanten Studien zur Behandlung einer Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose mit Teriparatid
(modifiziert nach Subramanian et al., 2011)

Publikation	Grunderkrankung	Dauer der Teriparatid-Behandlung bis Abheilung	Weiteres
Harper et al.	Osteoporose	3 Monate	Zufällige Beobachtung
Lau et al.	Fibromyalgie, Osteoporose, Osteoarthritis	10 Monate bis zum radiographischen Nachweis	Vorherige erfolglose multiple chirurgische Eingriffe
Narongroeknawin et al.	Osteoporose	4 Monate bis zum radiographischen und klinischen Nachweis	Vorherige Verwendung allogener Transplantate
Lee et al.	Osteoporose	4 Wochen	Vorherige multiple chirurgische Eingriffe
Tsai et al.	Nicht angegeben	5 Monate bis zur Knochenregeneration	
Cheung et al.	Osteoporose	8 Wochen	Off-Label-Verwendung von Teriparatid

Die anfänglichen Berichte basierten auf zufälligen Beobachtungen bei Osteoporose-Patienten, deren Medikation aufgrund einer entstandenen Kieferosteonekrose von Bisphosphonaten zu Teriparatid gewechselt wurde. Innerhalb weniger Wochen wurde die Abheilung der nekrotischen Läsionen registriert. Die derzeit aktuellste

Studie berichtet vom erfolgreichen Einsatz von Teriparatid bei der Kiefernekrose-Therapie, als es gezielt genutzt wurde, um dessen Effekt auf diese Erkrankung zu erforschen. Es wird spekuliert, dass diese positiven Effekte nicht nur auf der bloßen Eliminierung des nekrotischen Knochens beruhen. Teriparatid nutzt wahrscheinlich das nekrotische Gewebe als osteokonduktives Gerüst (Subramanian et al., 2011). Es existieren sowohl biologisch-rationale als auch vorläufige Belege für die Wirksamkeit von Teriparatid bei der Behandlung einer Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose. Folglich sind gut designte klinische Studien zu dieser Fragestellung gerechtfertigt.

Die Behandlungsrichtlinien der American Society of Clinical Oncology besagen, dass alle Patienten mit multiplen Myelom und Mammakarzinom nach der Diagnose von Knochenmetastasen über einen unbegrenzten Zeitraum Bisphosphonate erhalten sollten (Hillner et al., 2003; American Society of Clinical Oncology, 2007). Eine skelettale Komplikation gilt weder als ein spezifisches Zeichen für Behandlungsmisserfolg noch als Indikation für die Beendigung der Therapie. Es ist belegt, dass Bisphosphonate nicht nur die Ausbildung der ersten Knochenkomplikation verzögern, sondern auch die darauf Folgenden. Das Wechseln zu einem potenteren Bisphosphonat wie Zoledronat wäre laut aktuellen Berichten ein probates Mittel bei Brustkrebs-Patienten, falls sich die Therapie mit Pamidronat und Clodronat als unbefriedigend erweist (Clemons et al., 2006). Evidenz-basierte Studien sind erforderlich, um festzulegen, wann im Verlauf knöcherner Metastasierung die Bisphosphonat-Behandlung begonnen und wann beendet werden sollte. Aufgrund der hohen logistischen Anforderungen und der Beschaffungskosten einer monatlichen Applikation für alle Patienten erscheinen deshalb auch empirische Empfehlungen zur Therapieindikation sinnvoll. In Betracht gezogen werden sollten die Grunderkrankung und deren Ausdehnung, die Lebenserwartung, die Wahrscheinlichkeit des Patienten, eine Knochenkomplikation zu erleiden und die Möglichkeit, dass der Patient zur Behandlung erscheinen kann. Trotz des offensichtlichen klinischen Nutzens der Bisphosphonate, beugen sie nur einem Teil der möglichen ossären Komplikationen vor. Manche Patienten erleiden trotz diagnostizierter Knochenmetastasen keine weitere Skelettkomplikation. Bisphosphonate sind eine relativ kostenintensive zusätzliche Methode der Krebstherapie, die mittlerweile bei einem sehr großen Patientenpool indiziert ist. Ihre

Verwendung mag bei manchen Erkrankungskonstellationen mit Einsparungen in der Verwendung von klassischen Analgetika verbunden sein (Bottleman et al., 2006). Trotzdem wird die tatsächliche Kosteneffizienz einer routinierten Langzeit-Therapie angezweifelt (Reed et al., 2004; McKeage, 2008). Darum erscheint eine gezieltere Anwendung dieser Medikamentengruppe sinnvoll.

8. Zusammenfassung

Bisphosphonate spielen derzeit eine herausragende Rolle bei der Behandlung von Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption wie Osteoporose, tumorassoziierter Osteolyse und multiplen Myelom. Aufgrund ihrer hohen Affinität zu Kalzium-Ionen lagern sie sich bevorzugt in den Resorptionslakunen von Knochenoberflächen an. Sie hemmen den Knochenabbau über komplexe Mechanismen und üben eine zytotoxische Wirkung auf Osteoklasten aus. Bisphosphonate werden intravenös oder oral verabreicht und ihr Nebenwirkungsprofil wird seit Jahren als günstig beschrieben.

Die vorliegende Arbeit sollte einen weiteren Beitrag zum Auftreten der Kieferosteonekrose als spezifische unerwünschte Arzneimittelwirkung der onkologischen Therapie mit Bisphosphonaten leisten. Anhand einer Analyse demografischer Daten wurde das Verhältnis zwischen klinischen und pathologischen Faktoren und der Ausbildung einer Bisphosphonat-induzierten Kieferosteonekrose bezüglich bestehender Risikofaktoren untersucht. Dabei wurden retrospektiv die Angaben von 50 Patienten unter intravenöser Bisphosphonat-Therapie ausgewertet und mit der derzeit verfügbaren Literatur verglichen.

Ein Schwerpunkt zukünftiger Arbeiten sollte auf der Suche nach oral manifestierten Erstsymptomen einer Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose liegen, um früher therapeutisch und präventiv in den nekrotischen Entstehungsprozess eingreifen zu können. In dieser Arbeit ließ sich kein Ansatz zur Identifikation eines frühen Stadiums einer Kieferosteonekrose feststellen. Da das Computertomogramm in seinen diagnostischen Möglichkeiten dem Orthopantomogramm überlegen ist, bleibt es weiterhin Mittel der Wahl bei der Erfassung früher Knochenläsionen. Die Bestimmung des Serum-CTX kann derzeit noch keine maßgebliche Prognose bei der Entstehung einer Bisphosphonat-bedingten Kieferosteonekrose liefern.

Zwischen der Zeit bis zur Entwicklung einer Nekrose und der Art der malignen Grunderkrankung ließ sich keine signifikante Korrelation feststellen. Jedoch war die Dauer bis zur Erstdiagnose der Nekrose bei Patienten mit soliden Primärtumoren signifikant kürzer als bei Patienten mit einer malignen hämatologischen Systemerkrankung. Die Zeit vom Beginn der Bisphosphonat-Therapie bis zum Auftreten einer klinisch manifesten Kieferosteonekrose betrug für das Gesamtkollektiv im Median (sowie im Mittelwert) vier Jahre. Weder eine vorliegende

Anämie noch eine Osteoporose hatten eine Verkürzung dieses Zeitraums zur Folge. Auch die Kombination beider Faktoren ergab keine statistische Signifikanz bezüglich einer schnelleren Nekrosemanifestation. Weiterhin verringerten weder der Einsatz einer Radio- oder Chemotherapie, noch die Behandlung mit Kortikosteroiden die Zeit bis zur Diagnose einer Kieferosteonekrose. Ebenso verhält es sich mit der Kombination von Radio- und Chemotherapie. Unter einer Monotherapie mit Zoledronat entwickelte sich eine Kieferosteonekrose am schnellsten. Der Einfluss lokaler Faktoren wie Rauchen oder Alkohol und Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Koagulopathien, Gefäßerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, arterieller Hypertonus und Arthritis auf die Ausbildung einer Nekrose bleibt zu untersuchen. In Übereinstimmung mit anderen Studien konnte auch in dieser Arbeit ein vorangegangener zahnärztlich-chirurgischer Eingriff, insbesondere die Zahnextraktion, als wichtigster Risikofaktor identifiziert werden. Lokalisation der Kiefernekrose war am häufigsten der Unterkiefer.

Aufgrund der oben genannten Ergebnisse stellt sich die Frage, ob die in der aktuellen Literatur postulierten Kieferosteonekrose-Risikofaktoren eine derart große Rolle spielen wie bisher vermutet. Derzeit ist kein unabhängiger Risikofaktor bekannt, der eine alleinige Vorhersage zur Nekroseentwicklung erlaubt. Die Bisphosphonat-bedingte Kieferosteonekrose kann vielmehr als Ergebnis des Zusammenspiels multipler Ereignisse verstanden werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Bedeutung präventiver Maßnahmen im Therapiemanagement der Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose. Im Vordergrund steht dabei die dentale Sanierung vor Beginn einer Bisphosphonatbehandlung. Sie dient der Elimination aller potenziellen Infektionen der Mundhöhle, um somit nachfolgende zahnärztliche Eingriffe zu vermeiden. Mittels Röntgenaufnahmen sollte ein individuelles Risikoprofil des Patienten erstellt werden, wobei die Indikation zur Zahnextraktion vor einer Bisphosphonat-Medikation viel enger als vor Beginn einer Strahlentherapie gestellt werden muß. Weiterhin ist bei diesen Patienten Wert darauf zu legen, dass sie das Rauchen aufgeben und ihren Alkoholkonsum einschränken. Die Intensivierung der Mundhygiene und ein engmaschiger Recall während der Bisphosphonatgabe, um frühzeitig auf infektiöse Veränderungen in der Mundhöhle reagieren zu können, bilden die Basis eines langfristigen Therapieerfolges.

Zukünftig entscheidend wird die enge Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen und onkologisch tätigen Ärzten sein. Gerade die letztgenannten müssen mit den Patienten, bei denen eine Bisphosphonat-Therapie vorgesehen ist, über die Komplikation reden und darüber aufklären.

Aufgrund der überwiegenden Vorzüge dieser Medikamente würde jeder behandelnde Arzt trotz des potenziellen Risikos der Entwicklung einer Kieferosteonekrose das Fortsetzen der Bisphosphonatgabe während einer zahnärztlichen Behandlung empfehlen. Darum sollte ein Patient unter laufender Bisphosphonat-Behandlung trotz des Risikos einer Nekroseentstehung bei bestehenden dentalen oder parodontalen Erkrankungen vom Zahnarzt behandelt werden. Die Konsequenz einer Unterlassung dieser Behandlung wiegt schwerer als die Möglichkeit einer eventuellen Komplikation durch unbehandelte Karies oder Parodontitis, die ausgedehnte und riskante Eingriffe erforderlich machen würde.

Zusätzlich erscheint es sinnvoll die Empfehlungen zur Indikation einer Bisphosphonattherapie neu zu überdenken. Wann im Verlauf der onkologischen Erkrankung sollte die Bisphosphonatgabe begonnen und wann beendet werden? Das Konzept der routinierten Langzeit-Therapie ist in Anbetracht der neuen Komplikation „Kieferosteonekrose“ nicht mehr zeitgemäß.

Die Ziele bei der Behandlung einer manifesten Kieferosteonekrose bestehen darin, die Schmerzen zu vermindern oder zu eliminieren, die Infektion der Hart- und Weichgewebe zu kontrollieren sowie die Ausbreitung der Nekrose zu verhindern. Grundsätzlich lässt sich für alle Patienten eine konservative Therapie der Kiefernekrose empfehlen, da so eine Besserung der Symptomatik erzielt werden kann. Die chirurgische Behandlung mit einer schonenden, aber vollständigen Entfernung des nekrotischen Knochens und anschließendem primären Wundverschluss mittels Mobilisierung von ausreichend Weichgewebe bleibt weiterhin Mittel der Wahl.

Es ist davon auszugehen, dass sich in den kommenden Jahren das Therapiespektrum der Bisphosphonate erweitern wird. Die Häufigkeit ihrer Nebenwirkungen wird dementsprechend ansteigen. Das Patientengut wird seine komplexe Heterogenität mit verschiedenen Grunderkrankungen, Begleitmedikationen unterschiedlichster Wirkstoffklassen und Nebenwirkungsspektren, individuellen Prädispositionsfaktoren wie die dentale Vorlast und eine Vielfalt an Komorbiditäten

stets beibehalten. Hier liegt die Komplexität und Schwierigkeit, die Kausalität zwischen den Bisphosphonaten und der Kiefernekrose zu ergründen und die angemessene Therapie für jeden Patienten zu finden.

9. Literaturverzeichnis

Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreuzsch T. „Bis-phosphy jaws“ – high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36: 95-103.

Actonel. Product information.: Procter and Gamble Pharmaceuticals; Cincinnati, OH 2005.

Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Lo Cascio V. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int.* 1987; 41: 326-31

Advisory Task Force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.

Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denusomab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 959-63.

Aguiar-Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suárez MÁ, Aguiar Morales J. Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid of bone metastasis. *Ann Oncol* 2007; 18: 556-60.

Alexandersen P, Peris P, Guanabens N, Byrjalsen I, Alvarez L, Solberg H, Cloos PA. Non-isomerized C-Telopeptide fragments are highly sensitive markers for monitoring disease activity and treatment efficacy in Paget´s disease for bone. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 588-95.

Allen MR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells Tissues Organs* 2009; 189: 289-94.

Allen MR, Burr DB. Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1759-65.

Allen MR, Burr DB. Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: what we think we know and what we know that we don´t know. *Bone* 2011; 49: 56-65.

Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation and biochemical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone* 2006; 39: 872-9.

American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-72.

Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 825-31.

Assael LA. 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.

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.

Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 2008; 44: 1088.

Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42: 327-9.

Balducci L. Anaemia, cancer, and aging. *Cancer Control* 2003; 10: 478-86.

Bamias A, Dimopoulos MA. Thalidomide and immunomodulatory drugs in the treatment of cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2005a; 14: 45-55.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005b; 23: 8580-7.

Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE; CONDOR Collaborative Group, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, Desaranayake A, Gilbert A, Gilbert GH, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson VP, Williams OD, Yin W. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: A case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res* 2011; 90: 439-44.

Baron R, Saffar JL, Duflet-Vignery A. Alveolar bone remodelling in the rat: normal status and effects of PTX and PTH on remodelling sequence and the osteoclastic pool. *Calcif Tissue Res* 1977; 22 Suppl: 502-4

Bartl R, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonate. In: Bartl R, von Tresckow E, Bartl C, (eds.), *Bisphosphonat-Manual*, 41-90; Springer, Heidelberg, 2006.

Bassett CAL, Donath A, Macango F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 1969; 294: 845.

Bauss F. Entwicklung der Bisphosphonate bis zur klinischen Anwendung. In: Kurth AA, Hovy L, Hennigs T, (Herausg.), Bisphosphonattherapie von Knochenerkrankungen. 1-11. Steinkopff, Darmstadt, 2001.

Bauss F, Body J. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anti-Cancer Drugs* 2004; 16: 107-8.

Beek van E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophysical Res Commun* 1999; 264: 108-11.

Beek van E, Hoekstra M, Ruit van de M, Löwik C, Papapoulos S. Structural requirements for bisphosphonate actions in vitro. *J Bone Miner Res*. 1994; 9: 1875-82.

Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 1022-4.

Berenson JR. Advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. *Semin Oncol* 2002; 29: 11-6.

Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005; 10: 52-62.

Berenson JR, Rajdev L, Broder M. Treatment strategies for skeletal complications of cancer. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 1074-7.

Bertoldo F, Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 711-21.

Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 249-58.

Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008; 63: 71.

Bocanegra Pérez S, Vicente Barrero M, Sosa Hernández M, Knezevic M, Castellano Navarro JM, Rodríguez Millares J. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. A proposal for conservative treatment. *Med Oral Pathol Oral Chir Bucal* 2008; 13: 770-3.

Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, Budde M, Bergström B; MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14:1399.

Boissier S, Magonetto S, Frappart L, Cuzin B, Ebetino FH, Delmas PD, Clezardin P. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997; 57: 3890-4.

Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magonetto S, Ebetino FH, Colombel M, Delmas P, Delaissé JM, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-54.

Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichardt PA, 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.

Bottleman M, Barghout V, Stephens J, Hay J, Brandman J, Aapro M. Cost-effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2006; 17: 1072-82.

Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 2007;9: 1.

Brown JE, Coleman RE. Denosumab in patients with cancer – a surgical strike against the osteoclast. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 110-8.

Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, Lee K-A, Zheng M, Hei Y-J, Coleman RE. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 59-69.

Cafro AM. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 111-16.

Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18: 168-72.

Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 905-16.

Carter GD, Gross AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003; 48: 268.

Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: A medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 23-30.

Catalano L, Del Vecchio S, Petruzzello F, Fonti R, Salvatore B, Martorelli C, Califano C, Caparrotti G, Segreto S, Pace L, Rotoli B. Sestamibi and FDG-PET scans to support diagnosis of jaw osteonecrosis. *Ann Hematol* 2007; 86: 415.

- Chang J, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349: 1676-9.
- Chapurlat RD, Delmas PD. Drug insight: Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 211-9.
- Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy of alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010; 363: 2473-4.
- Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35: 236.
- Christgau S, Cloos PA. Current and future applications of bone turnover markers. *Clin Lab* 2003; 49: 439-46.
- Clarke B, Koka S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. American College of Rheumatology Hotline (online). <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/060onj.asp>, 2011.
- Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, Yogendran G, Sukovic T, Wong BY, Verma S, Pritchard KI, Trudeau M, Cole DE. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 20: 4895-900.
- Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update; the need to refine the BONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2698.
- Coleman RE. Tumor-induzierte Knochenkomplikationen. *Cancer* 1997; 8: 1588-1594.
- Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004; 9: 14-27.
- 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.
- Dassinger M, Dootz H, Grohmann I, Hoffmann K, Kuhlmann A, Löwe M, Pflieger A, Schiel N, Selz C, Sieprath S, Sy K. Rote Liste. In: Rote Liste Service GmbH Frankfurt/Main. <http://www.rote-liste.de/>
- Deckers MM, Van Beek ER, Van Der Pluijm G, Wetterwald A, Van Der Wee-Pals L, Cecchini MG, Papapoulos SE, Löwik CW. Dissociation of angiogenesis and osteoclastogenesis during endochondral bone formation in neonatal mice. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 998-1007.
- Devogelaer JP. Clinical use of bisphosphonates. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 384-91.

Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.

Diel IJ. Antitumour effects of bisphosphonates: first evidence and possible mechanisms. *Drugs* 2000; 59: 391-9.

Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, Hoffmeister B, Migliorati C, Gligorov J, Väänänen K, Pylkkänen L, Pecherstorfer M, Aapro MS. 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(3): 198-207.

Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, 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.

Dimopoulos MA, Kastiris 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.

Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102. Letter.

Ellegaard M, Jorgensen NR, Schwarz P. Parathyroid hormone and bone healing. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 1-13.

Elomaa J, Blomquist C, Gröhn P, Porkka L, Kairento AL, Selander K, Lamberg-Allardt C, Holmström T. Long-term trial with diphosphonate in patients with osteolytic bone metastases. *Lancet* 1983; 1: 146-8.

Endo Y, Nakamura M, Kikuchi T, Shinoda H, Takeda Y, Nitta Y, Kumagai K. Aminoalkylbisphosphonates, potent inhibitors of bone resorption, induce a prolonged stimulation of histamine synthesis and increase macrophages, granulocytes, and osteoclasts in vivo. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 248-54.

Engroff SL, Coletti D. Bisphosphonate related osteonecrosis of the palate: report of a case managed with free tissue transfer. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2008; 105: 580-2.

Estilo CL, Fournier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Hury JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4037-8.

Fantasia JE. Bisphosphonates-what the dentist needs to know: practical considerations. *J Maxillofac Surg* 2009; 67: 53-60.

Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic und histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone* 2009; 45: 406-13.

Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, Solomayer EF, Wallwiener D, Kimmel 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.

Felsenberg D. Osteonekrosen des Kiefers und Bisphosphonatlangzeittherapie-Einrichtung eines Zentralregisters. *DGZMK.de* 2005; 1: 14-5.

Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, Mundlos S, Seibel M, Fratzl P. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Deutsches Aerzteblatt* 2006; 103: 3078-81.

Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-8.

Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denusomab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22.

Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J* 2003; 12: 142-6.

Fosamax. Product information. Merck & Co; New Jersey, New York, 2005.

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.

Fugazzotto PA, Lightfoot S. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Mass Dent Soc* 2006; 55: 5.

Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007; 78: 1664-9.

Funayama H, Mayanagi H, Takada H, Endo Y. Elevation of histidine decarboxylase activity in the mandible of mice by *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide and its augmentation by an aminobisphosphonate. *Arch Oral Biol* 2000; 45: 787-95.

Fusco V, Loidoris A, Colella G, Vescovi P, Campisi G. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) risk in breast cancer patients after zoledronic acid treatment. *Breast* 2010; 19: 432-3.

Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005; 183: 549-50. Letter.

Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 223-30.

Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 259-60.

Grötz KA. Bisphosphonat-Medikation – Bedeutung für die zahnärztliche, implantologische und chirurgische Praxis. *Dent Impl* 2010; 7: 442-51.

Grötz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets - A radiologic symptom of BP-ONJ? *Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1571.

Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und andere Medikamenten-assoziierte Nekrosen. *AWMF online* 2012; Nr. 007/091.

Grötz KA, Al-Nawas B, Kutzner J, Brahm R, Kuffner HD, Wagner W. Ätiologie der infizierten Osteoradionekrose des Kiefer-Gesichts-Bereiches: Einfluß der periradiotherapeutischen Betreuung. *Dtsch Zahnärztl Z* 2001; 56: 43-6.

Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* 2005; 10: 842-8.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 155-60.

Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ. Actinomycosis of the jaws - histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 2007; 451: 1009-17.

Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 573-80.

Harrington DJ. Bacterial collagenases and collagen-degrading enzymes and their potential role in human disease. *Infect Immun* 1996; 64: 1885-91.

Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H for the American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142:1243-51.

Henderson B, Nair SP. Hard labour: bacterial infection of the skeleton. *Trends Microbiol* 2003; 11: 570-7.

Henneman ZJ, Nancollas GH, Ebetino FH, Russell RG, Phipps RJ. Bisphosphonate binding affinity as assessed by inhibition of carbonated apatite dissolution in vitro. *J Biomed Mater Res A* 2008; 85:993-1000.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125-32.

Heyfelder O. Pathologisch-Anatomisches. In: Heyfelder O, (ed.), *Die Resection des Oberkiefers*, 14-49. Verlag von Georg Reimer, Berlin, 1857.

Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, 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.

Hirschberg R. Nephrotoxicity of third-generation, intravenous bisphosphonates. *Toxicology* 2004; 196: 165-7.

Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, Sayegh GG, Johnson MM, Gagel RF, Hortobagyi GN. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *ASCO Annual Meeting Proceedings (postmeeting edition)*. *J Clin Oncol* 2006; 24.

Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G. Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 896-903.

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.

Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 349-53.

Jundt G. Knochen. In: W Böcker, H Denk, Heitz PU, (Herausg.), *Pathologie*, 1057-1089. Elsevier, Urban & Fischer, München, 2006.

Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 363-70.

Jung TI, von der Gablentz J, Hoffmeister B, Mundlos S, Fratzl P, Amling M, Seibel MJ, Felsenberg D. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy: patient profile and risk assessment. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 113.

Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 1516-7.

Karbe KH. Zur Frühgeschichte des Kampfes gegen die Phosphornekrose in Deutschland. *Z Gesamte Hyg* 1976; 6: 447-54.

Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest* 2008a; 118: 421-8.

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. 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.

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. American Society for Bone and Mineral research Task Force on Osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2008b; 66: 1320.

King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy*. 2008; 28: 667-77.

Knight RJ, Reddy C, Rtshiladze MA, Lvoff G, Sherring D, Marucci D. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Tip of the iceberg. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 25-32.

Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38:255-9.

Krempien B. Knochenmetastasen und Tumorosteopathien – von der Pathogenese zur Osteoprotektion mit Bisphosphonaten. In: Diel IJ, Possinger K, (Herausg.), *Bisphosphonate in der Onkologie*, 24-40. UNI-MED, Bremen, 1999.

Kuehn BM. Reports of adverse events from bone drugs prompt caution. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 2833-6.

Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1167.

Kwon Y, Kim D, Ohe J, Yoo J, Walter C. Correlation between serum c-terminal cross-linking telopeptide of type 1 collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2644-8.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orłowski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practical guidelines update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464-72.

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.

Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-76.

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.

Lau AN, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide (recombinant human PTH-(1-34)) therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 1835-7.

Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, Chiang CP, Lau HP, Kok SH. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 2011; 33:1366-71.

Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, 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.

Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* 2005; 33: 395-403.

Lesclous P, Semaan AN, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, Rizzoli R, Saffar JL, Samson J. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone* 2009; 45: 843-52.

Lesky E. Die Phosphornekrose, klassisches Beispiel einer Berufskrankheit. *Wien Klin Wschr* 1966; 37: 601-604.

Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75-85.

Lorinser FW. Nekrose der Kieferknochen infolge der Einwirkung von Phosphordämpfen. *Z der k k Ges der Ärzte zu Wien* 1845.

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.

Macarol V, Frauenfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-4.

Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.

Markose G, Mackenzie FR, Currie WJR, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009; 47: 294-7.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61:1115-7.

Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 107-19.

Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.

Marx RE, 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.

Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biochemical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28: 524-31.

Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:415-23.

Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB. Sinus tracts: an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 593-601.

McKeage K, Plosker GL. Zoledronic acid. A pharmacoeconomic review of its use in the management of bone metastases. *Pharmaco-economics* 2008; 26: 251-68.

McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J* 2007; 203: 641-4.

McLeod, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *The Surgeon* 2012; 10: 36-42.

McLeod NMH, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw – a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 335-42.

McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Griep JA, Adams WR, Spolnik KJ, Deardorf KA. Staging bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws should include early stages of disease. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 65: 1899-990.

Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 515: 356-60.

Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL. Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging management. A large single institution update. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2056. ASCO Meeting Abstracts.

Melo M. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws: a pathophysiologic paradox? *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 66.

Melo MD, 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* 2005a; 136: 1675-81.

Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 2005b; 71: 111-3.

Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 22: 4253-4.

Migliorati CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005a; 99: 135.

Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: A long term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508-514.

Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ. How patient's lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. *J Am Dent Assoc* 2010a; 141: 562-6.

Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005b; 104: 83-93.

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005c; 136: 1658-68.

Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A Systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer* 2010b; 18: 1099-106.

Mitsuta T, Horiuchi H, Shinoda H. Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73: 479-486.

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.

Morrish Jr RB, Chan E, Silverman Jr S, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981; 47: 1980-3.

Mundy G. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews* 2002; 2: 584-593.

Nakamara M, Yagi H, Endo Y, Kosugi H, Ishii T, Itoh T. A time kinetic study of the effect of aminobisphosphonate on murine haemopoiesis. *Br J Haematol* 1999; 107: 779-90.

Nalliah R. Prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis in patients with cancer could be as high as 13.3 percent. *J Am Dent Assoc.* 2012; 143: 170-1.

Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist* 2010; 30: 77-82.

Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 1115-9.

Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. Is aseptic loosening truly aseptic? *Clin Orthop Relat Res* 2005; 437: 25-30.

Nielsen O, Munro A, Tannock I. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-516.

Nyström JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J. Metastatic and histologic presentation in unknown primary cancer. *Sem Oncol* 1977; 4: 53-65.

O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1363-72.

Oizumi T, Yamaguchi K, Funayama H, Kuroishi T, Kawamura H, Sugawara S, Endo Y. Necrotic actions of nitrogen-containing bisphosphonates and their inhibition by clodronate, a non-nitrogen-containing bisphosphonate in mice: potential for utilization of clodronate as a combination drug with a nitrogen-containing bisphosphonate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104: 384-92.

Otte S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 589-92.

Pampu AA, Dolanmaz D, Tüz HH, Avunduk MC, Kışnişci RS. Histomorphometric evaluation of the effects of zoledronic acid on mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 905-10.

Panzavolta S, Torricelli P, Bracci B, Fini M, Bigi A. Alendronate and Pamidronate calcium phosphate bone cements: settings, properties and in vitro response of osteoblast and osteoclast cells. *J Inorg Biochem* 2009; 103: 101-6.

Panzianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29: 1548-58.

Patel V, McLeod NMH, Roger SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw – a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 251-7.

Perrier M, Möller P. Osteoradionecrosis. A review of the literature. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1994; 104: 271-7.

Pfammatter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT. Patienten unter Bisphosphonattherapie. *Quintessenz* 2011; 62: 751-6.

Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1139.

Ponte-Fernández N, Estefania-Fresco R, Aguirre-Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology - general and preventive aspects. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 396-400.

Poznak van C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patient receiving IV bisphosphonates. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20: 1053-62.

Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 138: 563-79.

Raggatt LJ, Partidge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem* 2010; 285: 25103-8.

Reed SD, Radeva JL, Glendinning GA, Saad F, Schulman KA. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 1537-42.

Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38: 107.

Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.

Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5: 65-74.

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients - a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32: 289-95.

Ripamonti CI, 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.

Robert-Koch-Institut.-Zentrum für Krebsregisterdaten.
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html 2008.

Rodan GA. Bone mass homeostasis and bisphosphonate action. *Bone* 1997; 20: 1-4.

Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6222-30.

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: 85-9.

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88: 2961-78.

Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. 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.

Rosenberg TJ, Ruggiero S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 60.

Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as an anabolic skeletal therapy. *Drugs* 2005; 65: 2481-98.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, 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.

Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011; 49:2-19.

Rustemeyer J, Bremerich A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: what do we currently know? A survey of knowledge given in the recent literature. *Clin Oral Investig*. 2010; 14: 59-64.

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 96: 879-882.

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. 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: 879-882.

Saka B, Wree A, Anders L, Gundlach KK. Experimental and comparative study of the blood supply to the mandibular cortex in Göttingen minipigs and in man. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002 ;30:219-25.

Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1080-4.

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* 2003a; 14: 1468-76.

Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori M, Tonini G. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003b; 9: 2893-7.

Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosiñol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro I, Lahuerta JJ, González M, San Miguel JF. 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.

Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 2005; 31: 759-63.

Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008; 14: 277-85.

Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I, Decaestecker C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoskope* 2009; 119: 323-9.

Sauty A, Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I, Fioroni P, Juillerat L, Markert M, Ludwig H, Leuenberger P, Burckhardt P, Thiebaud D. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment in vitro and in patients with malignancy. *Bone* 1996; 18: 133-9.

Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009; 144: 667-76.

Schiffner U, Hoffmann T, Kerschbaum T, Micheelis W. Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005. *Community Dent Health* 2009; 26: 18-22.

Schmid P. Bisphosphonate zur Behandlung tumorinduzierter Knochenveränderungen. *Onkologe* 2007; 13: 609-18.

Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complex group of disorders. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1248-9.

Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 2009; 140: 1259-65.

Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 2350-5.

Steiner B, Lenz JH, Gundlach KK, Freund M. Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2142-2145.

Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcaemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 373-9.

Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 35: 5132-9.

Subramanian G, Cohen HV, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 6: 744-53.

Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-9.

Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ. The accuracy of diagnostic imaging for the assesment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2464.

Terpos E, Sezer O, Croucher PI, García-Sanz R, Boccadoro M, San Miguel J, Ashcroft J, Bladé J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos M-A, Facon T, Macro M, Waage A, Sonneveld P. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Ann Oncol* 2009; 20: 1303-17.

Thiébaud D, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, Kandra A, Zieschang J, Ibarra de Palacios P. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 386-92.

Tsai KY, Huang CS, Huang GM, Yu CT. More on the resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2010; 37: 675.

Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, Samson J, Lesclous P, Laredo JD, Namer M. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 12-21.

Verbogt O, Gibson GJ, Schaffer MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 60-7.

Walter C, Grötz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007; 15: 197-202.

Wang EP, Kaban LB, Stewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1328-31.

Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-7.

Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.

Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, Altmeyer A, Csermak-Renner K, McGrath L, Lantwicki L, Hohneker JA. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients – May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 148-52.

Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. 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.

Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1016-24.

Witzel S, Arnold U, Mailahn M, Vettin J, Wilck A, Paul T, Bach M, (Herausg.)
Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, De Gruyter, Berlin, 2011.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative (corrected) review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055-61.

Wyngaert van den T, Huizing MT, Vermorcken JB. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 2006; 21: 4253-4.

Yamaguchi K, Motegi K, Iwakura Y, Endo Y. Involvement of interleukin-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates in mice. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1646-54.

Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3597-602.

Yu Z, Funayama H, Deng X, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S, Endo Y. Comparative appraisal of clodronate, aspirin and dexamethasone as agents reducing alendronate-induced inflammation in a murine model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 222-39.

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.

Zysk SP, Dürr HR, Gebhard HH, Schmitt-Sody M, Refior HJ, Messmer K, Veihelmann A. Effects of ibandronate on inflammation in mouse antigen-induced arthritis. *Inflamm Res* 2003; 52: 221-6.

Anhänge

Thesen

1. Hochwirksame intravenös applizierte Aminobisphosphonate werden vor allem im Rahmen supportiver Konzepte bei der Tumorthherapie eingesetzt, um die Progression von Knochenmetastasen zu verlangsamen, Knochenschmerzen zu lindern, die Hyperkalziämie zu beherrschen und die Stabilität des Knochensystems zu verbessern.

2. Bisphosphonate binden aufgrund einer hohen Affinität zum Kalziumphosphat fast ausschließlich am Knochen. Wiederholte Gaben führen zur Akkumulation in der Knochenmatrix. Die Halbwertszeit im menschlichen Skelett beträgt mehrere Jahre.

3. Bisphosphonate hemmen die osteoklastäre Knochenresorption durch Beeinträchtigung der Reifung und der Differenzierung dieser Zellen. Sie führen durch Apoptoseinduktion zu einer Verminderung der Osteoklastenzahl.

4. Aseptische Osteonekrosen des Kiefers stellen eine relativ neue unerwünschte Arzneimittelwirkung von Bisphosphonaten dar. Sie treten vor allem bei Tumorpatienten auf, wurden aber vereinzelt auch während der Therapie einer Osteoporose beobachtet. Die Behandlung ist meist langwierig und erfordert eine Kombination aus konservativen und chirurgischen Maßnahmen.

5. Es existieren verschiedene Hypothesen zur Pathogenese der Bisphosphonatbedingten Kieferosteonekrose. Als Auslöser werden unter anderem ein infektiöser Ursprung, die Ansammlung von Mikrofrakturen des Knochens durch Kaubelastung und eine ungenügende Ernährung des Knochens aufgrund von Minderdurchblutung betrachtet. Das Risikopotenzial bleibt jedoch unklar.

6. Bei der Analyse bereits postulierter Risikofaktoren wie Anämie, Osteoporose, Chemotherapie, Radiatio und Steroidbehandlung ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Entwicklung einer Kieferosteonekrose nachweisen. Hingegen zeigte sich bei anderen vermuteten Faktoren wie weiblichem Geschlecht, Tumorentität, Bisphosphonatart, -Dosierung und -Applikationsdauer eine Korrelation

mit der Rate von Osteonekrosen. Invasive dentale Eingriffe präsentierten sich als ein Schlüsselerisikofaktor in deren Entwicklung.

7. Zur Vermeidung von invasiven Behandlungen in der Mundhöhle während einer Bisphosphonattherapie, sollten vor deren Beginn eine systematische Untersuchung und gegebenenfalls eine orale Sanierung durch den Zahnarzt erfolgen.

8. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen und Onkologen erscheint sinnvoll. Vorrangige diagnostische Maßnahmen beim Verdacht auf eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose sind der sorgfältige Ausschluss maligner Erkrankungen sowie die detaillierte bildgebende und mikrobiologische Untersuchung.

9. Grundsätzlich ist die konservative Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose bei allen Patienten zu empfehlen. Eine deutliche Besserung der Symptomatik zeigt sich jedoch meist nur nach einer chirurgischen Behandlung. Dabei sollte der nekrotische Knochen schonend aber vollständig abgetragen werden. Anschließend muß ein dichter primärer Wundverschluss mittels Mobilisierung ausreichender Weichgewebe erfolgen.

10. Die anhaltende Erforschung des Pathomechanismus der Kieferosteonekrose nach Bisphosphonattherapie liefert derzeit folgende neue Entwicklungen:

a) Das Parathormon-Fragment Teriparatid stellt einen vielversprechenden Ansatz zur Therapie der Bisphosphonat-bedingten Osteonekrose dar.

b) Der Einsatz von RANKL-Inhibitoren als Bisphosphonat-Ersatz gilt als neue Risikoquelle von Osteonekrosen.

c) Dank Messung des Serum-CTX ist eine frühe Gefahrenabschätzung bei mit Bisphosphonaten behandelten Tumorpatienten vor oralchirurgischen Eingriffen möglich.

Datum der Datenerfassung

Fragebogen

Zentrum: _____

Pat.-Initialen

Geburtsdatum

Geschlecht: männlich
weiblich

Gewicht (kg) Beginn
Gewicht (kg) letzte Information
Körpergröße (cm)
Körperoberfläche (m²) ,

Name, Vorname: _____

Adresse: _____

Telefon: _____

Datum der Erstdiagnose der Kiefernekrose:

--	--	--

Lokalisation der Kiefernekrose:

Maxilla

Mandibula

Größe in cm²:

--	--	--

Bisphosphonatgabe:

ja

nein

Wenn ja, welches _____

Applikation

oral

i.v.

Dosierung _____

Wie lange _____

Reaktion _____

Indikation der Bisphosphonatgabe:

Osteoporose

ja

nein

Anmerkungen _____

Andere Erkrankungen des Knochens

ja

nein

Wenn ja, welche _____

Maligne Grunderkrankung

ja

nein

Wenn ja, welche _____

Datum der Erstdiagnose

--	--	--

Andere Erkrankungen

- | | | |
|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Anämie | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Arterielle Verschlüsse | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Embolie | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Infektionen | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |
| Kieferfehlbildungen (kongenital) | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> |

Medikamente/Therapie:

Radiotherapie ja nein

Wenn ja, wo _____

Wann _____

Wie lange _____

Wie oft _____

Dosierung _____

Chemotherapie ja nein

Wenn ja, welche _____

Wann _____

Wie lange _____

Wie oft _____

Dosierung _____

Kortikosteroide ja nein

Wenn ja, welche _____

Wann _____

Wie lange _____

Wie oft _____

Dosierung _____

Sonstige Medikation ja nein

Wenn ja, welche _____

Wann _____

Wie lange _____

Wie oft _____

Dosierung _____

Liegende zahnärztliche Implantate ja nein

Wenn ja, welche _____

Zahnstatus:

Vor der Bisphosphonat-Therapie

Erfolgte vor der Behandlung eine zahnärztliche Untersuchung? ja nein

Regelmäßige Untersuchung? ja nein

Datum der letzten Behandlung

--	--	--

Saniert ja nein

Bezahlt ja nein

Während der Bisphosphonat-Therapie

Regelmäßige Untersuchung? ja nein

Parodontale Entzündungen ja nein

Wenn ja, wo _____

Wann _____

Zahnextraktionen ja nein

Wenn ja, wo _____

Wann _____

Wurzelkanalbehandlungen ja nein

Wenn ja, wo _____

Wann _____

Kiefer-Osteotomien ja nein

Wenn ja, wo _____

Wann _____

Andere zahn-/kieferchirurgische Eingriffe ja nein

Wenn ja, welche _____

Wann _____

Wo _____

Prothesenträger ja nein

Eventuelle Druckstellen ja nein

Anlass der Diagnostik der Kiefernekrose:

Schmerzen des Patienten ja nein

Wenn ja, welche _____

Wann

--	--

--	--

--	--

Zahnärztliche Untersuchung aufgrund der Schmerzen ja nein

Wenn ja wann

--	--

--	--

--	--

Diagnostik:

Daten erhoben ja nein

Wenn ja, welche _____

Ergebnisse _____

Bildgebende Diagnostik:

Daten erhoben ja nein

Wenn ja, welche _____

Ergebnisse _____

Histologischer Befund:

Daten erhoben ja nein

Wenn ja, welche _____

Ergebnisse _____

Mikrobiologische Befundung:

Daten erhoben ja nein

Wenn ja, welche _____

Ergebnisse _____

Therapie der Kiefernekrose:

Konservativ ja nein

Wenn ja, von

--	--

--	--

--	--

 bis

--	--

--	--

--	--

Operativ ja nein

Vererbung in Bezug auf Thrombosen:

Daten erhoben ja nein

Wenn ja, welche _____

Ergebnisse _____

Weiterer Verlauf:

Fortsetzung der Bisphosphonat-Therapie ja nein

Wenn ja, mit welchem _____

Sonstige Anmerkungen
