

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

# **Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen: Risikofaktoren und klinische Präsentation**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Schreyer

aus

Bayreuth

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Dr. Holger Böhm

Priv. Doz. Dr. Jan Kühnisch

Prof. Dr. Andrea Wichelhaus

Betreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 16.04.2012



Meinen Eltern in tiefster Dankbarkeit gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1 Bisphosphonate.....	5
1.1.1 Stellenwert und Einsatzgebiete der Bisphosphonate.....	5
1.1.2 Funktion und Wirkung.....	7
1.1.3 Allgemeine Nebenwirkungen.....	9
1.2 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose.....	9
1.2.1 Erstbeschreibung und Definition.....	9
1.2.2 Klinische Präsentation.....	10
1.2.3 Pathogenese.....	13
1.2.4 Risikofaktoren.....	15
1.2.5 Epidemiologie und Therapieansätze zur Behandlung bisphosphonat- assoziiierter Kiefernekrosen.....	17
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>19</b>
2.1 Patientengut und Einschlusskriterien.....	19
2.2 Datenerhebung.....	20
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
3.1. Grunddaten.....	26
3.1.1 Geschlecht.....	26
3.1.2 Grunderkrankung.....	27
3.1.3 Bisphosphonate.....	28
3.1.4 Lokalisation.....	30
3.2. Systemische und weitere Risikofaktoren.....	32
3.2.1 Nebenerkrankungen.....	32
3.2.2 Komedikationen.....	34
3.2.3 Chemotherapie.....	35
3.2.4 Radiotherapie.....	36
3.2.5 Metastasen.....	37
3.2.6 Nikotinabusus.....	37
3.2.7 Altersverteilung.....	38

3.3. Anwendung der Bisphosphonate.....	41
3.3.1 Applikationsform der Bisphosphonatpräparate.....	41
3.3.2 Einfluss auf die Therapie der Grunderkrankung.....	41
3.4. Klinische Präsentation.....	42
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>47</b>
4.1 Allgemeine Charakteristika und Grunddaten.....	48
4.2 Systemische und weitere Risikofaktoren.....	53
4.3 Klinische Präsentation.....	60
4.4 Schlussfolgerung in Bezug zu aktuellen Pathogenesemodellen.....	63
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>67</b>
6. Literaturverzeichnis.....	69
7. Tabellenverzeichnis.....	79
8. Abbildungsverzeichnis.....	79
9. Anhang.....	81
Fragebögen.....	81
Danksagung.....	94
Publikationen.....	95

# **1. Einleitung**

## **1.1 Bisphosphonate**

### **1.1.1 Stellenwert und Einsatzgebiete der Bisphosphonate**

Bisphosphonate sind eine weit verbreitete Gruppe osteotroper Pharmaka, welche den Knochen- und Kalziumstoffwechsel beeinflussen und zur Prävention und Therapie von verschiedenen Krankheiten, insbesondere jene mit übermäßiger Knochenresorption und negativer Knochenbilanz, verwendet werden (1). Speziellen Einsatz finden Bisphosphonate vor allem bei Osteoporose, Morbus Paget, Plasmozytomen und bei durch solide Tumoren bedingten Veränderungen wie Hyperkalzämien und der durch skelettale Metastasen bedingten Osteolyse (2-5). Seit der ersten medizinischen Anwendung im Jahre 1969 trug die rasante Weiterentwicklung von bisphosphonathaltigen Arzneimitteln stark zum Fortschritt in Diagnostik und Therapie von Knochenkrankheiten in vielen Teilgebieten der Medizin bei (1;6).

Die Therapie der Osteoporose und die Behandlung maligner, skelettal metastasierender Erkrankungen zählen zu den Haupteinsatzgebieten der Bisphosphonate (7-9). Erkrankungen wie Osteoporose und Morbus Paget werden heutzutage erfolgreich vorwiegend mit peroralen Bisphosphonaten therapiert (10). Intravenöse Bisphosphonate werden vor allem zur Therapie ossärer Manifestationen maligner Erkrankungen eingesetzt, hierzu zählen unter anderem das Plasmozytom, Knochenmetastasen solider Tumoren, allen voran Mamma- und Prostatakarzinome, und tumorassoziierte Hyperkalzämien (8). Neben den konventionellen Einsatzgebieten werden auch neue Indikationsgebiete auch im Mund- und Kieferbereich für die Verabreichung von Bisphosphonaten diskutiert (11), unter anderem die sklerosierende Osteomyelitis, die Verbesserung der Osseointegration durch Beschichtung von Implantatoberflächen und die mögliche Therapie von Parodontitiden (12-14).

In zahlreichen Studien konnte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Osteoporose, Plasmozytomen und Tumoren wie Mamma- und Prostatakarzinomen belegt werden (3;15;16). So führten Bisphosphonate zu einer Verminderung der Häufigkeit von pathologischen Frakturen, einer Schmerzreduktion und zu einer Verbesserung der

Lebensqualität erkrankter Personen (17). Bisphosphonate sind folglich in der Onkologie und Osteologie zur Prävention und Therapie sklettaler Destruktionen mit relativem oder absolutem Überwiegen der Osteoklastentätigkeit ein fester Therapiebestandteil geworden und stellen aktuell in Bezug auf Wirkstärke, Indikationsbreite und einfacher Anwendbarkeit in der Gruppe antiresorptiver osteotroper Medikamente die weltweit am weitesten verbreitete Substanzgruppe dar (1;8;16).

Eine Übersicht über häufig verschriebene Bisphosphonate, deren Indikation und Applikationsformen wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Überblick über häufig verschriebene Bisphosphonate, Handelsnamen, Einsatzgebiete und ihre Applikationsfrequenz (i.v. = intravenös, p.o. = peroral; Referenz <http://www.rote-liste.de>, Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main)

Wirkstoff	Handelsname	Zugelassen für	Anwendungsform
Zoledronat	Zometa® (Novartis AG)	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hyperkalzämie	4 mg i.v. Frequenz: 1/Monat
	Aclasta® (Novartis AG)	Osteoporose	5 mg i.v. Frequenz: 1/Jahr
Pamidronat	Aredia® (Novartis AG)	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hyperkalzämie	90mg i.v. Frequenz: 1/Monat
Ibandronat	Bondronat® (Roche Pharma)	Knochenmetastasen Maligne Hyperkalzämie	6 mg. i.v. Frequenz: 1/Monat
	Bonviva® (Roche Pharma)	Osteoporose	3 mg i.v. Frequenz: alle 3 Monate
Alendronat	Fosamax® (Merck AG)	Osteoporose	70 mg p.o. Frequenz: wöchentlich
Risedronat	Actonel® (Sanofi-aventis)	Osteoporose Morbus Paget	35 mg p.o. Frequenz: wöchentlich
Clodronat	Ostac® (Roche Pharma)	Knochenmetastasen Maligne Hyperkalzämie	520 mg p.o. Frequenz: täglich
Etidronat	Didronel® (Procter & Gamble)	Osteoporose Morbus Paget	200 mg p.o. Frequenz: täglich



## 1.1.2 Funktion und Wirkung

Bisphosphonate sind synthetische Pyrophosphatanaloga und werden in Alkylbisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution (Etidronat, Clodronat) und stickstoffhaltige Aminobisphosphonate (Zoledronat, Pamidronat, Risedronat, Ibandronat, Alendronat) mit unterschiedlicher molekularer Wirkungsweise unterteilt (1;18).

Der vollständige molekulare Wirkmechanismus der Bisphosphonate auf die physiologischen Umbauprozesse verschiedener Zelltypen ist bis jetzt noch nicht vollständig bekannt (1;2). Im intrazellulären Stoffwechsel werden Alkylbisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution zu toxischen ATP-Analoga umgewandelt. Sie beeinflussen durch Veränderung der Isopentenyl-Pyrophosphat-Synthese den Zellmetabolismus und induzieren die Apoptose von Zellen. Die Wirkungsweise der Aminobisphosphonate ist komplexer. Sie entfalten ihre Wirkung über die Hemmung des Schlüsselenzyms des Mevalonsäurestoffwechsels (Farnesylbisphosphonatsynthetase) und verhindern so die Isoprenylierung GTP-bindender Moleküle, die für die Funktion des Zytoskeletts notwendig sind (1).

Die molekularen Wirkmechanismen der Bisphosphonate wurden klinisch zwar vorwiegend bei Osteoklasten untersucht, finden aber prinzipiell in jeder Zelle ähnlich statt (1).

Durch die besonders hohe Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens werden Bisphosphonate aus dem systemischen Blutkreislauf entfernt und reichern sich bis zu 50% im Knochen, insbesondere in Regionen mit hoher Osteoklastenaktivität, an (1;7). Der restliche Teil wird über die Niere im Urin und zu nur etwa 1% über die Galle ausgeschieden (1).

Die organspezifische Wirkung der Bisphosphonate kommt dadurch zustande, dass Bisphosphonate kovalent an das Pyrophosphat im Knochen binden. Im Rahmen des Knochenremodellings erzeugen Osteoklasten in den Howship'schen Resorptionslakunen ein saures Milieu. Durch diesen Mechanismus werden Bisphosphonate aus dem Knochen wieder freigesetzt und reichern sich im Osteoklasten an, so dass in erster Linie die Osteoklastenaktivität gehemmt und die Knochenresorption unterdrückt wird (1;19). Während Bisphosphonate ohne Aminogruppe nur auf reife Osteoklasten wirken, hemmen Aminobisphosphonate auch die Proliferation, Migration und Differenzierung von Osteoklastenvorstufen (1;20).

Bisphosphonate zeichnen sich durch eine lange Halbwertszeit mit der daraus resultierenden lange andauernden Wirkung dieser Medikamentengruppe aus. Auf der Knochenoberfläche beträgt die Halbwertszeit durch kovalente Bindung der Bisphosphonate an das Pyrophosphat des Knochens 150 bis 200 Stunden, im Knochengewebe mehrere Jahre.

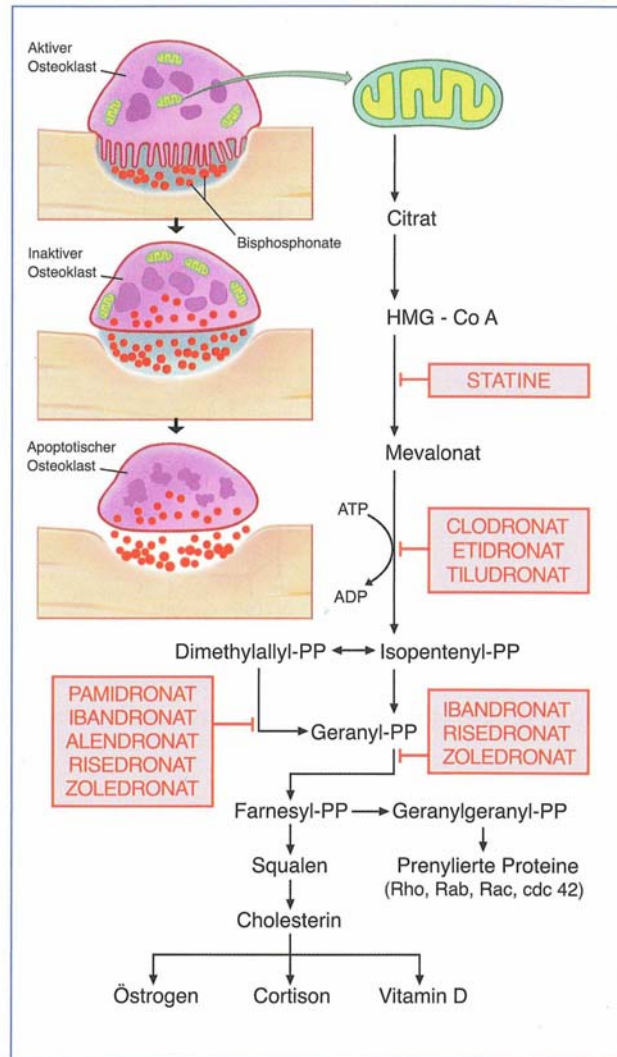


Abb. 1: Wirkmechanismen der Bisphosphonate auf zellulärer Ebene  
(nach Bartl, von Tresckow, Bartl 2006: Bisphosphonat-Manual, ISBN 3-540-25362-9)

Heutzutage stehen vor allem Aminobisphosphonate im klinischen Einsatz, da sie eine hohe Knochenaffinität und hohe antiresorptive Wirkung zeigen. Der Einsatz von Bisphosphonaten bei Skelettmetastasen und Plasmozytomen beruht auf deren antiresorptiven Wirkung auf die Nidation und die Ausbreitung maligner Zellen im ossären Milieu. Einen günstigen Effekt auf Hyperkalzämieprävention, Senkung des Risikos pathologischer Frakturen und die Schmerzlinderung bei Knochenmetastasen konnte bei den Präparaten Zoledronat, Pamidronat und Ibandronat nachgewiesen werden (1;21;22). In höherer Konzentration zeigt sich auch eine Hemmung der Osteoblasten und es kann zu einer antiangiogenetischen Wirkung kommen (3;6;16). Des Weiteren wurden für Bisphosphonate Effekte auf das Immunsystem und direkt toxische Wirkungen auf Tumorzellen nachgewiesen (1;23), sie hemmen die Tumorzelladhäsion an der Knochenoberfläche und damit möglicherweise die Entstehung von Mikrometastasen (1).

### **1.1.3 Allgemeine Nebenwirkungen**

Generell gelten Bisphosphonate als sicher, gut verträglich und nebenwirkungsarm (7;24). Bei Betrachtung der Nebenwirkungen muss jedoch die Form der Applikation berücksichtigt werden (7). Bei der oralen Darreichungsform werden vor allem Entzündungen, Ulzerationen und gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Magenschmerzen, Völlegefühl und weitere uncharakteristische abdominelle Beschwerden beschrieben (1;7;17). Nach intravenöser Gabe werden initial akute Phase Reaktionen beschrieben, welche sich als erste Phase einer Entzündungsreaktion darstellt. Die akute Phase Reaktionen wurden am stärksten bei Pamidronat beobachtet.

Im Weiteren kann es später durch intravenöse Gabe zu Nebenwirkungen mit grippeähnlichen Symptomen wie Knochenschmerz und Fieber, renale Komplikationen mit reduzierter Clearance oder durch zu rasche Infusion induziertes akutes Nierenversagen kommen (1;3). Selten können bei Gabe von Aminobisphosphonaten Sehstörungen und Augenbeschwerden auftreten. Bei Patienten mit Aspirin-sensitivem Asthma bronchiale kann in seltenen Fällen bei Therapie mit Clodronat und Etidronat ein Asthmaanfall provoziert werden (1).

Seit einigen Jahren ist jedoch, insbesondere im Rahmen der Behandlung onkologischer Erkrankungen, aber auch bei der Osteoporosetherapie, die neu beschriebene und bisher kaum verstandene Nebenwirkung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (Synonyme: Osteonecrosis of the Jaw ONJ, BRONJ, BON) aufgetreten.

## **1.2 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose**

### **1.2.1 Erstbeschreibung und Definition**

Im Jahr 2001 wurden erstmals 8 Patienten mit auffälligen Symptomen von Dr. Dr. S. L. Ruggiero an die FDA (Food and Drug Administration; Arzneimittelzulassungsbehörde der USA) gemeldet (25;26). Die ersten Publikationen über bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen der Kiefer fanden relativ zeitgleich durch Marx et al., Wang et al. und Migliorati et al. im Jahre 2003 statt (27-29). Klinisch präsentierten sich schmerzhafte und nicht heilende Läsionen mit freiliegendem Kieferknochen, welche das Leitsymptom der Erkrankung darstellt. Seit dieser ersten Beschreibung häufen sich Berichte und Osteonekrosen in Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie haben sich zu einem ernsthaften klinischen Problem entwickelt (4;8). Anfangs wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Osteonekrose und Bisphosphonaten insbesondere seitens der Pharmaindustrie in Frage gestellt

und das Auftreten einer Kiefernekrose durch die an sich schon höhere Wahrscheinlichkeit einer Nekrose bei Patienten mit maligner Knochenerkrankung angenommen (30). Zahlreiche wissenschaftliche Berichte und Fallsammlungen der letzten Jahre lassen an der Existenz des Problems jedoch keinen Zweifel.

Eine Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer findet sich in einer aktuellen Stellungnahme der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAMOS) von 2007 mit einer Aktualisierung von 2009 und wird wie folgt definiert (31;32) :

- freiliegender Knochen im maxillo-fazialen Bereich im Ober- oder Unterkiefer
- keine Abheilung der Läsion über eine Zeitdauer von acht oder mehr Wochen
- keine lokale Bestrahlungsanamnese im oralen Bereich

### **1.2.2 Klinische Präsentation**

Freiliegende und nekrotische Knochenareale ohne Tendenz zur Spontan- und Sekundärheilung sind Leitsymptome der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (2;33-35). Es kommt dabei nicht selten zu einem multifokalen Auftreten der Erkrankung. Mandibula, Maxilla oder Bereiche beider Kieferknochen können betroffen sein (4;36). Die Ausbreitung des betroffenen Areals ist unspezifisch und kann sich von einer schlecht heilenden Extraktionsalveole über ein kleines freiliegendes Knochenareal bis hin zu einer massiven Nekrose des kompletten Kiefers mit Sequester oder einem ausgeprägten Weichteilinfekt erstrecken (1;4;37-39). Charakteristisch sprechen die betroffenen Läsionen schlecht oder gar nicht auf lokale oder antibiotische Therapien an. Die den Defekt begrenzende Schleimhaut kann sich reizlos darstellen oder granulierende Randwälle zeigen, oft imponiert das betroffene Knochenareal weiß-gelblich verfärbt (40;41).

Eine bestehende Osteonekrose kann sich über Monate bis Jahre hinweg asymptomatisch und unspezifisch darstellen und ist von der Ausprägung und Lokalisation der Nekrose abhängig. Sie reicht von asymptomatisch bis hin zu massiven Schmerzen mit Verlust der Sensibilität, meist des Nervus alveolaris inferior (Vincent'sches Zeichen) (2;6;33;34;39;39). Weitere Begleiterscheinungen sind ein oft ausgeprägter Foetor ex ore und Weichgewebssymptome wie entzündete und geschwollene Areale der Gingiva oder der Mundschleimhaut (2;33;34). Weiterhin werden neben Lockerung von Zähnen und Abszess- oder Fistelbildungen (2;4;5;27;37;38) im fortgeschrittenen Stadium auch pathologische Kieferfrakturen beschrieben (2;38;42). Bei Lokalisation der Osteonekrose im Oberkiefer zeigt sich nicht selten als weiteres klinisches Begleitsymptom die Beteiligung der Kieferhöhlen im Sinne einer Sinusitis maxillaris oder einer Mund-Antrum-Verbindung (43).

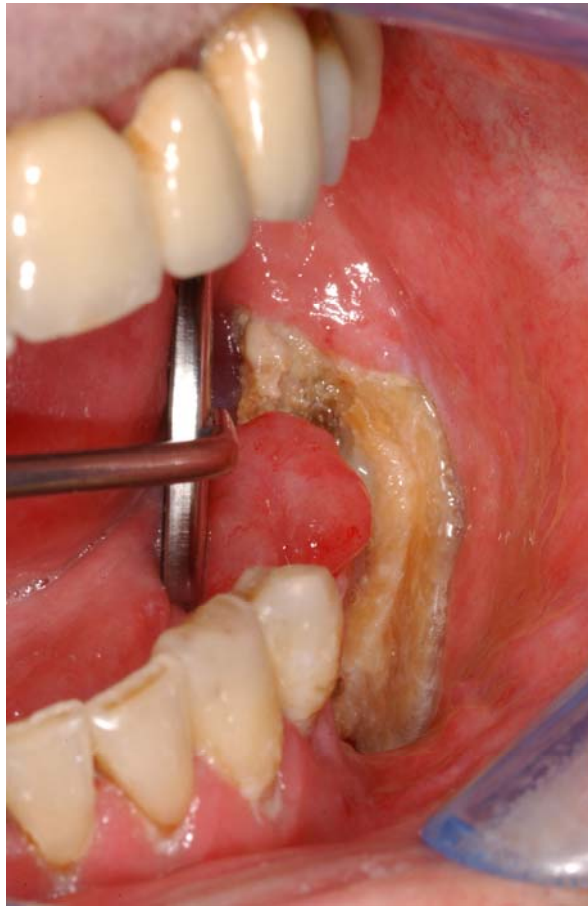


Abb. 2: starke Ausprägung einer Osteonekrose im Unterkiefer mit nekrotischem Areal regio 35-38. 54 Jahre alter Patient, männlich, metastasierendes Hypopharynxkarzinom als Grunderkrankung, präoperativer Zustand



Abb. 3: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose im Unterkiefer; nekrotisches Knochenareal regio 35-36. 74 Jahre alte Patientin, metastasierendes multiples Myelom als Grunderkrankung, präoperativer Zustand

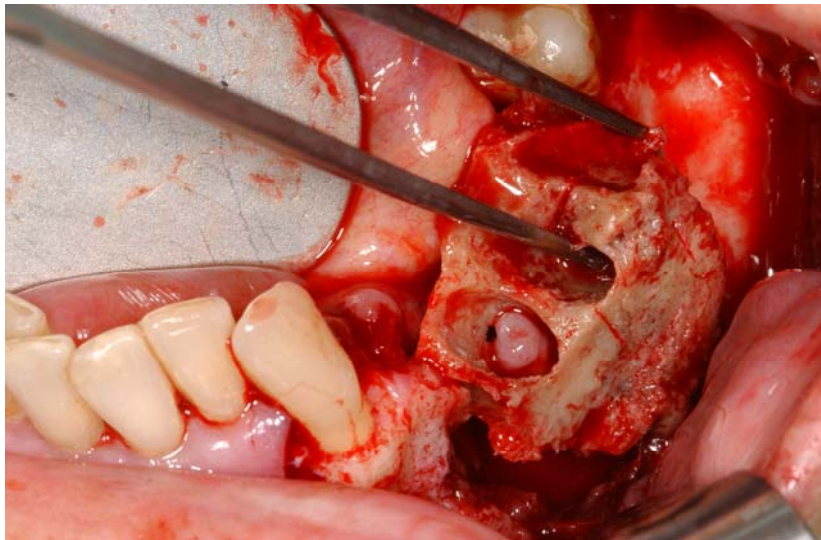


Abb. 4: gleicher Patient wie in Abb. 3. Intraoperativer Situs mit ausgeprägtem Knochensequester regio 34-36

### Bildgebung

Die radiologische Darstellung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist uncharakteristisch. Radiologische Hinweise auf eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose findet man erst bei Vorliegen einer ausgedehnten Knochenbeteiligung, somit kann der röntgenologische Befund im initialen Stadium falsch negativ ausfallen (35). Im konventionellen radiologischen Bild (Orthopantomogramm, Zahnfilm) zeigt sich die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose im fortgeschrittenen Stadium als inhomogen strukturiertes Knochenareal verschiedener Ausprägung, im anfänglichen Stadium charakteristisch auch als ‚persistierende Alveolen‘ extrahierter Zähne („persisting alveolar socket“) mit Anteilen knöcherner Sklerosierung (35;44). Auch Monate nach einer Zahnentfernung oder einem Zahnverlust bleiben die Kortikaliswände der Alveolen erhalten, ohne einerseits Zeichen einer knöchernen Durchbauung und andererseits einer durch progrediente Osteolyse fortschreitenden Destruktion zu zeigen (2;35;44).

Die bisherige bildgebende Diagnostik beschränkt sich größtenteils auf initial konventionelle Röntgenaufnahmen, zudem zeigen Computertomographien (CT) und digitale Volumentomogramme (DVT) dreidimensionale Angaben über die Ausbreitung der Läsion (45;45). Obwohl Ergebnisse radiologischer Diagnostiken stark variieren können, spielen Röntgenaufnahmen in der primären Analyse, der Beurteilung der Ausbreitung der Läsion und der Diagnose von nicht-exponierter Knochenläsionen eine wichtige Rolle (45;46). Im Gegenzug dazu liefern Computertomographien exaktere dreidimensionale Informationen über die Ausbreitung der Läsion und können zudem eine hilfreiche Unterstützung in der Planung chirurgischer Eingriffe sein, eine klare Objektivierung der Nekrosegrenzen gelingt aber auch im CT nicht. (47).



Weitere bildgebende Verfahren wie zum Beispiel die Magnetresonanztomographie (MRT), die Knochenszintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) finden seltener Anwendung und befinden sich teils in der Erprobung. Die Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit des Auffindens von Knochenmarksödemen, welches ein Frühsymptom einer Knochenischämie oder -nekrose darstellen kann. Jedoch zeigt die Magnetresonanztomographie eine hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse (47). Die Nachteile der Szintigraphie und des PET sind die schlechte Detailauflösung und die geringe Spezifität (48;49). Ein Goldstandard der Bildgebung bei bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen ist aktuell nicht definiert und bedarf weiterer Forschung (44;45;50).

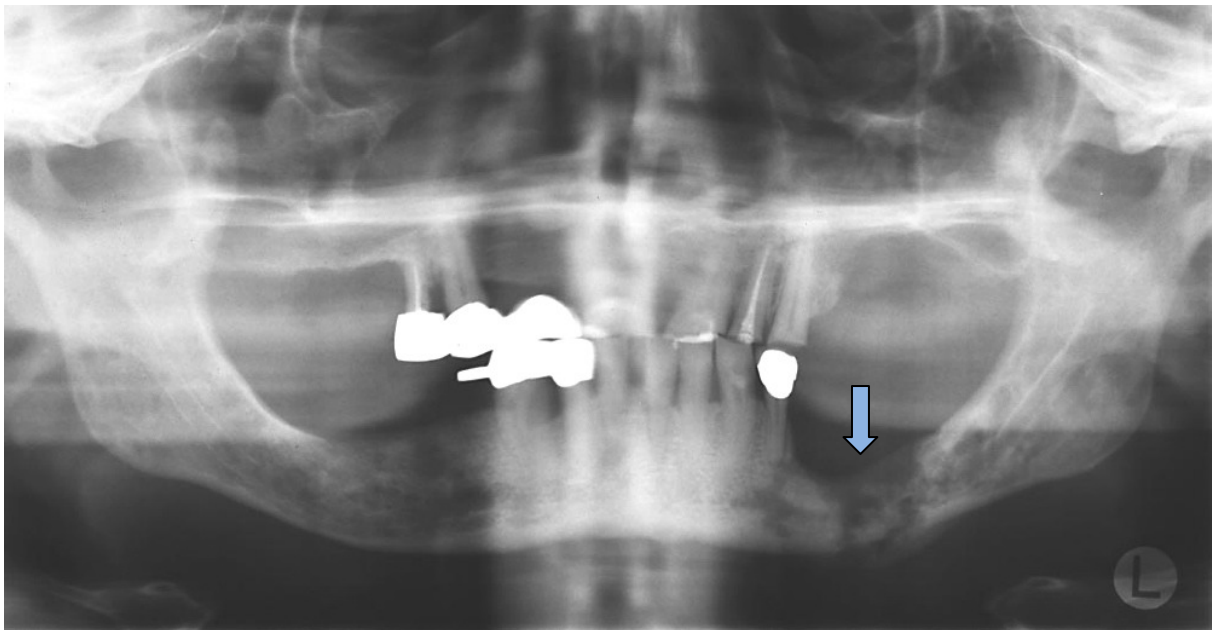


Abb: 5: Orthopantomogramm mit Transluzenzen im Sinne von inhomogen strukturiertem osyteolytischen Knochens regio 34-37. Männlicher Patient, 63 Jahre alt mit metastasierendem multiplem Myelom

### 1.2.3 Pathogenese

Die Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist bisher kaum verstanden und noch nicht endgültig geklärt (8;17;34;37). Sie ist Gegenstand aktueller Forschung und derzeit wird in der Literatur eine Reihe von Hypothesen diskutiert:

1) Bisphosphonate können im Kieferknochen akkumulieren und es kann daraus eine zu starke Unterdrückung des Knochenstoffwechsels mit einer irreversiblen Hemmung der Osteoklastentätigkeit im Kieferknochen resultieren und somit zu einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose führen (7). Durch diese Suppression des Knochen-Remodelings und Herabsetzung der Knochenumbauvorgänge, könnte es zu einer veränderten

Mineralisation und erhöhten Anzahl von Mikrofrakturen kommen (1;30). Nach einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten nimmt die Fähigkeit der Osteoklasten, alten Knochen zu resorbieren, deutlich ab. Dadurch wird indirekt eine Apoptose der Osteozyten und Osteoblasten initiiert, wobei eine azelluläre Knochenmatrix entsteht (19).

2) Zur Erklärung der Entstehung einer Kiefernekrose gehen einige Autoren auch von einer lokal gestörten Blutversorgung aus (3;34;51). Der in höheren Dosen bekannte potentielle antiangiogenetische Effekt der Bisphosphonate kann, zusätzlich zu weiterer konkometierender Antiangiogenese in der Krebstherapie zur Behandlung metastatischer Erkrankungen, die Homöostase und Blutzirkulation in der Region des Kieferknochens beeinflussen (1;2;4;8;30). Die Fähigkeit der Bisphosphonate, die Bildung neuer Kapillaren zu hemmen, scheint im gut vaskularisierten Kieferknochen besondere Bedeutung zu erlangen und schließlich in der für die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose typischen avaskulären Nekrose zu enden. Die Knochenneubildung wird hierbei jedoch nicht negativ beeinflusst (19).

3) Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen sind bis dato fast ausschließlich im Bereich des Kieferknochens beschrieben worden (52). Diesbezüglich wird auch diskutiert, ob sich Bisphosphonate im Kieferknochen in höheren Konzentrationen ansammeln als in anderen Teilen des Skeletts. Dies würde sich durch die höhere Vaskularisation und gesteigerten Knochenumbauvorgänge an Ober- und Unterkiefer bedingen, zum Beispiel durch physiologische Zahnbewegungen, Zahnverlust oder durch ständige Kaubelastungen (19). Die Präferenz der gehäuften Anlagerung von Bisphosphonaten im Kieferknochen wurde 2008 von Bauss et al. im Tierversuch bei Ratten jedoch widerlegt (53).

4) Zudem könnte eine weitere mögliche Ursache der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in der Ossifikation zu finden sein. Schädelkalotte und Kieferknochen entstehen durch desmale Ossifikation aus den Zellen der Neuralleiste, welche aus dem Neuroektoderm auswandern. Der Knochen bildet sich dabei direkt aus den undifferenzierten Mesenchymalzellen des Bindegewebes, im Gegensatz dazu zeigt sich beim Extremitätenskelett eine Entwicklung aus dem parietalen Mesoderm durch chondrale Ossifikation (1;2;19).

5) Eine weitere Hypothese zur Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose diskutiert die Ansammlung der Bisphosphonate im Kieferknochen, welche direkt toxisch auf die bedeckende Schleimhaut wirken könnten und sich somit im Wechsel mit der oralen Mikroflora gegenseitig beeinflussen (37). Die Kieferknochen sind in einigen Bereichen von sehr dünner Mukosa bedeckt. Verletzungen durch Nahrungsaufnahme, iatrogen während



chirurgischer Eingriffe oder durch Prothesendruckstellen sind leicht möglich und erlauben der oralen Mikroflora ein ungehindertes Eindringen in die nekrotischen Knochenareale (19). Zudem ist eine Kontamination auch ohne Verletzung der Weichteile, z.B. im Rahmen einer marginalen oder periapikalen dentogenen Infektion möglich. Des Weiteren behindern die vom Knochen freigesetzten Bisphosphonate die Funktion und Proliferation von Epithel- und Immunzellen des Weichgewebes (5). Die daraus resultierende erschwerte Regeneration der Schleimhaut nach kleinen Schädigungen und verzögerter Epithelialisierung des betroffenen Knochenareals könnte so auch zu einer Begünstigung von Infektionen durch die Mundflora und des dadurch herabgesetzten pH-Wertes führen, welches als weiterer möglicher Pathomechanismus angesehen werden könnte. (7;19;37;54). Die Mundhöhle stellt ständig eine Keimeintrittspforte dar, ist bakteriell besiedelt und Infektionen treten leicht in das benachbarte Knochengewebe über (1;2).

In einer Veröffentlichung von Otto et al. wurde daher erstmalig die Hypothese aufgestellt, dass lokale Veränderungen des pH-Wertes durch dentoalveoläre Infektionen oder zahnärztliche Eingriffe als mögliche Ursache für die Entstehung bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrosen in Frage kommen (19).

### 1.2.4 Risikofaktoren

Risikofaktoren, welche die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose begünstigen, werden vielfach diskutiert und sind Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschung, jedoch sind Beweise dieser Hypothesen bisher rar. Die möglichen Risikofaktoren lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen, hierzu zählen die Gruppe der Bisphosphonate, systemische Risikofaktoren und lokale Risikofaktoren.

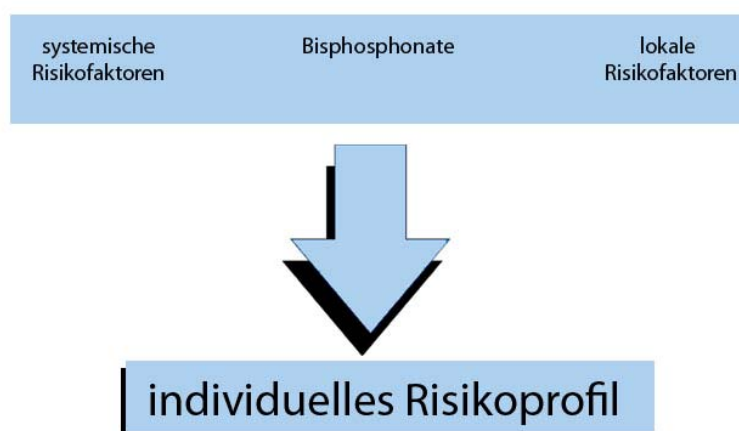


Abb. 6: Drei Gruppen der Risikofaktoren zur Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose

## Bisphosphonate

Insbesondere gelten erstens die Art des Bisphosphonates und zweitens die Dauer einer langzeitigen intravenösen Applikation stickstoffhaltiger Bisphosphonate als Risikofaktor (3;4;30;40). Somit scheint die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose unter anderem die Komplikation einer Dauer- oder Langzeittherapie mit Bisphosphonaten zu sein (3;42). Vor allem intravenös verabreichte hochpotente Bisphosphonate, wie zum Beispiel Zoledronat, Pamidronat oder eine Kombination aus beiden Präparaten, werden mit der Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in Zusammenhang gebracht (2;5;34;55). Die Bisphosphonat-Medikation selbst, die Applikationsform (intravenös vs. oral) und die Gesamtdosis scheinen somit mit einem unterschiedlich hohen Risiko bei der Entstehung einer Kiefernekrose assoziiert zu sein.

## Systemische Risikofaktoren

Ein wesentlicher Risikofaktor ist möglicherweise die Grunderkrankung selbst, da besonders Patienten mit maligner Grunderkrankung für die Entstehung einer Kiefernekrose prädisponiert sind. Patienten mit multiplem Myelom, Mamma- oder Prostatakarzinomen sind hierbei am häufigsten betroffen (4;37;38). Als weitere Risikofaktoren gelten die Komedikation mit Kortikosteroiden und eine stattgehabte Radiatio beziehungsweise Chemotherapie (51;55;56). Kofaktoren wie das Alter der Patienten und Stoffwechselkrankheiten wie ein Diabetes mellitus oder Osteoporose als Begleiterkrankung werden auch als Risikofaktoren diskutiert (33;34;56-58). Zudem stellt sich auch die Frage, ob eine potentiell antiangiogenetische Wirkung von beispielsweise Thalidomid zur Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose beitragen kann (34;59). Die Datenlage für eine diesbezüglich abschließende Bewertung ist bisher jedoch nicht ausreichend.

## Lokale Risikofaktoren

Als mögliche lokale Risikofaktoren werden eine schlechte Mundhygiene, parodontale Probleme und Tabakkonsum angesehen (3;5;37;40;51;54;57). Das Auftreten einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer ist somit oft mit Zahnerkrankungen und zahnärztlichen beziehungsweise dentalchirurgischen invasiven Eingriffen assoziiert. Zu den auslösenden dentalen oder oralen Ereignissen zählen zum Beispiel Zahnextraktionen, manifeste Parodontitiden, parodontalchirurgische Eingriffe, endodontische Behandlungen, Prothesendruckstellen und Implantationen (1;4;5;30;40;54;56;60;61). Es wurden jedoch auch Patienten beschrieben, bei denen ein solches auslösendes Ereignis nicht stattgefunden hat (62).

Zusammenfassend gibt es derzeit keine Klarheit, ob und in welchem Ausmaß die genannten Risikofaktoren bei der multifaktoriellen Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose eine Rolle spielen. Die Einteilung der drei Komponenten der Risikofaktoren in ein individuelles Risikoprofil erscheint zur adäquaten Behandlung eines Patienten als sinnvoll. Das beschriebene Krankheitsbild und dessen Risikofaktoren bedürfen jedoch nach wie vor einer intensiveren wissenschaftlichen Erforschung.

### **1.2.5 Epidemiologie und Therapieansätze zur Behandlung bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrosen**

Das Auftreten einer Osteonekrose unter Bisphosphonat-Therapie variiert erheblich in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Die Mehrzahl der Fälle ist bei Patienten mit maligner Grunderkrankung und intravenöser Bisphosphonatgabe beschrieben worden. In geringerer Häufigkeit wurden Fälle von Patienten beschrieben, welche auf Grund einer Osteoporose oder rheumatoiden Arthritis orale Bisphosphonate erhalten haben (5;8;56). Die tatsächliche Häufigkeit der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose bei Osteoporosepatienten kann aktuell bisher jedoch nur geschätzt werden (16;63). Von etwa 45 Millionen Osteoporosepatienten mit oraler Bisphosphonat-Therapie wurden im Jahre 2006 insgesamt nur etwas über 300 Fälle einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose beschrieben (Prävalenz bei Osteoporose und oraler Bisphosphonatgabe 0,1%) (5;55;63;96).

Im weitaus größeren Teil der publizierten Fälle trat eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose jedoch vor allem bei Patienten mit maligner Grunderkrankung auf, welche über einen längeren Zeitraum intravenös mit Bisphosphonaten behandelt wurden (3;7;8;39). Von Patienten mit Plasmozytomen oder Mammakarzinomen, welche intravenös Bisphosphonate, vor allem Zoledronat und Pamidronat, erhalten haben, weiß man heute, dass bei entsprechend langer Applikations- und Nachbeobachtungszeit in über 10% der Fälle bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen auftreten (Prävalenz bei Plasmozytomen 11-28%, bei Mammakarzinomen 11%, bei Erkrankungen an Prostatakarzinomen wurde eine Prävalenz von 19% angegeben) (3;4;8;30;64) Die Wahrscheinlichkeit der Kiefernekrose scheint umso höher, je länger eine Therapie andauert und je höher die kumulative Dosis ist (8;64).

Wegen bisher mangelnder Kenntnisse über das Krankheitsbild der Kiefernekrose reicht das Therapiespektrum von konservativen Maßnahmen wie Spülungen des freiliegenden Knochens oder Debridieren und Glättung scharfer Knochenkanten kombiniert mit antibiotischen Therapien bis hin zu chirurgischen Maßnahmen mit großflächigen Resektionen der betroffenen Areale, Sequestrotomien und plastischen Deckungen (3;4;15;30).

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons empfiehlt nach Stadieneinteilung (siehe Tabelle 3, Kapitel 2.1, Seite 20) je nach Ausprägung des Krankheitsbildes sowohl eine konservative als auch operative Therapie (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Empfohlenes Therapieschema einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) von 2009

<b>Empfohlenes stadienabhängiges Therapieschema der AAOMS</b>	
Stadium 0	Konservative Therapie
Stadium 1	Konservative Therapie
Stadium 2	Operative Therapie
Stadium 3	Operative Therapie

Bei chirurgischer Abtragung des nekrotischen Knochens werden in Kombination zu antibiotischer Infektionsprophylaxe auch der Therapie mit einem low-level-Laser (Er:YAG, Nd:YAG) positive Effekte zugeschrieben (65;66). Ein weiterer Therapieansatz wurde von Pautke et al. im Jahre 2009 mit der fluoreszenzgesteuerten Osteonekroseabtragung publiziert. Dem Patienten wird dabei zehn Tage lang präoperativ das Antibiotikum Doxycyclin verabreicht, welches durch dessen Fluoreszenzeigenschaften intraoperativ die Objektivierung der Nekrosegrenzen und eine visuell gesteuerte Abtragung nekrotischer Knochenareale ermöglicht (67;68).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bisher kein allgemeingültiger Therapiestandard vorhanden ist, jedoch sind die Erfolgsaussichten bei Therapie einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose nach operativem Vorgehen besser als bei rein konservativer Therapie (69).

Zum heutigen Zeitpunkt existieren verschiedene Erklärungsansätze zur Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose, viele potentielle Risikofaktoren werden diskutiert und die klinische Präsentation des Krankheitsbildes variiert stark. Ziel dieser Arbeit war es, einen Beitrag zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes zu leisten. Insbesondere die möglichen Risikofaktoren, die eine Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose beeinflussen könnten, und die klinische Präsentation des Krankheitsbildes standen im Fokus dieser Arbeit.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientengut und Einschlusskriterien

Die Daten der vorliegenden Studie gehen auf die Ergebnisse einer Patientenuntersuchung, Fragebogenauswertung und Aktenauswertung im Zeitraum von Januar 2003 bis September 2009 zurück. Aus dem Krankengut der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität zu München wurden 126 Patienten erfasst, welche zur Therapie einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in diesem Zeitraum in ambulanter oder stationärer Behandlung im Hause vorstellig waren.

Einschlusskriterium für die Studie war das Vorliegen einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, bei welcher eine Therapie mit Bisphosphonaten mittels intravenöser und/oder oraler Applikation bereits eingeleitet war.

Die Diagnosestellung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose sowie deren Stadieneinteilung wurde auf Grundlage der Definition des Krankheitsbildes durch die Stellungnahme der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) aus dem Jahre 2007 (31) mit Aktualisierung von 2009 gestellt (32).

Ein Patient wurde in die Studie eingeschlossen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- freiliegender Knochen im maxillo-fazialen Bereich im Ober- oder Unterkiefer, keine Abheilung der Läsion über einen Zeitraum von acht oder mehr Wochen
- stattgehabte und/oder andauernde Therapie mit Bisphosphonaten
- keine lokale Bestrahlungsanamnese im oralen Bereich

Das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose musste hierbei eindeutig als solches in den Patientenakten der Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München diagnostiziert sein.

Die Einteilung der Schweregrade einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose in die Stadien 0 bis 3 (nach Stellungnahme der AAOMS 2009) wurde mit Hilfe von Daten aus den Patientenakten, Auswertung radiologischer Aufnahmen und Fotodokumentationen durchgeführt.

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Schweregrade einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in Anlehnung an die Stellungnahme der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) von 2009:

<b>Stadieneinteilung</b>	
Stadium 0	unspezifische klinische Befunde und Symptome keine Knochennekrose
Stadium 1	Knochennekrose Keine Infektion
Stadium 2	Knochennekrose Schmerzen Perifokale Entzündung mit oder ohne Pus
Stadium 3	Knochennekrose (größer als Alveolarfortsatz), ggf. mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pathologischer Fraktur</li> <li>• extraoraler Fistel</li> <li>• Mund-Antrum-Verbindung</li> </ul> Schmerzen Perifokale Entzündung

## 2.2 Datenerhebung

Jeder Patient, welcher die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllte, wurde vor Datenerhebung persönlich und mit Hilfe eines Datenschutz- und Aufklärungsbogens über Absicht und Vorgehensweise der Studie aufgeklärt. Zudem wurde jeder Patient mit einer laufenden, nur einmal vergebenen Identifikationsnummer (1-126) versehen und die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte nach Anonymisierung. Eine Genehmigung durch die Ethikkommission unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki lag vor.

Die Parameter und Patientendaten wurden mittels Auswertung von Fragebögen, Patientenakten, Operationsberichten und bildgebender Verfahren erhoben. Eine Übersicht der erfassten Parameter gibt Tabelle 4.

Tabelle 4: Erfasste Parameter und Patientendaten der Datensammlung

<b>Grunddaten</b>	<b>Risikofaktoren</b>	<b>Klinische Präsentation</b>
Geschlecht des Patienten	Chemotherapie	Einteilung der Schweregrade
Grunderkrankung	Radiatio	Freiliegender Knochen
Überlebensrate	Metastasen	Schmerzen
Bisphosphonat-Medikation	Nikotinabusus	Wundheilungsstörungen
Lokalisation der Nekrose	Alter des Patienten	Schwellungen
	Therapie mit Bisphosphonaten	Entzündungen
	<b>Nebenerkrankungen</b>	Fistelbildungen
	Diabetes mellitus	Pathologische Frakturen
	Osteoporose	Sensibilitätsstörungen
	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises	Kieferhöhlenbeteiligungen
	Erkrankungen des Skelettsystems	
	Erkrankungen des Gefäßsystems	
	<b>Komedikationen</b>	
	Therapie mit Kortikosteroiden	
	Therapie mit Thalidomid	
	Therapie mit Eibenpräparaten	

Pro Patient wurden fünf Fragebögen in Umlauf gebracht. Pro Patient wurde

- der Patient selbst,
- dessen Hausarzt,
- Onkologe,
- Hauszahnarzt und
- Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg

darum gebeten, den jeweiligen Fragebogen bezüglich der aufgetretenen Osteonekrose auszufüllen. Alle Fragebögen wurden so gestaltet, dass die Fragen sowohl ankreuzbar entsprechend dem „multiple-choice System“, als auch mittels Texteintragungen zu beantworten waren (Fragebögen siehe Anhang Seite 81-93).

Nach Erfassung der Fragebögen erfolgten zur Vervollständigung fehlender Informationen das Aktenstudium, die Auswertung radiologischer Bilder und gegebenenfalls bei fehlenden Informationen eine weitere Kontaktaufnahme zu Patienten, behandelnden Ärzten und Zahnärzten.

Fehlende Informationen wurden darüber hinaus aus den stationären und/oder ambulanten Patientenakten, Arztbriefen, Röntgenbildern und Operationsberichten entnommen.

Alle radiologischen Untersuchungen (Orthopantomogramme, Zahnfilme, Nasennebenhöhlenaufnahmen, Knochenszintigraphien, Computertomographien) wurden neben allgemein pathologischen Veränderungen besonders hinsichtlich der Auffälligkeiten für bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen befundet. Zu diesen Kriterien zählten:

- Sklerosierung des Kieferknochens
- Persistierende Alveolen
- Osteolysen des Kieferknochens
- Sequester
- Lokalisation der Osteonekrose

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm „Excel 2007“ von Microsoft® erfasst.

Erfasste Parameter (siehe auch Tabelle 4):

Neben dem Geschlecht des Patienten und der Überlebensrate während des Studienverlaufs wurde auch die Grunderkrankung, die zur Indikation der Bisphosphonat-Therapie führte, festgehalten. Um den Verlauf von zeitlichen Intervallen zu eruieren wurde hierbei auch das Datum der Erstdiagnose der Grunderkrankung festgehalten.

Ebenfalls dokumentiert wurde das verabreichte Bisphosphonat (Zoledronat, Pamidronat, Ibandronat und weitere Kombinationen aus diesen Präparaten). Bei einigen Patienten erfolgte im Therapieverlauf ein Wechsel des verabreichten Bisphosphonates, so dass in zeitlich unterschiedlicher Abfolge mehrere Präparate verabreicht wurden. Aufgrund der hohen Anwendungsrate und der in der Literatur beschriebenen starken pharmakologischen Potenz wurde Zoledronat eine Sonderstellung beigemessen. So erfolgte die Einteilung der verabreichten Bisphosphonate zum Teil nach dem Aspekt, ob Zoledronat Bestandteil der Medikation war. Die Applikationsdauer eines Bisphosphonates wurde unter Berücksichtigung eventueller Therapiepausen definiert als der Zeitraum von der ersten bis zur letzten Bisphosphonat-Applikation. Die Bisphosphonat-bezogene Datenerfassung beinhaltete die Punkte: Typ des Bisphosphonates, Applikationsform und Therapiedauer.

Auf die exakte Lokalisation der Kiefernekrose wurde in dieser Studie besonders Wert gelegt. Hierbei wurden die Angaben der Lokalisationen aus den Fragebögen mit den Angaben in den Patientenakten, auf Röntgenbildern und Fotografien verglichen und dokumentiert. Standardmäßig wurden die betroffenen Regionen nach dem internationalen Zahnschema der



Fédération Dentaire Internationale (FDI) von 1970 nummeriert. Es wurde zusätzlich zwischen einer Lokalisation im Unter- und/oder Oberkiefer unterschieden.

Als mögliche Risikofaktoren zur Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose wurde im Bereich der Nebenerkrankungen erörtert, ob der Patient an einem Diabetes mellitus, an einer Osteoporose oder an weiteren Erkrankungen des Skelettsystems, des rheumatischen Formenkreises oder des Gefäßsystems erkrankt war. Einschlusskriterium der Osteoporose war zwingend, dass das Krankheitsbild als Nebenerkrankung zur primären malignen Grunderkrankung aufgetreten sein musste. Eine Osteoporose als Grunderkrankung wurde in diesem Fall nicht nochmals als Nebenerkrankung erfasst.

Zudem wurde eruiert, ob mit weiteren Komedikationen, namentlich eine Therapie mit Kortikosteroiden, Thalidomid oder Eibenpräparaten, therapiert wurde.

Bei stattgehabter Strahlentherapie (Radiatio) wurde zwischen einer Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich und an anderen Körperstellen differenziert. Traten bei maligner Grunderkrankung Metastasen auf, wurde zwischen Knochenmetastasen und Metastasen in anderen Geweben unterschieden.

Genaue Angaben zum Nikotinkonsum konnten nur von den Patienten selbst in Erfahrung gebracht werden. Hierbei wurde außerdem untersucht, ob der Patient das Rauchen sistiert hat oder nach wie vor raucht.

Eine weitere Gruppe erfasster Parameter waren die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose. Neben der in Kapitel 2.1 beschriebenen Einteilung in Schweregrade wurde untersucht, ob die Patienten folgende mit der Osteonekrose assoziierten Auffälligkeiten zeigten: Anzeichen freiliegenden Knochens, Vorhandensein von Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Schwellungen, Entzündungen, pathologische Frakturen, Fistelgänge, Sensibilitätsstörungen und Kieferhöhlenbeteiligungen. Bei der Untersuchung einer Kieferhöhlenbeteiligung wurde zwischen sinusitischen Beschwerden und Mund-Antrum-Verbindungen (MAV) unterschieden.

### Statistische Datenanalyse

Zur Auswertung der Daten wurde das Softwarepaket SPSS für Microsoft Windows Version 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) herangezogen.

Die deskriptive Beurteilung der Daten erfolgte zunächst durch Berechnung von absoluten und relativen Häufigkeiten über die gesamte Patientenpopulation, sowie im Vergleich einzelner Subgruppen. Dargestellt wurden die Ergebnisse in numerischer und graphischer Form. Eine weitere Erfassung der Datenstruktur konnte durch die Berechnung von Medianen, Minima,

Maxima, sowie den Mittelwerten mit den dazugehörigen Standardabweichungen bewerkstelligt werden.

Ferner erfolgte eine Untersuchung möglicher signifikanter Gruppenunterschiede verschiedener Variablen. Insgesamt konnte bei diesen das Vorliegen einer Normalverteilung widerlegt werden (Prüfung jeweils mittels QQ-Plot und Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest). Aus diesem Grunde kam zur Analyse möglicher Unterschiede zweier Subgruppen der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz.

Im Bereich kategorialer Daten unter Vorliegen von mehr als zwei Kategorien ordinaler Skalierung wurde durch den Einsatz eines multinomialen Logitmodells die Beeinflussung durch metrische Variablen gemessen. Hierbei wird eine Kategorie als Referenzkategorie festgelegt. Die Analyse misst die Unterschiede zwischen jeder anderen Kategorie im Vergleich zur Referenzkategorie. Dadurch wird ersichtlich, ob das Eintreten einer bestimmten Kategorie von der entsprechenden Einflussgröße abhängt.

Als Signifikanzgrenze wurde ein Niveau von 5% gewählt. Folglich wird bei einem p-Wert  $<0,05$  das Ergebnis als statistisch signifikant eingestuft.

#### Literaturrecherche:

Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe der Internetdatenbank „PubMed“ des National Center for Biotechnology und der U.S. National Library of Medicine (URL: <http://www.pubmed.com>) unter der Eingabe der Suchbegriffe: „ONJ“, „osteonecrosis of the jaw“, „bisphosphonates jaw“, „risk factors ONJ“ und „clinical presentation ONJ“ und weiteren Kombinationen aus diesen Suchbegriffen. Außerdem wurden anhand der Literaturverzeichnisse der entsprechenden Veröffentlichungen weitere relevante Artikel gefunden und analysiert.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 126 Patienten aus dem Patientengut der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie. Von diesen 126 Patienten wurden wiederum 66 Patienten in die detailliertere Auswertung weiterer Risikofaktoren und klinischer Präsentationen aufgenommen. Die Ergebnisse der Auswertung

- der Grunddaten (n=126) werden im Kapitel 3.1 dargestellt,
- alle weiteren Ergebnisse der detaillierteren Auswertung (n=66) zeigen die Kapitel 3.2, 3.3 und 3.4.

#### Statistische Überlegungen und Schwierigkeiten

Während der Datenerhebung und im Vorfeld der Auswertung gesammelter Patientendaten wurden Überlegungen zu den technischen Vorgehensweisen der statistischen Datenanalyse angestellt.

Auf Grund des gewählten Studiendesigns waren die statistische Aufbereitung und Analyse der Patientendaten unproblematisch. Oft zeigten sich jedoch Schwierigkeiten in der Vervollständigung des Datensatzes bei fehlenden Angaben in der Patientenbefragung und in der medizinischen Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Patienten mit bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose zeigten häufig eine Vielzahl von zusätzlichen Parametern in der medizinischen Anamnese und befanden sich teils in fortgeschrittenen Stadien maligner Erkrankungen. Somit gestaltete sich die vollständige Erhebung von Daten bei nicht mehr in mund-, kiefer- und gesichtschirurgischer Behandlung befindlichen Patienten oder bei verstorbenen Patienten als schwierig. Trotz des Versuchs des schriftlichen, telefonischen oder persönlichen Kontakts der Patienten und deren behandelnden Ärzte, konnte eine Vervollständigung aller Parameter im Detail nicht immer durchgeführt werden, so dass eine Zusammenfassung bestimmter Ergebnisse in Gruppen mit reduzierter Informationstiefe von Nöten war, um die statistische Auswertung gewährleisten zu können. Insgesamt konnten auf Grund des gewählten Studiendesigns ohne Vergleichspopulation die meisten Resultate als relative Prozentgrößen sowohl tabellarisch als auch graphisch dargestellt werden. Um zu zeigen welchen Umfang die Populationen hinter den prozentualen Ergebnissen besitzen, wurden zusätzlich auch stets die absoluten Häufigkeiten der Gesamtpopulation oder einzelner Subgruppen berechnet und ausgewertet. Die statistische Datenanalyse erfolgte nach dem in Kapitel 2.2 beschriebenen Procedere.

### 3.1 Grunddaten

Zu den erhobenen Grunddaten (n=126) zählen das Geschlecht und Alter der Patienten, die Grunderkrankung, die eingenommenen Bisphosphonate und die Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

#### 3.1.1 Geschlecht

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 92 Frauen und 34 Männer. Daraus ergab sich eine prozentuale Verteilung von 73,0% weiblicher und 27,0% männlicher Patienten.

Die weitere Betrachtung der Verteilung der Geschlechter in Bezug auf die Grunderkrankungen der Patienten zeigt 57 Patientinnen mit Mammakarzinom (Mamma-CA) und 13 Männer mit Prostatakarzinom (Prostata-CA). 9 Frauen hatten Osteoporose als Grunderkrankung. An einem Plasmozytom waren 16 Männer und 21 Frauen erkrankt (siehe Tabelle 5).

In der Gruppe „Sonstige“ waren Patienten mit Darmkarzinom, einer systemischen Mastozytose, Morbus Waldenström, einem Hypopharynxkarzinom und einem Larynxkarzinom mit einer Geschlechterverteilung von 50% männlich (n=5) zu 50% weiblich (n=5) zu finden.

Tabelle 5: Geschlechterverteilung in Bezug auf die Grunderkrankungen der Patienten.

Kreuztabelle Grunderkrankung vs. Geschlecht				
		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
Grunderkrankung	Mammakarzinom	0	57	57
	Plasmozytom	16	21	37
	Prostatakarzinom	13	0	13
	Sonstige	5	5	10
	Osteoporose	0	9	9
	Gesamt	34	92	126

### 3.1.2 Grunderkrankung

Im Folgenden wurden die Grunderkrankungen der Patienten näher untersucht.

Der Großteil der Patienten (n=117; 92,9%) litt an einer malignen Grunderkrankung:

- Mammakarzinom (Mamma-CA): n=57 (45,2%),
- Plasmozytom: n=37 (29,4%),
- Prostatakarzinom (Prostata-CA): n=13 (10,3%) und
- sonstige maligne Erkrankungen: n=10 (7,9%) (diese Gruppe wird im Folgenden zur statistischen Auswertung in der Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst).

Zur Gruppe nicht-maligner Grunderkrankungen zählten 9 Patienten (7,1%), welche an einer Osteoporose litten.

In der Gruppe „Sonstige“ traten je einmal auf: Darmkarzinom, systemische Mastozytose, Morbus Waldenström, Hypopharynxkarzinom und ein Larynxkarzinom. Zusätzlich beinhaltet die Gruppe „Sonstige“ fünf Tumorkombinationen (2x Mammakarzinom + Prostatakarzinom, Mammakarzinom + Nierenkarzinom, Mammakarzinom + Darmkarzinom, Plasmozytom + Prostatakarzinom).

Eine graphische Darstellung der Häufigkeit der verschiedenen Grunderkrankungen findet sich in Abbildung 7.

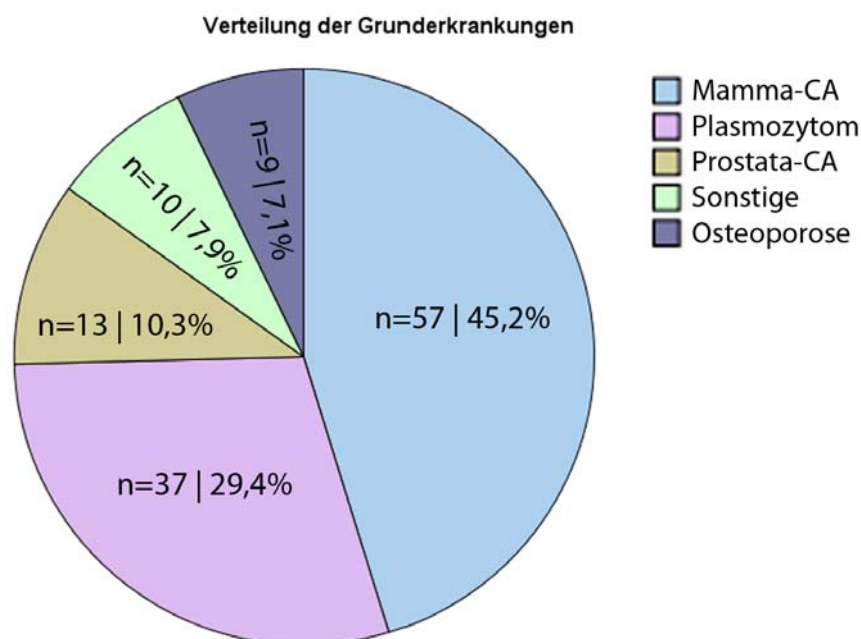


Abb. 7: Verteilung der Grunderkrankungen des Patientenkollektivs (n=126)

Während des Untersuchungszeitraumes von Januar 2003 bis September 2009 verstarben 35 von 126 Patienten an den Folgen ihrer Grunderkrankung, was einem prozentualen Anteil von 27,8% entspricht.

### 3.1.3 Bisphosphonate

Aus osteoporotisch- und tumortherapeutischer Indikation erhielten die Patienten verschiedene Bisphosphonatderivate. Das am häufigsten verabreichte Bisphosphonatpräparat in Einzelmedikation war Zoledronat (47,6%), gefolgt von Pamidronat (15,1%) und Ibandronat (7,1%). Eine Übersicht der applizierten Bisphosphonatpräparate zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht über applizierte Bisphosphonatpräparate (n=126)

Stickstoffhaltige Bisphosphonate		
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Zoledronat	60	47,6
Pamidronat	19	15,1
Ibandronat	9	7,1
Zoledronat + weitere(s) Präparate(e)	31	24,6
andere(s) BP (Kombinationen)	7	5,6
Gesamt	126	100,0

Es lagen sowohl Medikationen mit nur einem Präparat als auch Kombinationen verschiedener Bisphosphonate vor, bei denen zeitlich versetzt bis zu vier der genannten Präparate verabreicht wurden.

Zoledronat war bei einem Großteil der Kombinationen als eines der verwendeten Präparate vertreten. Wegen dieser Häufung wurden Kombinationen mit Zoledronat in der Gruppe „Zoledronat + weitere(s) Präparat(e)“ zusammengefasst. Zoledronat in Kombination mit einem oder mehreren anderen Bisphosphonat-Präparaten wurden von 31 Patienten (24,6%) eingenommen:

- 11x Zoledronat + Pamidronat,
- 9x Zoledronat + Ibandronat,
- 4x Zoledronat + Clodronat,
- 4x Zoledronat + Ibandronat + Pamidronat,
- 2x Zoledronat + Ibandronat + Pamidronat + Clodronat,
- 1x Zoledronat + Pamidronat + Clodronat.

In der Gruppe „andere(s) Bisphosphonat (Kombinationen)“ (5,6%) wurden weitere Bisphosphonate und Kombinationen mit geringerem Vorkommen zusammengefasst:

- 2x Risedronat
- 2x Alendronat
- 2x Ibandronat + Pamidronat
- 1x Risedronat + Etidronat

Die große Mehrheit der 117 Patienten mit maligner Grunderkrankung wurde mit den jeweiligen Standarddosierungen der entsprechenden Präparate therapiert. Diese beträgt für Zoledronat 4 Milligramm intravenös mit einer vierwöchentlichen Frequenz, für Pamidronat 60 Milligramm intravenös vierwöchentlich und für Ibandronat 6 Milligramm intravenös vierwöchentlich.

4 Patienten entwickelten infolge einer oralen Bisphosphonattherapie von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten bei Osteoporose als Grunderkrankung eine bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (Risedronat: n=2; Alendronat: n=2).

Eine graphische Übersicht der beobachteten Bisphosphonatpräparate und der aufgetretenen Häufigkeiten wird in Abbildung 8 dargestellt.

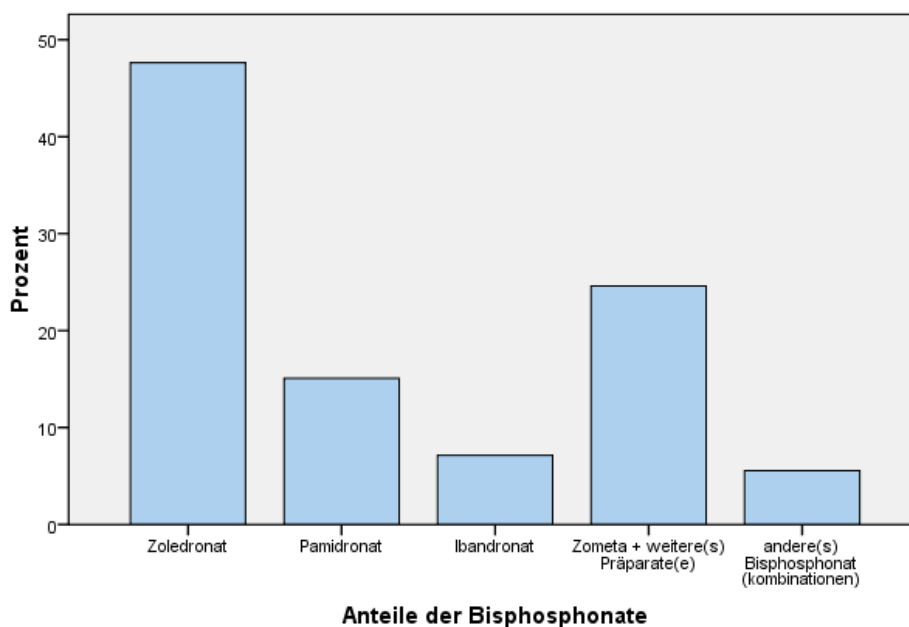


Abb. 8: Graphische Darstellung der applizierten, stickstoffhaltigen Bisphosphonatpräparate

### 3.1.4 Lokalisation

In der vorliegenden Studie wurde bei der Mehrheit der Patienten (n=89; 70,6%) die Kiefernekrose ausschließlich im Unterkiefer (UK) beobachtet. Der Oberkiefer (OK) war nur bei 23 Patienten (18,3%) allein betroffen. Osteonekrosen sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer konnten bei 14 Patienten (11,1%) festgestellt werden (siehe Abbildung 9).

Bei der Untersuchung der betroffenen Seiten war die Osteonekrose auf der rechten Kieferhälfte bei 44 Patienten (34,9%) und auf der linken Kieferhälfte bei 53 Patienten (42,1%) lokalisiert. Nekrosen auf beiden Seiten der Kiefer zeigten sich bei 29 Patienten (23,0%). Die statistische Analyse ergab sowohl bei der Untersuchung der betroffenen Kiefer als auch bei der Untersuchung der betroffenen Körperhälften keine Signifikanz.

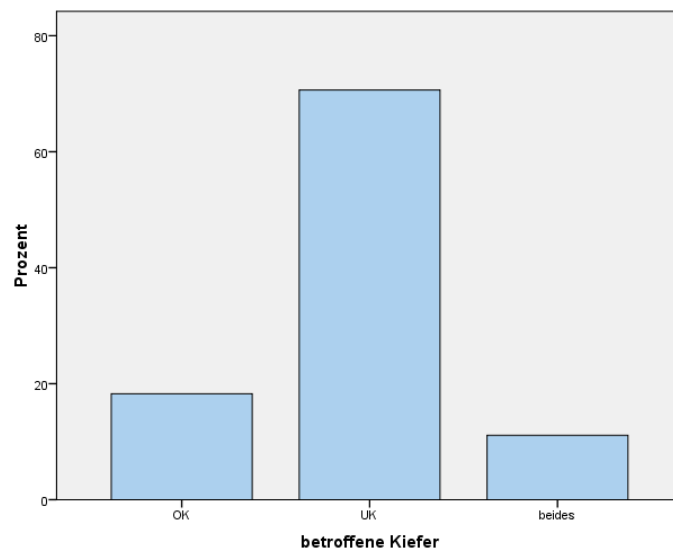


Abb. 9: Graphische Auswertung der Häufigkeiten des Auftretens einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose im Oberkiefer (OK) und Unterkiefer (UK)

Eine detaillierte Aufstellung der betroffenen Regionen zeigt Abbildung 10. Jeder Quadrant 1 bis 4 wurde in die jeweiligen Regionen von Zahn 1 bis 8 aufgeteilt und entsprechend dem Zahnschema der Fédération Dentaire Internationale (FDI) graphisch dargestellt.

Es zeigt sich eine charakteristische Verteilung der Lokalisationen bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrosen zwischen Ober- und Unterkiefer sowie innerhalb des Ober- und Unterkiefers.



Der Unterkiefer ist in dieser Untersuchung häufiger betroffen als der Oberkiefer. Die größte Häufigkeit osteonekrotischer Läsionen fällt daher im Bereich der Molaren symmetrisch beidseits im Unterkiefer auf. Auch im Oberkiefer zeigt sich im Molarenbereich die größte Häufigkeit. Sowohl im Unter- als auch im Oberkiefer ist der Frontzahnbereich (Schneide- und Eckzahnregion) deutlich seltener von einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose betroffen als der Seitenzahnbereich.

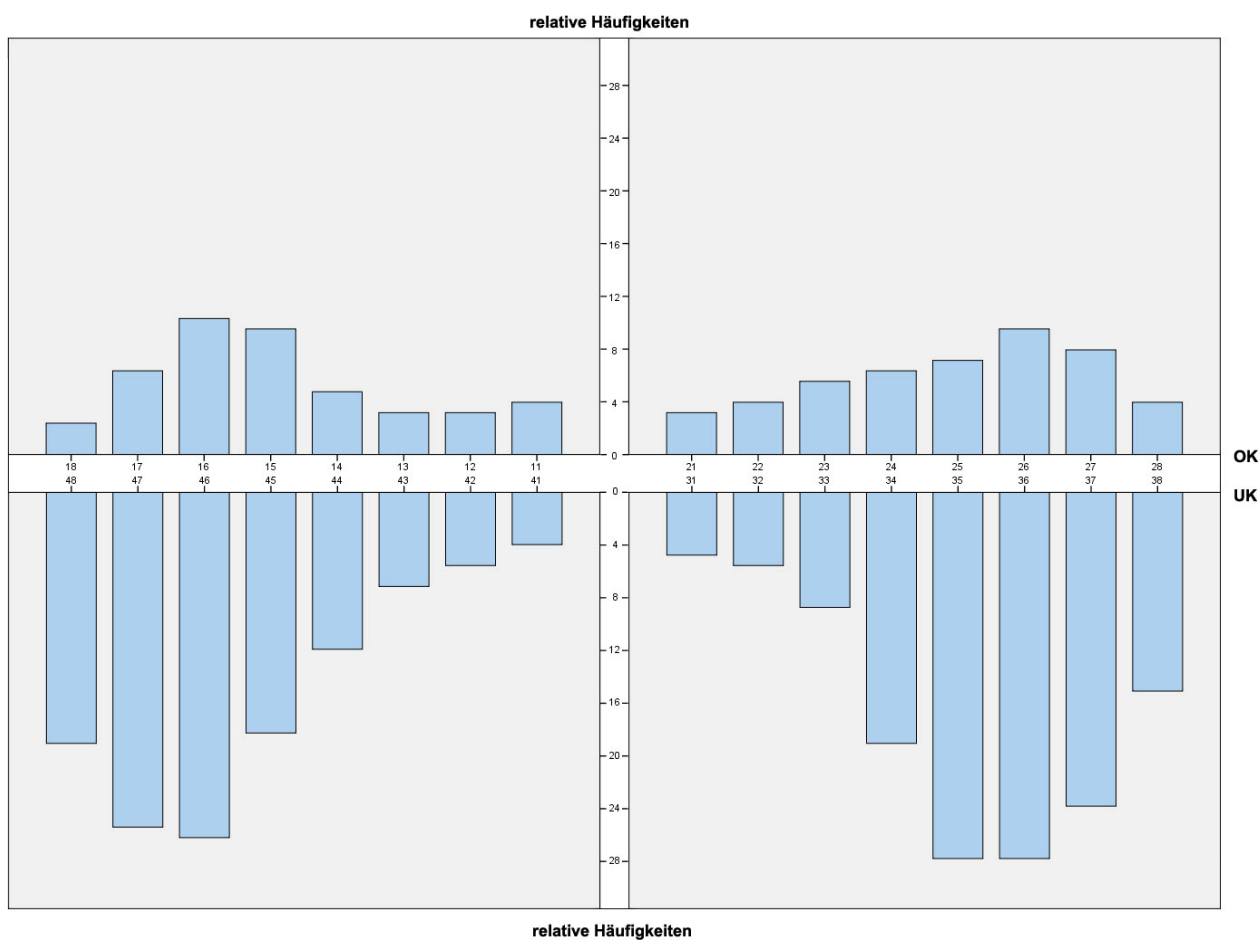


Abb. 10: Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen im Gesamtpatientengut. Prozentuale Verteilung in den verschiedenen Kieferbereichen, dargestellt entsprechend dem Zahnschema der FDI (OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer)

## **3.2 Systemische und weitere Risikofaktoren**

Alle folgenden Ergebnisse beziehen sich auf den vollständig auswertbaren Patientenstamm von n=66/126 (siehe Einleitung zu Kapitel 3, Seite 25). Zusätzlich zu den bisherigen Ergebnissen in Kapitel 3.1 konnten im vollständig auswertbaren Patientenstamm (Kapitel 3.2 bis 3.4) Daten über Nebenerkrankungen, Komedikationen, Chemotherapie, Radiatio, Metastasen, Rauchgewohnheiten, Altersverteilung, Anwendung der Bisphosphonate und die klinische Präsentation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose erhoben werden.

Von den 66 Patienten des vollständig auswertbaren Kollektivs litten 62 Patienten an einer malignen Grunderkrankung und vier Patienten an einer Osteoporose. Zunächst wurde untersucht, ob die Patienten weitere mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung einer Nekrose aufwiesen.

### **3.2.1 Nebenerkrankungen**

#### **Diabetes mellitus**

Sieben Patienten (10,6%) waren an einem Diabetes mellitus erkrankt. Hierbei hatte ein Patient einen Diabetes mellitus vom Typ 1 und sechs Patienten hatten einen Diabetes mellitus vom Typ 2. Alle sieben Patienten mit Diabetes mellitus erhielten ihre Bisphosphonattherapie aufgrund einer malignen Grunderkrankung.

#### **Osteoporose**

19 Patienten (30,6%) zeigten eine sekundäre Osteoporose als Nebenerkrankung.

Nicht berücksichtigt wurden bei dieser Auswertung die vier Patienten bei denen eine Osteoporose als primäre Grunderkrankung diagnostiziert wurde und es in Folge dessen zur Bisphosphonatapplikation kam. Diese vier Patienten hatten keine maligne Grunderkrankung, so dass Bisphosphonate nur ausschließlich aufgrund der primären Osteoporose appliziert wurden. Folglich wurden zur Untersuchung der sekundären Osteoporose als Nebenerkrankung 62 Patienten (n=62/66) in die Auswertung einbezogen.

## **Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises**

Bei sechs Patienten (9,1%) lag eine Erkrankung des rheumatischen Formenkreises vor. Davon hatten vier Patienten eine rheumatoide Arthritis, ein Patient litt an Weichteilrheumatismus und ein weiterer Patient an einer Polymyalgia rheumatica.

Die medikamentöse Therapie dieser Patienten unterschied sich vom Gesamtkollektiv und ist in Kapitel 3.2.2 detailliert aufgeführt.

## **Sonstige Erkrankungen des Skelettsystems**

Sonstige Erkrankungen des Skelettsystems traten bei 14 Patienten (21,2%) auf. Bei dieser Untersuchung wurden nur Erkrankungen des Skelettsystems mit einbezogen, welche nicht primär mit einer Osteoporose assoziiert waren. Außerdem wurden skelettale Veränderungen infolge von Tumoren und Metastasen nicht berücksichtigt.

Hierbei dominierten degenerative Erkrankungen der Gelenke (n=9; 13,6%): es litten n=1 jeweils an einem chronisch degenerativen Lendenwirbelsäulensyndrom, mehrfachen Wirbelsäulenkompressionsfrakturen, an einer Hüftkopfnekrose, Osteolysen mit degenerativen Schulterveränderungen und weitere n=5 an einer nicht weiter definierbaren degenerativen Skelettveränderungen. Daneben wurden arthrotische Gelenkerkrankungen beschrieben (n=5): dabei litten drei Patienten an einer Coxarthrose und weitere zwei Patienten jeweils an einer Polyarthrose mit Skoliose und einer Hand- und Fußgelenksarthrose.

## **Erkrankungen des Gefäßsystems**

Eine Erkrankung des Gefäßsystems zeigte sich bei 10 Patienten (15,2%). Hierbei wurden vor allem arteriosklerotische Veränderungen zentraler und peripherer Gefäße beschrieben (n=8), fünf Patienten litten an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und weitere drei Patienten an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).

Darüber hinaus wurden Erkrankungen des venösen Systems bei zwei Patienten beschrieben (n=2), eine genauere Definition und Lokalisation konnte jedoch nicht eruiert werden. Die zur Therapie applizierten Medikamente werden im Kapitel 3.2.2 behandelt.

### 3.2.2 Komedikation

Im Folgenden wurde das Vorliegen von Ko-Medikationen mit Kortikosteroiden, Thalidomid und Eibenpräparaten untersucht.

#### Therapie mit Kortikosteroiden

Nahezu die Hälfte der Patienten (n=32; 48,5%) wies bei der Untersuchung eine Komedikation mit Kortikosteroid-Präparaten auf.

Das Kortikosteroid Dexamethason wurde als Einzelpräparat von 14 Patienten (n=14; 21,2%), in Kombination mit Prednisolon von drei Patienten (n=3) und in Kombination mit Lenalidomid von einem weiteren Patienten (n=1) eingenommen. Prednisolon wurde von acht Patienten als Einzelpräparat (n=8; 12,1%) und von einem weiteren Patienten in Kombination zu Lenalidomid (n=1) eingenommen. Ein weiterer Patient nahm Fluocortolon (n=1) zu sich und vier Patienten (n=4; 6,0%) wurden mit einem unbekanntem Kortikosteroid therapiert (Übersicht siehe Tabelle 7).

Kortikosteroide finden medizinische Anwendung in der systemischen immunsuppressiven, antiallergischen, antiinflammatorischen und antiphlogistischen Therapie, eine genaue Aufschlüsselung jeder einzelnen Therapieindikation konnte bei diesem Patientenstamm jedoch nicht eruiert werden.

Tabelle 7: Übersicht der verwendeten Medikamente aus der Gruppe der Kortikosteroide

Therapie mit Kortikosteroiden	
	Häufigkeit (n)
Dexamethason	14
Dexamethason + Prednisolon	3
Dexamethason + Lenalidomid	1
Prednisolon	8
Prednisolon + Lenalidomid	1
Fluocortolon	1
Unbekanntes Kortikosteroid	4

## **Therapie mit Thalidomid**

Eine Komedikation mit Thalidomid, einem abgewandeltem Barbiturat, wurde ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und einem Plasmozytomen als Grunderkrankung beobachtet. Thalidomid wurde bei den Patienten mit Plasmozytom primär zur antineoplastischen und antiinflammatorischen Therapie eingesetzt. 23 der insgesamt 66 Patienten litten an einem Plasmozytom. Von diesen 23 Patienten nahmen sechs Patienten das Präparat Thalidomid ein (n=6; 26,1%). Hierbei bekamen fünf Patienten Thalidomid in Kombinationstherapie mit Dexamethason, ein Patient erhielt Thalidomid als Monopräparat.

## **Therapie mit Eibenpräparaten**

Zehn (16,1%) der insgesamt 62 Patienten mit maligner Grunderkrankung nahmen Taxane ein, welche heutzutage durch eine Hemmung der Zellteilung und des Tumorwachstums in der Krebstherapie Einsatz finden. Von diesen zehn Patienten nahmen acht das Eibenpräparat Docetaxel und zwei Paclitaxel ein. Sieben Patienten (11,3%) litten an einem Mammakarzinom als Grunderkrankung, die weiteren drei Patienten (4,8%) an einem Prostatakarzinom.

### **3.2.3 Chemotherapie**

Im Rahmen dieser Auswertung wurde untersucht, bei wie vielen Patienten mit bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose eine Chemotherapie durchgeführt wurde.

48 Patienten (77,4%) wurden mit einer Chemotherapie behandelt. Berücksichtigt man nur die Patienten mit maligner Grunderkrankung (n=62), so liegt der Anteil mit 48 von 62 Patienten bei 77,4%. Alle 48 Patienten, welche eine Chemotherapie erhalten hatten, litten an einer malignen Grunderkrankung. Von den Patienten mit Osteoporose als Grunderkrankung wurde kein Patient mittels Chemotherapie behandelt.

### 3.2.4 Radiotherapie

Darüber hinaus wurde untersucht, wie viele Patienten infolge der Grunderkrankung mittels Radiatio therapiert wurden. Hierbei wurde zwischen einer Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich und im Bereich des Körperstammes unterschieden.

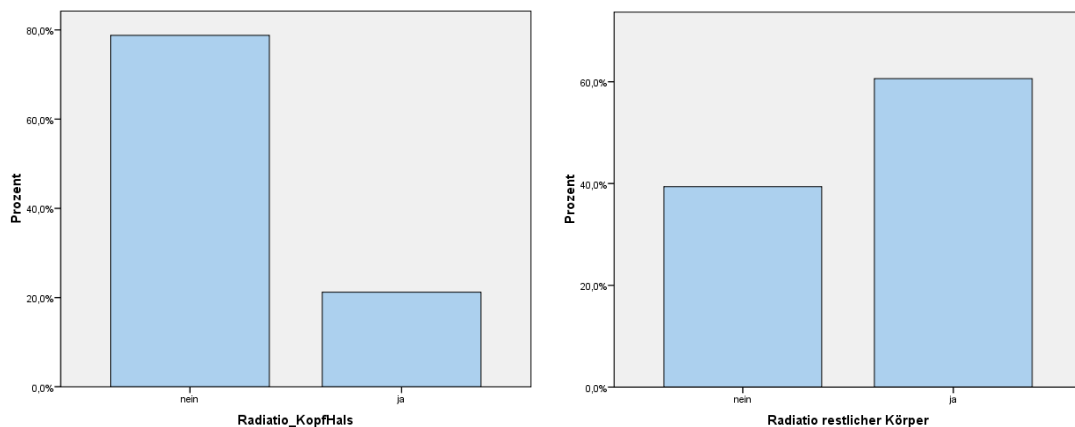


Abb. 11a und b: Prozentuale Verteilung der Radiotherapien im Kopf- und Halsbereich und im Bereich des Körperstammes

Alle Patienten, welche mittels Radiatio therapiert wurden, litten an einer malignen Grunderkrankung. Im Bereich des Körperstammes, definiert als lokalisiert kaudal der Clavicula, wurden 40 Patienten (60,6%) bestrahlt (siehe Abbildung 11a und b).

14 Patienten wurden im Kopf- und Halsbereich bestrahlt, dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 21,2%. Es wurde hierfür eine detailliertere Analyse der bestrahlten Regionen im Kopf- und Halsbereich durchgeführt. In Folge dessen sei darauf hingewiesen, dass keiner der 14 Patienten die lokale Bestrahlung im oralen Bereich der Mandibula und/oder Maxilla erhalten hat, sondern alle bestrahlten Gebiete außerhalb der Kiefer entweder kaudal im Halsbereich oder kranial der Maxilla gelegen haben. Tabelle 8 zeigt die jeweils bestrahlten Regionen der 14 Patienten mit Radiatio im Kopf- und Halsbereich.

Tabelle 8: Patienten mit Kopf-Hals-Radiatio: Grunderkrankung, Lokalisation der Radiatio und Lokalisation der Osteonekrose

<b>Patienten mit Kopf-Hals-Radiatio (n=14):</b>			
	<b>Grunderkrankung</b>	<b>Lokalisation des Radiatio-Gebietes</b>	<b>Lokalisation der Osteonekrose (regio)</b>
1	Plasmozytom	Halswirbelsäule	46-48
2	Plasmozytom	Halswirbelsäule	44-48
3	Plasmozytom	supraclaviculär links	48
4	Plasmozytom	Halswirbelsäule	36-37, 46
5	Plasmozytom	temporal links	23, 35-37
6	Mammakarzinom	Halswirbelsäule	24-28
7	Mammakarzinom	supraclaviculär links	11, 21-25
8	Mammakarzinom	Halswirbelsäule	17-18
9	Mammakarzinom	Collum	34-38, 45-48
10	Mammakarzinom	Halswirbelsäule	46-48
11	Mammakarzinom	Collum	11-12, 21-25
12	Plasmozytom	Halswirbelsäule	35-37
13	Plasmozytom	Halswirbelsäule	45-46
14	Plasmozytom	Halswirbelsäule	14-16, 34-37

### 3.2.5 Metastasen

Ein Großteil von 51 Patienten (77,3%) zeigten Metastasen im Skelettsystem. Das Vorkommen von Metastasen außerhalb des Skelettsystems wurde bei 14 Patienten (21,2%) diagnostiziert.

### 3.2.6 Nikotinabusus

Bei der Auswertung des Nikotinkonsums gaben 37 Patienten (56,1%) an, niemals geraucht zu haben. Weitere 22 Patienten (33,3%) haben früher geraucht und mittlerweile das Rauchen sistiert. Ein Intervall der Nikotinabstinenz konnte anhand der Fragebögen nicht eruiert werden. Weitere sieben Patienten (10,6%) gaben an, aktive Raucher zu sein (siehe Abb. 12).

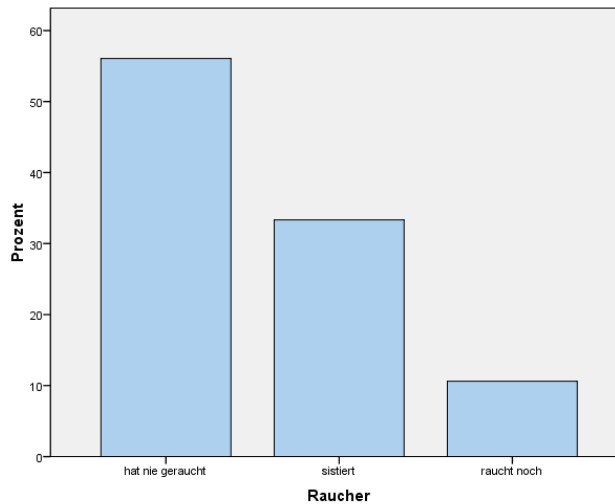


Abb. 12: prozentuale Verteilung in Bezug auf den Nikotinkonsum der Patienten mit Unterscheidung, ob der Patient nie geraucht hat, das Rauchen mittlerweile sistiert hat, oder nach wie vor raucht

### 3.2.7 Altersverteilung

Für eine Subgruppenanalyse der Altersverteilung wurde der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose herangezogen. Der Altersdurchschnitt aller Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 66,9 Jahre. Der jüngste Patient war 44 Jahre alt, der älteste Patient hatte ein Alter von 90 Jahren. Wesentliche Daten der Untersuchung des Patientenalters lassen sich aus Tabelle 9 entnehmen.

Tabelle 9: Altersdurchschnitt aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Altersdurchschnitt bei Diagnose	
	Alter in Jahren
n =	66
Mittelwert	66,9
Median	66,0
Standardabweichung	9,5
Minimum	44
Maximum	90



Die geschlechtsspezifische Analyse ergab für die männlichen Patienten (n=16) ein mittleres Alter von 67,7 Jahren. Die Altersspanne reichte von 44 bis 90 Jahre (Median 68,0; Standardabweichung 11,5). Bei allen weiblichen Patientinnen (n=50) betrug der Mittelwert des Alters bei Erstdiagnose 66,8 Jahre. Die jüngste Patientin hatte ein Alter von 46 Jahren, die älteste Patientin war 88 Jahre alt (Median 65,0; Standardabweichung 8,8). Die graphische Darstellung der geschlechtsspezifischen Analyse zeigt Abbildung 13.

Die statistische Analyse mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests ergab keinen signifikanten Unterschied des Alters bei Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zwischen männlichen und weiblichen Patienten ( $p=0,846$ ).

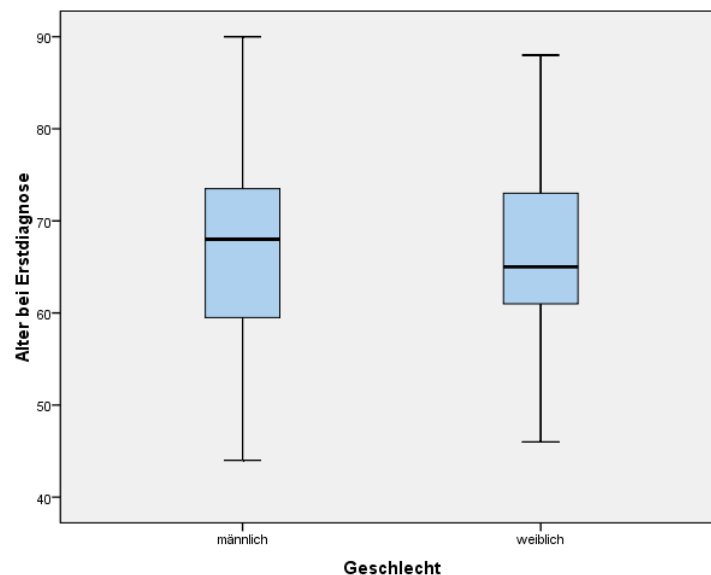


Abb. 13: Darstellung der geschlechtsspezifischen Altersverteilung bei Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Des Weiteren wurde das Durchschnittsalter der Patienten in Abhängigkeit von der vorliegenden Grunderkrankung ausgewertet. Bei Patienten mit Osteoporose als Grunderkrankung lag der Altersdurchschnitt bei 76,5 Jahren, der jüngste Patient war 68 Jahre, der älteste 84 Jahre alt (Median 77,0. Standardabweichung 7,7). Der Mittelwert bei Patienten mit maligner Grunderkrankung lag bei 66,4 Jahren (Median 64,5; Standardabweichung 9,3). Die Altersspanne reichte von 44 bis 90 Jahre. Eine graphische Darstellung des Durchschnittsalters in Abhängigkeit zur Grunderkrankung zeigt Abbildung 14.

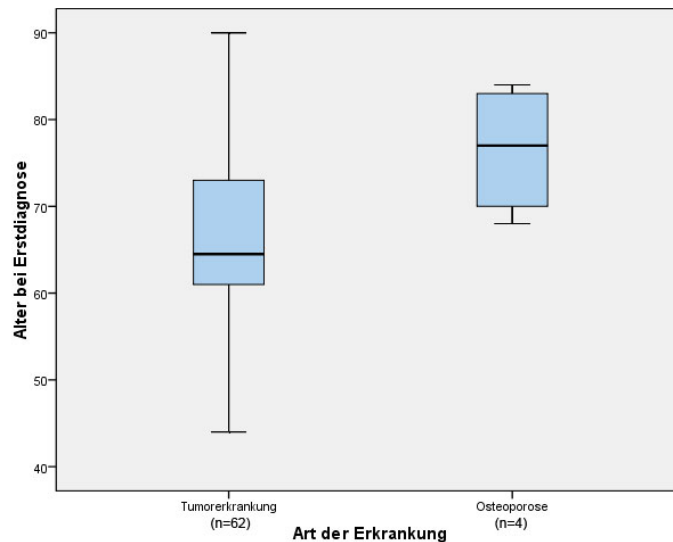


Abb. 14: Darstellung der Altersverteilung unterschieden nach Grunderkrankung (Tumorerkrankung vs. Osteoporose)

Die detaillierte Betrachtung des Alters bei Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose bei Patienten mit maligner Grunderkrankung zeigte den niedrigsten Wert bei Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Hier lag der Altersdurchschnitt bei 64,8 Jahren (Medianwert 64,0; Standardabweichung 8,8). Die Altersspanne reichte von 46 bis 79 Jahren. Patienten mit einem Plasmozytom hatten ein Durchschnittsalter von 66,2 Jahren. Bei der Gruppe der „sonstigen Tumorerkrankungen“ lag der Altersdurchschnitt bei 67,8 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose bei Prostatakarzinomen lag mit 74,6 Jahren relativ hoch, wobei der jüngste Patient 59 Jahre und der älteste Patient 90 Jahre alt war. Der Medianwert lag bei 72,0 und die Standardabweichung betrug 11,6 (siehe Tabelle 10).

Die Unterschiede des Alters bei Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Tumorerkrankung erwies sich als statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $p_1=0,782$  (Mammakarzinom vs. Plasmozytom),  $p_2=0,131$  (Mammakarzinom vs. Prostatakarzinom),  $p_3=0,087$  (Prostatakarzinom vs. Plasmozytom)).

Tabelle 10: Altersdurchschnitt bei Patienten mit maligner Grunderkrankung

Altersdurchschnitt in Jahren bei Tumorpatienten					
	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Mammakarzinom	64,8	64,0	8,8	46	79
Plasmozytom	66,2	65,0	6,9	55	88
Prostatakarzinom	74,6	72,0	11,6	59	90
Sonstige Tumorerkrankungen	67,8	72,0	16,0	44	83

### 3.3. Anwendung der Bisphosphonate

#### 3.3.1. Applikationsform der Bisphosphonatpräparate

Von den 66 in die detaillierte Auswertung einbezogenen Patienten erhielt der Großteil von 60 Patienten (90,9%) eine intravenöse Bisphosphonatapplikation.

Fünf Patienten (7,6%) erhielten Bisphosphonate sowohl intravenös als auch oral appliziert.

Ein Patient (1,5%) wurde mit Bisphosphonaten in oraler Darreichungsform therapiert.

Tabelle 11: Häufigkeiten der Applikationsformen der Bisphosphonatpräparate

Applikationsformen		
	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
intravenös	60	90,9
peroral	1	1,5
intravenös und peroral	5	7,6
Gesamt	66	100,0

#### 3.3.2 Einfluss auf die Therapie der Grunderkrankung

Es wurde untersucht, ob die Therapie mit Bisphosphonaten wegen der Diagnose der Osteonekrose unterbrochen wurde. Bei Therapieunterbrechung wurde zusätzlich zwischen einer zeitweiligen oder permanenten Unterbrechung unterschieden und untersucht, ob eine weitere Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung geplant war.

Bei einem hohen Anteil von 51 Patienten (77,3%) wurde die Therapie mit Bisphosphonaten nach Diagnosestellung der Osteonekrose unterbrochen.

Unter diesen 51 Patienten wurde bei 30 Personen (58,8%) die Therapie permanent unterbrochen. Bei 21 Patienten (41,2%) kam es zu einer zeitweiligen Unterbrechung der Behandlung mit Bisphosphonaten. Die Fortsetzung einer weiteren Therapie mit Bisphosphonaten war bei 35 Patienten (53%) geplant.

### 3.4 klinische Präsentation

Im Folgenden wurden die Einteilung der Schweregrade der Krankheitsausprägung und das klinische Erscheinungsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose untersucht.

#### Schweregrade

Die Zuordnung in das entsprechende Stadium der Ausprägung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose wurde gemäß der im Jahre 2009 aktualisierten Einteilung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons vorgenommen (Einteilung siehe Kapitel 2.1, Seite 19-20).

Von den 66 Patienten zeigten vier Patienten unspezifische klinische Befunde und Symptome. Diese vier Patienten (6,1%) hatten klinisch keine sichtbare Knochennekrose und wurden dem Stadium 0 zugeordnet. Weitere neun Patienten (13,6%) zeigten eine Nekrose mit freiliegendem Knochen ohne Infektionen und weiteren Symptomen (Stadium 1).

Bei einem Großteil der untersuchten Patienten lag das Stadium 2 vor. 43 Patienten (65,2%) zeigten Zeichen einer Kiefernekrose kombiniert mit Schmerzen und perifokalen Entzündungen mit oder ohne Pus. Somit wurden 65,2% der Patienten dem Stadium 2 zugeordnet.

Das Stadium 3 und somit die schwerste klinische Ausprägung zeigten zehn Patienten (15,2%).

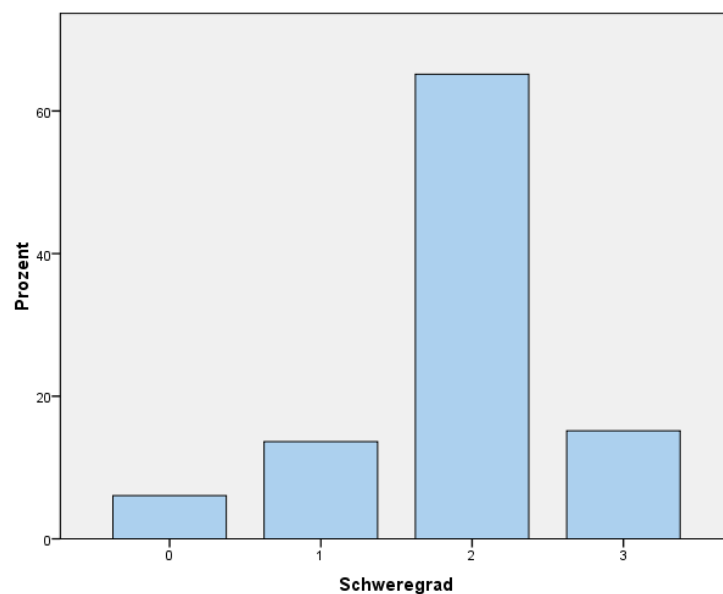


Abb. 15: Zuordnung der entsprechenden Bisphosphonat-Stadien in Prozent (Schweregrad-Einteilung in Anlehnung an die Stadieneinteilung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2009)

## **Klinische Darstellung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose**

Tabelle 12 zeigt die Häufigkeiten (n) und prozentualen Verteilungen (%) der aufgetretenen klinischen Erscheinungsbilder.

Tabelle 12: Übersicht aller Ergebnisse der Untersuchung des klinischen Erscheinungsbildes einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (n=66)

<b>Klinische Präsentation</b>		
	<b>Häufigkeit (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
Freiliegender Knochen	62	93,9%
Schmerzen	52	78,8%
Wundheilungsstörungen	45	68,2%
Schwellungen	34	51,5%
Entzündungen	42	63,6%
Fistelbildungen	27	40,9%
Pathologische Frakturen des Unterkiefers	3	4,5%
Sensibilitätsstörungen des Nervus alveolaris inferior	6	9,1%
Kieferhöhlenbeteiligung	11	16,7%
• Sinusitis	(11)	(16,7%)
• Mund-Antrum-Verbindung	( 5 )	( 7,6% )

### **Freiliegender Knochen**

Bei den meisten Patienten kam es zum typischen Erscheinungsbild des freiliegenden Kieferknochens. Freiliegender Knochen stellt das Leitsymptom der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose dar.

62 Patienten (93,9%) zeigten dieses Symptom. Bei lediglich vier Patienten (6,1%) konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung kein freiliegender Kieferknochen festgestellt werden.

## **Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Schwellungen, Entzündungen, Fistelbildungen**

52 Patienten (78,8%) gaben temporäre oder permanente Schmerzen an. Bei 21,2% traten keine Schmerzen während des Untersuchungszeitraumes auf.

Eine verzögerte und gestörte Wundheilung wurde bei 45 Patienten (68,2%) diagnostiziert. 31,8% gaben keine Wundheilungsstörung an.

Mehr als die Hälfte der Patienten (51,5%) hatten eine Schwellung im Kieferbereich. 32 Patienten (48,5%) waren im Kieferbereich schwellungsfrei.

Bei 42 Patienten (63,6%) wurde eine orale Entzündung diagnostiziert. 36,4% waren entzündungsfrei. Bei 27 Patienten (40,9%) kam es zur Ausbildung eines oroantralen Fistelganges.

## **Pathologische Frakturen des Unterkiefers**

Das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose schwächt durch osteolytische und –nekrotische Vorgänge im Kieferknochen die Mandibula und Maxilla der betroffenen Patienten. In seltenen Fällen können somit durch diese Strukturschwächungen bei fortgeschrittener Erkrankung pathologische Frakturen des Unterkiefers auftreten.

Bei drei Patienten (4,5%; n=3/66) kam es im Laufe der Erkrankung zu einer pathologischen Fraktur des Unterkiefers. Bezieht man in die Auswertung nur Patienten, welche eine Osteonekrose in der Mandibula zeigten (n=3/52), erhöht sich der prozentuale Anteil der pathologischen Unterkieferfrakturen auf 5,8%.



Abb. 16: 64-jährige Patientin mit metastasierendem Mammakarzinom, Frakturspalt im Bereich des nekrotischen Knochenareals regio 45-48 und ausgedehnte bisphosphonat-assoziierte Nekrose des Unterkiefers



Abb. 17a: Orthopantomogramm mit Kontinuitätsunterbrechung im Sinne eines Frakturspaltes in regio 45-46; 64-jährige Patient, metastasierendes Mammakarzinom



Abb. 17b: Orthopantomogramm postoperativ nach Osteonekroseabtragung im Sinne einer Unterkieferteilresektion und Versorgung durch Osteosyntheseplatte; Zähne 33-44 extrahiert; gleiche Patientin wie in Abbildung 17a

### **Sensibilitätsstörungen des Nervus alveolaris inferior (Vincent'sches Zeichen)**

Infolge einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose kann es zu Beeinträchtigungen der Sensibilität im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior im Unterkiefer kommen (Vincent'sches Zeichen).

Eine Sensibilitätsstörung des Nervus alveolaris inferior trat bei sechs Patienten (9,1%) auf.

## **Kieferhöhlenbeteiligung**

Bei Lokalisation der Osteonekrose im Oberkiefer kann es aufgrund der anatomischen Nähe zu beiden Sinus maxillares zu einer Einbeziehung der Kieferhöhle in das Krankheitsgeschehen kommen. Diese Beschwerden äußern sich durch das Auftreten einer Sinusitis oder einer Mund-Antrum-Verbindung.

Die Osteonekrose war bei 25 Patienten im Oberkiefer lokalisiert. 41 Patienten wurden nicht in die Wertung einbezogen, da die Kiefernekrose im Unterkiefer lokalisiert war.

Bei elf Patienten (44%; n=11/25) zeigte sich eine Beteiligung der Kieferhöhle.

Zu einer Eröffnung der Kieferhöhle im Sinne einer Mund-Antrum-Verbindung kam es bei fünf Patienten (20%; n=5/25).

Eine akute oder chronische Nasennebenhöhlenentzündung im Sinne von sinusitischen Beschwerden trat bei elf Patienten (44%; n=11/25) auf.



## 4. Diskussion

Bisphosphonate haben seit deren Einführung vor circa 30 Jahren einen wichtigen Stellenwert in der Therapie und Prävention von Erkrankungen mit skelettaler Destruktion erlangt. Seitdem wurde das pharmakologische Potential der Bisphosphonate stetig gesteigert (1) und die Gefahr krankheitsbedingter Ereignisse, insbesondere pathologische Frakturen, bei Patienten mit Osteoporose konnte durch die Therapie mit Bisphosphonaten erheblich reduziert werden (70). Gleichermäßen finden intravenös applizierte Bisphosphonate routinemäßigen Einsatz bei Patienten, welche an fortgeschrittenen Tumorerkrankungen leiden, allen voran Mamma- oder Prostatakarzinome und multiple Myelome (71). Bisphosphonate verringern durch skelettale Destruktion bedingte Schmerzen, maligne Hyperkalzämien sowie pathologische Frakturen und können somit zur positiven Beeinflussung der Lebensqualität erkrankter Patienten beitragen (72;73). Grundsätzlich gelten Bisphosphonate dabei als nebenwirkungsarm, jedoch wurden im Jahr 2001 die ersten Fälle eines bisher unbekanntes Krankheitsbildes, der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, an die amerikanische Lebensmittelüberwachung und Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA gemeldet, gefolgt von den ersten wissenschaftlichen Berichten mit Veröffentlichung im Jahre 2003 (27-29). Die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose hat sich seitdem zu einem ernsthaften klinischen Problem, insbesondere bei Therapie mit intravenöser Applikation stickstoffhaltiger Bisphosphonate, entwickelt (4;62).

Die Erforschung der Pathogenese bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrosen steht seitdem im wissenschaftlichen Fokus (4;8;26;62).

Das exakte Verständnis über die Pathogenese des Krankheitsbildes bleibt jedoch nach wie vor unklar und wird kontrovers diskutiert. Es wird aber vermutet, dass das Risiko der Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose von mehreren Faktoren beeinflusst wird und einer multifaktoriellen Genese unterliegt. Neben systemischen Faktoren, welche die Grunderkrankung, die Begleittherapien des Patienten und das verabreichte Bisphosphonat selbst berücksichtigen, werden auch lokale Faktoren im Sinne dentaler oraler Eingriffe und Manipulationen angenommen (26;42;74).

Die Tatsache, dass Bisphosphonate von Allgemeinmedizinern, Onkologen, Internisten, Orthopäden und Osteologen verabreicht werden, die Nekrose jedoch meist im Zuge einer zahnärztlichen oder mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Behandlung diagnostiziert wird, erschwert den Umgang mit dieser Erkrankung. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit aller Behandler und deren Kenntnis über potentielle Komplikationen und Therapiemöglichkeiten des Krankheitsbildes ist somit unabdingbar (8;34).

Die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in München betreut seit dem Jahr 2003 Patienten, die an einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose leiden. In der vorliegenden Studie wurden Daten von insgesamt 126 an einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose erkrankten Patienten gesammelt und ausgewertet. Gezielt wurden mögliche systemische Risikofaktoren erfasst und zudem wurde anhand klinischer Untersuchungen die klinische Präsentation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose erfasst und dargestellt. Durch das Studiendesign dieser retrospektiven Arbeit wurde versucht, nähere Einblicke in das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zu gewinnen und es wurden mögliche Risikofaktoren und die klinische Präsentation analysiert.

#### **4.1 Allgemeine Charakteristika und Grunddaten**

Die erhobenen Grunddaten beziehen sich auf das gesamte Kollektiv mit n=126 Patienten. Fallserien und Untersuchungen mit ähnlich großem Patientenkollektiv wurden bisher nur selten publiziert, unter anderem von Lazarovici et al. mit 101 Patienten, Mavrokokki et al. mit 158 Patienten und Marx et al. mit 119 Patienten (38;75;76). Von den 126 Patienten dieser Studie wurden Informationen über Geschlechterverteilung, Grunderkrankung, Bisphosphonat-Medikation und Lokalisation der Osteonekrose gesammelt und ausgewertet.

Bei der Untersuchung der Geschlechterverteilung waren mit 73,0% Frauen deutlich häufiger an einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose erkrankt als Männer (27,0%). Dies steht in Übereinstimmung mit dem übrigen Schrifttum (26;75). In vielen Studien ist der Anteil weiblicher Patienten deutlich höher als der männlicher Patienten und reicht oft bis zu einem Dreiviertel der Gesamtzahl (26;40;75;77), bei Migliorati und Pires überwogen mit einem Verhältnis von 75% zu 25% beziehungsweise 71% zu 29% der Anteil an Frauen (42;78).

Bei Patienten mit multiplem Myelom trat hierbei eine annähernd gleiche Verteilung der Geschlechter auf, männlich 16 Patienten zu weiblich 21 Patienten. Ähnliche Resultate zeigen sich auch in aktuellen Fallserien (76;79), unter anderem von Elad et al., welche eine Geschlechterverteilung von 12 Patienten männlich zu 10 Patienten weiblich bei bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen im Rahmen von multiplen Myelomen angeben (79).

Der deutliche Überschuss an weiblichen Patienten ist vor allem mit dem Hintergrund der Grunderkrankung zu interpretieren. Fast die Hälfte des gesamten Patientenkollektivs (57

Patienten, 45,2%) litt an Brustkrebs als Grunderkrankung, von Osteoporose waren nur Frauen betroffen. Die Häufung von weiblichen Patienten im Kollektiv eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose zu entwickeln ist jedoch auf die onkologische Grunderkrankung, der eine intravenöse Bisphosphonattherapie folgte, zurückzuführen. Dass das weibliche Geschlecht generell als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose gilt, kann statistisch nicht belegt werden.

In der untersuchten Population litten 92,9% der Patienten an einer malignen Grunderkrankung. Das Mammakarzinom war mit 45,2% die häufigste onkologische Grunderkrankung, gefolgt vom Plasmozytom (29,4%) und Prostatakarzinom (10,3%). Diese Daten bestätigen auch die Ergebnisse anderer großer Fallserien (6;40;62).

Das Plasmozytom und metastasierende Karzinome wie das Mammakarzinom stellen die Haupteinsatzgebiete intravenös applizierter Bisphosphonate dar. Da diese Grunderkrankungen routinemäßig meist mit stickstoffhaltigen Aminobisphosphonaten behandelt werden, erklärt sich der hohe Anteil der beiden Gruppen am Gesamtkollektiv. Auch in der Literatur werden ähnliche Verteilungen beschrieben und in der Mehrzahl der beschriebenen Fälle wurde bei bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen eine intravenöse Therapie von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten zur Therapie eines Plasmozytomes oder Mammakarzinomes appliziert (26;36).

Nur 9 Patienten (7,1%) litten an einer Osteoporose und somit nicht an einer malignen Grunderkrankung. Auch im Literaturvergleich wurden nur wenige Patienten mit Osteonekrose beschrieben, welche Bisphosphonate aufgrund einer Osteoporose erhielten (26;75;76). In einem Literatur-Review von insgesamt 20 Fallserien berichten Abu-Id et al. von einer durchschnittlichen Häufigkeit von nur 4,5% Osteoporoseerkrankter mit bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose, Otto et. al in einer multizentrischen Studie von 9,6% (5;40;80). Patienten mit Osteoporose erhalten jedoch den weitaus größten Anteil der verordneten Bisphosphonate weltweit (62;80). Eine mögliche Ursache für diese Verteilung könnte im Applikationsweg und dem Bisphosphonat-Präparat selbst liegen, da bei der Therapie von ossären Komplikationen maligner Grunderkrankungen wesentlich höher potente, intravenös applizierte Bisphosphonate zum Einsatz kommen (1). Zudem ist zu beachten, dass bei malignen Grunderkrankungen oft durch die zytostatische Therapie, verabreichte Glukokortikoide und die Immunsuppression Wundheilungsstörungen auftreten können (26). Dies kann im Kontext zum gehäuften Auftreten von Osteonekrosen bei Tumorpatienten im Vergleich zu den Osteoporosepatienten stehen.

Unter den eingesetzten Bisphosphonaten war Zoledronat in fast der Hälfte aller Fälle (47,6%) und Zoledronat in Kombination mit einem weiteren Bisphosphonat (24,6%) das am häufigsten applizierte Präparat, gefolgt von Pamidronat (15,1%) und Ibandronat (7,1%).

Dies stimmt mit Angaben in der Literatur überein, welche in den meisten Fällen die Entwicklung einer Kiefernekrose ebenfalls unter Medikation von Zoledronsäure zeigten (40;75;76;80;81). Sowohl die Ergebnisse dieser Studie, als auch Ergebnisse anderer Fallserien zeigen, dass Kiefernekrosen vor allem unter Therapie mit hochpotenten, stickstoffhaltigen Bisphosphonaten auftreten (26).

Hochpotente Bisphosphonate zeigen laut wissenschaftlicher Studien eine antiangiogenetische Wirkung, die auch experimentell in vivo und in vitro durch eine verminderte Kapillarbildung und verstärkte Apoptose von Endothelzellen, vor allem bei Zoledronat, nachgewiesen werden konnte (26;82). Pamidronat und Ibandronat zeigen eine nicht so hohe antiangiogenetische Wirkung, die eingeschränkte Vaskularisierung der betroffenen Areale könnte somit jedoch nicht der alleinige Grund zur Entstehung einer Osteonekrose sein, da anderenfalls auch andere Knochen als der Kieferknochen betroffen sein könnten, was jedoch zukünftig durch klinische Studien verifiziert werden müsste. Zudem wird die Potenz der Osteoinhibition verschiedener Bisphosphonate diskutiert (19). Die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose wird hauptsächlich mit stickstoffhaltigen Bisphosphonaten, allen voran Zoledronat gefolgt von Pamidronat, assoziiert (3;38;40;51). Im Gegensatz dazu zeigen sich in der Literatur nur wenige Fälle von bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen, welche mit nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonaten, wie zum Beispiel Clodronat und Etidronat, verbunden werden (40). Jedoch stehen die antiresorptiven Potenzen von Bisphosphonat-Derivaten nicht in Wechselbeziehung zu den berichteten Fällen bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrosen. Zum Beispiel traten weniger als 5% der Fälle von Osteonekrosen in Assoziation zu Ibandronat auf (40;51;56;83), das eine weitaus höhere antiresorptive Potenz im Vergleich zu Pamidronat zeigt (73), welches jedoch in der Literatur bei 25% der berichteten Fälle von bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose angegeben wird (40;51).

Innerhalb des vollständig auswertbaren Patientenstammes (n=66) wurde ein Großteil der Patienten (90,9%) intravenös mit Bisphosphonaten therapiert. Dies steht in Zusammenhang mit den am häufigsten verabreichten und hochpotenten, stickstoffhaltigen Präparaten Zoledronat und Pamidronat, welche regulär intravenös appliziert werden (1).

Die Ergebnisse in dieser Studie decken sich mit den Angaben in der Literatur, die in den meisten Fällen von der Entwicklung einer Osteonekrose unter Bisphosphonattherapie ebenfalls unter intravenöser Medikation von Zoledronat und Pamidronat sprechen (30;57;77;84). Die Potenz des Präparates, die Applikationsform und die Dauer der Bisphosphonattherapie scheinen somit in Korrelation zum Auftreten der Kiefernekrose zu

stehen (85). Wie bisherige Fallberichte zeigen, haben das höchste Risiko demnach Patienten, die mit hochpotenter, stickstoffhaltiger Zoledronsäure therapiert wurden. Ein deutlich geringeres Risiko wird auf der Basis von Daten, sowohl in dieser Studie als auch in publizierten Fallberichten, bei Patienten mit oraler Applikation von Bisphosphonaten angenommen (32;55).

Bei einem auffällig hohen Anteil von 77,3% der Patienten in dieser Studie wurde nach der Diagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose die weitere Therapie mit Bisphosphonaten unterbrochen, bei weiteren 58,8% wurde die Therapie sogar permanent eingestellt. Seitens der mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Klinik der Ludwigs-Maximilians-Universität in München wurde jedoch keinem Patienten die Unterbrechung durch das Absetzen der Bisphosphonattherapie, die sogenannten „drug holidays“, empfohlen. Eine Unterbrechung oder permanentes Absetzen der Medikation mit Bisphosphonaten muss grundsätzlich in einem interdisziplinären Ansatz zwischen Onkologen und Zahnärzten bzw. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen erfolgen (32). Die American Society of Clinical Oncology und ein Mayor Clinic Consensus Statement empfehlen, dass nur bei Ansprechen auf intravenöse Bisphosphonate und stabilem Verlauf der Tumorerkrankung die Therapie nach 2 Jahren unterbrochen werden kann. Bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und fehlendem Ansprechen auf Bisphosphonate, kann die Therapie auf 3-monatige Gaben reduziert werden. (86;87). Im Falle eines bevorstehenden zahnärztlichen oder oralchirurgischen Eingriffes sollte die Therapie mit Bisphosphonaten zumindest 1 Monat vor dem Eingriff und bis zur erfolgten Wundheilung abgesetzt werden (87). Dargestellte Empfehlungen sollten jedoch sehr kritisch betrachtet werden, da aktuell zu den sogenannten „drug holidays“ keine validen Daten existieren und es sich bisher nur um Empfehlungen handelt.

In Bezug auf Wirkungen und Nebenwirkungen der Bisphosphonate und der Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose herrscht die dringende Notwendigkeit zu weiterer Grundlagenforschung (17).

In dieser Studie trat die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose weitaus öfters im Unterkiefer als im Oberkiefer auf. Die Osteonekrose lag bei 70,6% der Patienten im Unterkiefer vor, bei 18,3% im Oberkiefer und bei 11,1% waren beide Kiefer betroffen.

Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen in der Literatur, in denen der Unterkiefer auffällig häufiger von einer Osteonekrose betroffen war als der Oberkiefer (26;40;41;76;88). So fanden Abu-Id et al. in einem Patientengut von 73 Patienten eine Verteilung von 74% im Unterkiefer zu 16% im Oberkiefer, Marx fand in seinem Patientengut von 119 Patienten eine

Verteilung von 68,1% in der Mandibula, 27,7% in der Maxilla und 4,2% in beiden Kiefern (89-91).

Der Kieferknochen unterliegt einer hohen Knochenumbaurate, damit mechanische Eigenschaften aufrechterhalten werden können. Bisphosphonate lagern sich hauptsächlich in den Regionen des aktiven Knochenbaus an, was eine erhöhte Konzentration im Kieferbereich verglichen mit anderen Knochen erklären kann (92). Warum die Osteonekrosen fast ausschließlich nur in Mandibula oder Maxilla auftreten, kann dadurch jedoch nicht geklärt werden.

Der Umstand, dass vermehrt der Unterkiefer von der Nekrose betroffen ist, könnte, wie auch bei der Osteoradionekrose und Osteomyelitis, durch die im Gegensatz zum Oberkiefer schlechtere Durchblutung und die damit verbundene herabgesetzte Heilungspotenz des Knochens erklärt werden (93). Die antiangiogenetische Potenz der verabreichten Bisphosphonate könnte dies noch verstärken (94).

Durch die erstmals exakt erfasste Aufschlüsselung und Auswertung von betroffenen Osteonekroseregionen (siehe Abb. 10 in Kapitel 3.1.4, Seite 31) in dieser Studie konnten die genaue Verteilung und auffällige Häufigkeiten graphisch dargestellt werden. Es zeigt sich ein auffälliges Ergebnis mit der deutlich größten Prädilektion einer Knochennekrose im Bereich der Molaren- und Prämolarenregion der Mandibula beidseits in einer symmetrischen Verteilung. Eine ähnliche Symmetrie, jedoch mit geringerer Häufigkeit, zeigt auch die Molaren- und Prämolarenregion beidseits im Oberkiefer.

Dieses Ergebnis belegt erstmalig quantitativ zahlreiche qualitative Beschreibungen der Häufigkeitsverteilungen bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrosen (27;40;41;76;95).

Einer aktuellen Veröffentlichung bezüglich der Pathogenese einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose wird der lokalen pH-Wert-Verschiebung bei entzündlichen Geschehen in der Mundhöhle eine entscheidende Bedeutung beigemessen, weiterhin bringen Otto et al. die erhöhte Wurzeloberfläche betroffener Molaren und Prämolaren, im Gegensatz zu Inzisiven und Canini in diesen Zusammenhang (19;96).

## 4.2 Systemische und weitere Risikofaktoren

In der Literatur werden diverse systemische Risikofaktoren diskutiert, welche möglicherweise die Entstehung einer Osteonekrose unter Bisphosphonat-Therapie begünstigen. Die Ergebnisse der Untersuchung möglicher Risikofaktoren dieser Studie beziehen sich auf das detailliert ausgewertete Patientenkollektiv von n=66, bei denen alle diesbezüglichen Informationen verfügbar waren.

Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose leiden größtenteils an malignen Grunderkrankungen. Diese oft multimorbiden Patienten werden meist mittels Bisphosphonaten, Chemotherapeutika und Radiatio therapiert und es zeigen sich oft mehrere Nebenerkrankungen. Auch werden in der Literatur diesbezüglich begleitende Erkrankungen als Risikofaktoren zur Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose diskutiert. Dazu zählen der Diabetes mellitus, Osteoporose und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises beziehungsweise des Skelett- und Gefäßsystems (38;42;97).

In dieser Studie waren 10,6% der Osteonekrose-Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur, in denen ein Anteil von 10% bis 22% angegeben wird (30;40;75;79;98). Eine Ausnahme stellt ein Fallbereich von Khamaisi et al. dar, der einen Anteil von 58% angibt, was wohl darauf zurück zu führen ist, dass als Einschlusskriterium auch abnorm gestörte Nüchtern glukose-Werte (IFG) gewertet wurden (58). In Industrienationen wird die Prävalenz an Erkrankungen an Diabetes mellitus in der Allgemeinbevölkerung mit 14% angegeben (58). Ein Diabetes mellitus kann zu mikrovaskulären Ischämien des Knochens, Endothelzell dysfunktionen, einem verminderten Knochenstoffwechsel und reduziertem Knochenumbau führen, was sich klinisch in einer verzögerten Wundheilung und erhöhter Infektionsneigung äußert (99). Es liegt nahe, dass ein Diabetes mellitus zu einem systemischen Risikofaktor für die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose gezählt werden könnte. Die aktuelle Datenlage und auch die Ergebnisse dieser Studie lassen aber keinen eindeutigen Zusammenhang zu und eine abschließende Bewertung bleibt künftig prospektiven Studien mit Versuchsgruppen vorbehalten.

Des Weiteren wurde untersucht, wie viele der tumorerkrankten Patienten an einer sekundären Osteoporose als Begleiterkrankung litten. Die Prävalenz an Osteoporoseerkrankten wird für Deutschland zwischen 4 und 8% der Gesamtbevölkerung angegeben und circa 7 Millionen Deutsche sind an einer Osteoporose erkrankt, jedoch tritt die Osteoporose bei Tumorpatienten aufgrund tumorbedingter Therapien in Kombination zu skelettalen Destruktionen relativ

häufiger auf (100). Dies erklärt auch den hohen Prozentsatz von 31,1% in dieser Studie. Die Osteoporose ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Knochendichte durch übermäßig raschen Abbau der Knochensubstanz und -struktur. Oft entsteht sie auch während der Therapie maligner Grunderkrankungen im Zuge einer Steroidapplikation. Durch die Glukokortikoide wird die Kalziumaufnahme im Darm vermindert, gleichzeitig steigt die Kalziumausscheidung über die Niere und somit kann sich aus der negativen Kaliumbilanz eine Osteoporose entwickeln (72;100;101). Somit könnte die Osteoporose als systemischer Risikofaktor die Entstehung einer Osteonekrose im Zuge einer Bisphosphonattherapie begünstigen. Zu berücksichtigen ist, dass es sich bei den Ergebnissen dieser Studie nicht um die Diagnose der Osteoporose als primäre Grunderkrankung handelt, sondern um eine begleitende osteoporotische Erkrankung zusätzlich zur bestehenden malignen Grunderkrankung. Mit 31,1% scheint in dieser Studie die Häufigkeit einer Osteoporose in Zusammenhang zur bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose relativ häufig aufzutreten. In einer Publikation von Wessel et al. wurde eine Häufigkeit von 17,6% angegeben (57;62).

Als mögliche weitere systemische Risikofaktoren wurden Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, des Skelettsystems und des Gefäßsystems untersucht. Die Ergebnisse in dieser Studie zeigten eine Häufigkeit von 9,1% bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreis. Filleul et al. berichten in einem Literaturreview von 2400 Patienten von einer Häufigkeit von 11%, Hess et al. geben eine Häufigkeit von 19,4% an Patienten mit rheumatoider Arthritis an (62;102). Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises manifestieren sich häufig in Erkrankungen der Blutgefäße, des Bindegewebes oder des Skelettsystems (103;104). Alle untersuchten Begleiterkrankungen führen zu erhöhten Infektionsneigungen und zeigen Einfluss auf die Angiogenese und den Knochenstoffwechsel (1). Die genannten Nebenerkrankungen tragen bei den meist multimorbiden Patienten zu einem veränderten Knochenstoffwechsel, einer verminderten Knochenumbaurate und mikrovaskulären Ischämien des Knochens bei, welches sich klinisch in einer verzögerten Wundheilung und erhöhten Infektionsneigung äußert (1;98;99;103). Diese Umstände können die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose begünstigen. Statistisch ließ sich aber kein signifikanter Zusammenhang nachvollziehen.

Aufgrund der bestehenden Grunderkrankungen nehmen Patienten mit bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose häufig eine Reihe weiterer Medikamente ein. Hierbei finden vor allem Pharmaka mit immunsuppressiver und entzündungshemmender Wirkung ihren Einsatz, allen voran Kortikosteroide, wie Prednisolon und Dexamethason, oder das abgewandelte Barbiturat Thalidomid (105). Es wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der



Applikation dieser Pharmaka und dem erhöhten Risiko der Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in der Literatur diskutiert (40;75).

In dieser Studie nahm fast die Hälfte der Patienten (48,5%) Kortikosteroide ein. In der Literatur wird von Abu-Id et al. in einer Veröffentlichung mit 78 Patienten eine Häufigkeit von 35,9% mit einer Therapie mit Kortikosteroiden angegeben, bei Lazarovici et al. sind es 19,0% und bei Otto et al. in einer multizentrischen Studie mit 470 Patienten 29,7% (40;75;80). Kortikosteroide sind oft Wirkstoff der Wahl für antiinflammatorische und immunsuppressive Effekte bei der Therapie vieler Erkrankungen (97), bei Patienten mit maligner Grunderkrankung kann es jedoch bei Therapie mit Kortikosteroiden und Zytostatika als Nebenwirkungen zu einer verzögerten Wundheilung und gestörten Epithelialisierung im Wundgebiet kommen. (56). Auch können Steroide endotheliale Zellschädigungen auslösen und Störungen der Mikrozirkulation der Kiefer beschleunigen, die unter Umständen zu Thrombosen der versorgenden Endarterien führen (106). Dass Osteonekrosen auch ohne Therapie mit Bisphosphonaten während einer Zytostatikabehandlung und im Zuge einer Chemo- und/oder Radiotherapie auftreten können, ist schon lange bekannt (107;108). Jedoch heilen diese im Gegensatz zu bisphosphonat-assoziierten Nekrosen nach lokaler Wundbehandlung und kurzer Therapieunterbrechung in der Regel zeitnah ab (107). Die Langzeit- und Akuttherapie mit Glukokortikoiden könnte somit die Entstehung von Osteonekrosen beeinflussen, da Steroide nicht nur osteoporoseinduzierend, sondern auch proapoptotisch auf Osteozyten und Osteoblasten wirken (101). Statistisch lies sich jedoch in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang erkennen.

In dieser Studie wurden auch 9,1% der Patienten mit Thalidomid therapiert. Bei Zervas et al. wurden 12,9% und bei Boonyapakorn et al. 14,0% der Osteonekrose-Patienten mit Thalidomid behandelt (4;33). Das strukturell abgewandelte Barbiturat Thalidomid zeigt aufgrund seiner antineoplastischen, antiinflammatorischen und antiangiogenetischen Wirksamkeit therapeutische Effekte bei verschiedenen Krankheiten (109;110). Verwendung findet Thalidomid vor allem bei der Therapie von soliden Tumoren wie dem Plasmozytom, bei hämatologischen Neoplasien wie dem Non-Hodgkin-Lymphom und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formenkreises (110;111). Auch kommen Kombinationstherapien mit Melphalan und Prednison bei Patienten mit nicht vorbehandeltem Plasmozytom ab 65 Jahren oder bei Patienten, bei denen eine hoch dosierte Chemotherapie nicht in Betracht gezogen werden kann, zum Einsatz (112).

Die Kombination aus geschwächter Immunabwehr und die Einnahme von Medikamenten wie Bisphosphonaten, Steroiden oder Thalidomid könnte die Pathogenese einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose begünstigen (26). Neben dem erhöhten Risiko durch die verwendeten Bisphosphonate und deren Applikationsform, könnte hier eine weitere mögliche

Erklärung für das vermehrte Auftreten von Kiefernekrosen bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen im Vergleich zu Osteoporosepatienten liegen. Da bei den betroffenen Patienten neben der Bisphosphonattherapie und Kortikosteroidgabe auch zytostatische Chemotherapeutika und tumorbedingte Anämien beziehungsweise Immunsuppression die Regel sind, kann eine Monokausalität in der Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose jedoch in Frage gestellt werden (26;40).

Als weiterer Co-Faktor für die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose wird zudem eine adjuvante Chemo- oder Radiotherapie angesehen. Eine große Anzahl von 72,7% der Patienten wurde mittels Chemotherapeutika behandelt, was sicherlich in Kontext zur malignen Grunderkrankung zu betrachten ist. Kein Patient mit Osteoporose hatte eine Chemotherapeutikaeinnahme in der Medikamentenanamnese. Im Literaturvergleich wird auch hier in verschiedenen Fallserien eine Chemotherapie bei 54% bis 94% der untersuchten Patienten angegeben (4;40;75;77).

Die zytostatische Chemotherapie hat bei Patienten mit maligner Grunderkrankung große Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Dementsprechend wurden somit auch direkte, toxische Effekte einiger Zytostatika auf die Zellen des knochenbauenden Systems beobachtet. Auch sind Komplikationen im Mund- und Kieferbereich nach Chemotherapie seit langem bekannt (108). So kann eine Chemotherapie Störungen der Mikrozirkulation der Kiefer beschleunigen, welche unter Umständen zu Thrombosen der versorgenden Endarterien führen (106). Schon 1982 wurde erstmals von Schwartz et al. über Osteonekrosen im Kiefer als Komplikation einer Chemotherapie bei zahnlosen Patienten berichtet, wonach die Anfälligkeit von Gewebe mit hoher zellulärer Reproduktionsrate, wie zum Beispiel das Knochenmark des Kieferknochens oder das orale Epithel, für die Chemotherapeutika als mögliche Erklärung hierfür angesehen werden (106). Da sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunabwehr beeinträchtigt ist, zeigt sich die Infektionsabwehr der Kiefer unter Chemotherapie reduziert und komplikationsanfällig (106).

Zusätzlich zu Bisphosphonaten kommt zur Reduktion knochendestruktionsbedingter Schmerzen oft auch eine Strahlentherapie zum Einsatz. In dieser Studie wurden 21,2% der Patienten im Kopf- und Halsbereich bestrahlt, am restlichen Körper 60,6% der Patienten.

Entgegen der Erstdefinition des Krankheitsbildes der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose durch die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) wurden in dieser Studie Strahlentherapien im Bereich des Kopf- und Halsbereiches mit in die Auswertung einbezogen (31). Ziel der Aufnahme der Radiatio im Kopf- und Halsbereich in die Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose durch die AAOMS war es, das

Krankheitsbild nicht mit der Osteoradionekrose zu verwechseln. Eine Osteoradionekrose entwickelt sich jedoch nur, wenn speziell der Unterkiefer mit einer hohen Strahlendosis von bis zu über 50 Gray bestrahlt wird, wie es bei der therapeutischen Bestrahlung des Kieferknochens bei lokalen Malignomen, insbesondere dem Plattenepithelkarzinom, üblich ist (67;113;114). Eine Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich außerhalb des Kiefers kann zwar zu einer Beeinträchtigung der Durchblutung im Kieferknochen führen, jedoch ist die lokale Strahlendosis zu gering und kann nicht zu einer Osteoradionekrose führen (67;80;114;115). Die Patienten in dieser Auswertung waren explizit solche, bei denen nicht die Kieferknochen, sondern die Halswirbelsäule oder der Schädel zur Therapie von Metastasen bestrahlt wurde, so dass bewusst die Formulierung der „Radiatio im Kopf- und Halsbereich“ gewählt wurde und es nicht zu einer Radiatio im Bereich der Kieferknochen kam (siehe Tabelle 8, Kapitel 3.2.4, Seite 37). Alle Fälle mit therapeutischer Radiatio der Kiefer wurden nicht berücksichtigt und nicht in diese Auswertung mit einbezogen. So erscheint die Formulierung der Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und das gleichzeitige Werten einer Radiatio als Risikofaktor in dieser Studie zwar anfänglich als Widerspruch, was jedoch an der Definition des Krankheitsbildes selbst liegen dürfte und grundsätzlich eine explizite Unterscheidung zwischen einer Bestrahlung auf den Kieferknochen und im Kopf- und Halsbereich erfordert.

Es ist zu berücksichtigen, dass es bei malignen Grunderkrankungen durch Chemo- oder Radiotherapie, Anämie und Immunsuppression oft zu Wundheilungsstörungen kommen kann. Der hohe Prozentsatz von 72,2% an Patienten mit stattgehabter Chemotherapie, 60,6% der Patienten mit Radiotherapie und bekannte Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel lassen die Chemo- und Radiotherapie als möglichen Risikofaktor einer Kiefernekrose erscheinen. Die Kombination von zytostatischen Chemotherapeutika und Bisphosphonaten wird auch von anderen Autoren als möglicher Risikofaktor für eine Osteonekrose angegeben (26;116).

In dieser Studie wurde bei 77,3% der Patienten eine ossäre Metastasierung im Skelettsystem diagnostiziert, bei 21,2% der Patienten wurden Metastasen außerhalb des Skelettsystems festgestellt. Eine Medikation mit Bisphosphonaten steht in direkter Korrelation zur Behandlung von Knochenmetastasen, wodurch die hohe Patientenzahl von 77,3% zu erklären ist. In einer Publikation von Wessel, Dodson und Zarvas wurde sogar ein Anteil von 93,1% der Patienten mit vorhandenen Metastasen diagnostiziert (57).

Bei Patienten mit Knochenmetastasen zeigt sich durch erhöhte Osteoklastentätigkeit eine fortlaufende Knochendestruktion. Typische Folgeerscheinungen betroffener Patienten sind Schmerzen, pathologische Frakturen und Hyperkalzämien (117). Bei Vorliegen einer erhöhten Knochenabbaurate durch manifeste Knochenmetastasen kann durch den Einsatz von

Bisphosphonaten eine sehr effektive Reduktion der osteoklastischen Prozesse erreicht werden (1;117). Hierbei wirken Bisphosphonate wie eine mechanische Barriere zwischen Knochenoberfläche und Osteoklasten, ferner kommt es zu einer erhöhten Apoptoserate der Osteoklasten und Bisphosphonate bewirken so eine effektive Hemmung des fortschreitenden Knochenabbaus (1). Das Vorhandensein skelettaler Metastasen ist in direktem Zusammenhang zur malignen Grunderkrankung der betroffenen Patienten zu sehen und steht somit in Korrelation zur Häufigkeit der malignen Grunderkrankung bei Patienten mit bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose.

An der Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München wurde in Bezug auf mögliche Metastasierungen bei Patienten mit bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose eine Modifikation des empfohlenen Therapieschemas der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) vorgenommen (31;39). Die AAOMS empfiehlt eine stadienabhängige chirurgische Intervention bei bestehender bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose ab dem Stadium 2 (siehe Tabelle 2, Kapitel 1.2.5, Seite 18). In einer Modifikation des Therapieschemas durch die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in München wird empfohlen auch bei Stadium 0 und 1 operativ zu intervenieren. Bei operativer Therapie schon in Stadium 0 und 1 besteht auch im Frühstadium der Erkrankung die Möglichkeit einer Probeexzision von pathologisch verändertem Gewebe mit anschließender pathohistologischer Aufbereitung und Begutachtung. Durch eine frühzeitige pathohistologische Untersuchung kann differentialdiagnostisch bei Patienten mit maligner Grunderkrankung eine bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose von einer möglichen Knochenmetastase (Plasmozytom- oder metastatische Infiltration) im Kiefer unterschieden werden, welches ohne Probeexzision nicht möglich wäre (19;96). Zudem zeigen sich nach oben beschriebenem Procedere bessere Therapieerfolge (69).

Bei der Untersuchung der Rauchgewohnheiten gaben in dieser Studie 10,6% der Patienten an aktiv zu rauchen, 33,3% haben früher geraucht und mittlerweile das Rauchen sistiert. Dies deckt sich mit Ergebnissen in der Literatur, bei Abu-Id et al. und Marx et al. wird angegeben, dass 11,5% der Patienten aktiv rauchen und 27,7% früher geraucht haben (38;40).

Insgesamt 27,4% der Bevölkerung in Deutschland sind aktive Raucher und 19% haben früher geraucht, hierzu zählen rund 13,2 Millionen Männer und 8,5 Millionen Frauen (118). In der Altersgruppe von 50-55 Jahren rauchen 35,1%, in der Altersspanne von 55-60 Jahren 30,5% (118). Nikotin verursacht Durchblutungsstörungen, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aneurysmen und schwächt das Immunsystem in Verbindung mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten (119). Zudem stört Rauchen über endotheliale

Dysfunktion, gesteigerte Thrombozytenaggregation, erhöhtes Fibrinogen und entzündliche Prozesse die Blutzirkulation und –versorgung und fördert die Arteriosklerose (120).

In dieser Studie und auch in der Literatur konnte kein direkter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der Entwicklung einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose gezeigt werden, ein erhöhtes Risiko scheint nicht angezeigt zu sein (40;84). Die Tatsache, dass sich durch Nikotinkonsum eine verminderte Blutzirkulation und Förderung der Antiangiogenese zeigt, kann jedoch die Infektionsneigung und Wundheilungsstörung erhöhen, was die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose beeinflussen kann.

Die in dieser Studie dargestellten Altersangaben beziehen sich auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose. Der Altersdurchschnitt beträgt bei beiden Geschlechtern 66,98 Jahre, bei Männern 67,69 Jahre und bei Frauen 66,76 Jahre.

Insgesamt entspricht die Altersverteilung der untersuchten Patienten der für die vorliegenden onkologischen Grunderkrankungen geläufigen Altersverteilung (121). Zudem decken sich diese Angaben mit Publikationen in der Literatur, hier bewegt sich der Altersdurchschnitt zwischen 62 und 66 Jahren (57;76;77;79;84). Die Gruppe der Patienten mit einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose verteilt sich in allen Veröffentlichungen und auch in dieser Studie bevorzugt auf die fünfte bis siebte Lebensdekade. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erstdiagnose ist grundsätzlich in Zusammenhang zur Grunderkrankung zu sehen. Sowohl Tumorerkrankungen als auch Osteoporose treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Alter auf und gelten als Erkrankungen des hohen Alters. So erkrankt ein Großteil der Patienten mit Tumoren im Kopf- und Halsbereich in der fünften bis siebten Lebensdekade (122), die meisten Prostatakarzinome werden im Alter von 60 bis 80 Jahren diagnostiziert, das Plasmozytom besitzt seinen Häufigkeitsgipfel im Alter von 60 Jahren (123).

Der Großteil der Patienten litt in dieser Studie an einer malignen Grunderkrankung. Bei der Datenerhebung zeigte sich, dass 27,8% der Patienten im Zeitraum während der Datenerhebung an den Folgen der teils hoch malignen Grunderkrankung verstorben war. Ähnliche Werte zeigen sich auch in der Literatur, beispielsweise starben in einer Studie von Van den Wyngaert et al. 33% der Patienten an den Folgen der Grunderkrankung (77). Dieses Ergebnis zeigt, dass die malignen Grunderkrankungen der Patienten und deren Therapie und Heilung bei aller Diskussion zur Behandlung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose grundsätzlich vordergründig sein sollten.

Das teils hohe Alter stellt aufgrund der Therapie einer Kiefernekrose ein besonderes Problem dar. So liegen neben der Grunderkrankung oft auch zusätzliche, die Therapie erschwerende,

Begleiterkrankungen vor, was dazu zwingen kann, Kompromisse bei der Therapie einzugehen. Die Altersverteilung der Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose lässt sich demnach auf die malignen Erkrankungen, die der Bisphosphonattherapie zugrunde liegen, zurückführen.

### **4.3 Klinische Präsentation**

Das klinische Bild einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose kann stark variieren, wobei neben dem intra- oder extraoral exponierten Knochen, welcher das Leitsymptom der Erkrankung darstellt, auch Schwellungen, Schmerzen und entzündliche Veränderungen bis hin zu Abszessen, auftreten können (40;64). Neben möglichen Frühsymptomen wie Fistelbildungen und Sensibilitätsstörungen kann es im Spätstadium der Erkrankung im Unterkiefer zu pathologischen Frakturen kommen, im Oberkiefer zur Beteiligung der Kieferhöhle im Sinne einer Mund-Antrum-Verbindung oder einer Sinusitis (39;43;124).

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) veröffentlichte 2007 und 2009 eine Stadieneinteilung für die verschiedenen Ausprägungen des Krankheitsbildes (siehe Tabelle 3, Kapitel 2.1, Seite 20) (32). Das in dieser Studie am häufigsten vertretene Stadium 2 wurde bei 65,2% der Patienten diagnostiziert. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur, Van den Wyngaert et al. beschreiben in einer Veröffentlichung von 2008 das Stadium 2 mit 64%, gefolgt von Stadium 1 und Stadium 3 (77). In einer Fallserie von O’Ryan et al. wird das Stadium 2 mit 75% angegeben (50). Auffällig ist, dass in der vorliegenden Studie das Stadium 0 mit fehlender klinischer Ausprägung mit 6,1% relativ häufig vertreten war. Dies zeugt davon, dass in Zukunft schon vor einer klinischen Auffälligkeit mehr Aufmerksamkeit auf das Krankheitsbild der Kiefernekrose nach Bisphosphonattherapie gerichtet werden muss, um eine mögliche Fortschreiten der bis dahin symptomarmen Ausprägung vorzubeugen und zu therapieren. Kritisch zu beurteilen ist, dass es sich hierbei um retrospektive Studien handelt. In Bezug auf die Stadieneinteilung sollte bei allen veröffentlichten Daten die Art der durchgeführten Studie kritisch betrachtet werden und zwischen klinisch-prospektiven und retrospektiven Studien unterschieden werden. Bei prospektiv durchgeführten Studien ist die für eine Stadieneinteilung unabdingbare klinische Untersuchung problemlos durchführbar. Bei retrospektiven Analysen ist jedoch eine Klassifikation in bestimmte Stadien, auch bei vollständig auswertbarer Datensammlung, nur eingeschränkt möglich. Insbesondere bei Stadium 0 und 1 mit per definitionem klinischer Beschwerdefreiheit kann das gewählte Studiendesign zur Auswertung essentiell sein. Umso wichtiger ist es das klinische Verständnis zur bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in

Zukunft mittels prospektiv-klinischer Studien zu manifestieren. Ergänzend dazu bedarf auch die Wertigkeit der empfohlenen Stadieneinteilung nach AAOMS einer kritischen Betrachtung: Nach Aktualisierung der Therapieempfehlungen der AAOMS im Jahre 2009 wurde ergänzend zu den Stadien 1-3 das Stadium 0 eingeführt. Bei Erkrankung an einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose liegt im Stadium 0 klinische Beschwerdefreiheit ohne freiliegenden Knochen vor (siehe Tabelle 3, Kapitel 2.1, Seite 20) (32). Hierbei zeigt sich jedoch ein Widerspruch zur Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, in der freiliegender Knochen als Leitsymptom der Erkrankung beschrieben wird (32). Dies zeigt deutlich den Bedarf der weiteren Forschung am Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose um fundiertes Verständnis auch zur Diagnose, Therapie und Therapieempfehlungen zu erlangen. In diesem Zusammenhang könnte als Ausblick für die Zukunft auch eine mögliche Modifikation der durch die AAOMS empfohlene Stadieneinteilung über Berücksichtigung der Größe des freiliegenden Knochenareals und der Lokalisation der Osteonekrose in Betracht gezogen werden (31;32;80). Somit könnten gegebenenfalls auch Unstimmigkeiten bezüglich der Definition der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mit freiliegendem Knochen als Leitsymptom und dem als beschwerdefrei definierten Stadium 0 überarbeitet werden. Zudem ist es auch von enormer Bedeutung, die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose schon im Frühstadium der Erkrankung diagnostizieren zu können, da bei früher Intervention günstigere Heilungsaussichten bestehen und weniger invasiv vorgegangen werden kann als bei verzögerter Therapie von Spätstadien (65;124).

Die Leitsymptome dieses Krankheitsbildes stellen freiliegender Kieferknochen und Schmerzen dar, welche in dieser Studie jeweils bei 93,9% und 78,8% der Patienten aufgetreten sind und sich mit Angaben in der Literatur decken. Sowohl freiliegender Kieferknochen als auch Schmerzen stellen die mit Abstand am häufigsten vorkommende klinische Präsentation dar, Elad et al. berichten in deren Publikation von 79% der Patienten mit freiliegendem Knochen und 75% mit Schmerzen (79), van den Wyngaert et al. von 81,7% mit schmerzhafter Ausprägung (77) und Boonyapakorn et al. von 77% mit freiliegendem Knochen (4).

Desweiteren traten Wundheilungsstörungen (68,2%), intraorale Schwellungen (51,5%) und Entzündungen (63,6%) bei über der Hälfte der Patienten auf und zeigten sich somit sowohl in dieser Studie als auch in der Literatur als häufig vorkommende klinische Erscheinungsbilder (4;40;75;79). Außerdem kann es bei fortgeschrittenem Krankheitsbild zudem im Unterkiefer zu pathologischen Frakturen kommen, wie es in dieser Studie bei 3 von 66 Patienten (4,5%) der Fall war. In der Literatur scheint das Frakturrisiko ebenfalls eher gering zu sein, Abu-Id et

al. berichtet von einer Prävalenz von 3,8%, Mavrokokki et al. von 1,0% (40;76). Dies ist jedoch im direkten Zusammenhang zur klinischen Ausprägung des Krankheitsbildes der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zu sehen. Alle in dieser Studie diagnostizierten pathologischen Kieferfrakturen traten bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Stadium 3) mit ausgeprägtem, destruierten und nekrotischen Knochenarealen im Unterkiefer auf. Der weitaus größte Anteil der Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose (65,2%) wurde jedoch während des Stadiums 2 vorstellig und therapiert, so dass ein Fortschreiten des Krankheitsbildes frühzeitig verhindert werden konnte.

Aktuelle wissenschaftliche Publikationen thematisieren Fistelbildungen sowie Beeinträchtigungen der Sensibilität im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior im Sinne eines Vincent'schen Zeichens als mögliche Frühsymptome bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrosen (39;124). In dieser Studie zeigten 9,1% der Patienten Sensibilitätsstörungen (Vincent'sches Zeichen) im Unterkiefer. Gefühlstörungen im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior im Rahmen entzündlicher Veränderungen der Kiefer sind seit langem bekannt und wurden erstmals 1896 von B. Vincent beschrieben (125). Die Beteiligung des Nervus alveolaris inferior im Sinne einer Hypästhesie oder Anästhesie wurde von Otto et al. als ein seltenes, jedoch charakteristisches Zeichen einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose beschrieben, das im Frühstadium der Erkrankung und auch als Initialsymptom auftreten kann (39). Da die Bisphosphonatgabe zumeist zur Prävention und Therapie der skelettalen Metastasierung maligner Grunderkrankungen dient, muss differentialdiagnostisch eine metastatische Infiltration des Kieferknochens ausgeschlossen werden.

Auch die in dieser Studie bei 40,9% der Patienten vorliegende Fistelbildung wurde als mögliches typisches Frühsymptom einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose beschrieben (79;124).

Die Mehrzahl der klinischen Symptome einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose ist unspezifisch, deshalb spielen differentialdiagnostische Überlegungen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass ein Großteil der betroffenen Patienten an malignen Grunderkrankungen leidet, eine erhebliche Rolle. Eine Diagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose schon im Frühstadium der Erkrankung durch die behandelnden Ärzte und Zahnärzte ist von besonderer Bedeutung, da bei früher Intervention günstigere Heilungsaussichten bestehen und mögliche resultierende Knochendefekte weniger stark ausgeprägt sind als bei Therapie von Spätstadien (65;124). Da die meisten klinischen Symptome bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrosen unspezifisch sind und neben lokal entzündlichen Veränderungen auch auf der Basis metastatischer Infiltrationen entstehen können, ist eine pathohistologische Abklärung



grundsätzlich zwingend notwendig. Die Therapie sollte interdisziplinär und an spezialisierten Zentren erfolgen.

Nach anfänglich konservativen Therapieempfehlungen ist ein Trend zur frühen chirurgischen Intervention mit günstigeren Heilungstendenzen zu erkennen (66;96). Somit stellt das Therapiekonzept der Ludwigs-Maximilians-Universität in München eine erfolgsversprechende Alternative zum Therapieschema der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (siehe Tabelle 2, Kapitel 1.2.5, Seite 18) dar.

Das Münchener Konzept empfiehlt eine frühzeitige chirurgische Intervention bei allen Stadien 0-3 und geht mit einer pathohistologischen Diagnosesicherung und Vermeidung der Progression der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose einher (67;68). Differentialdiagnostisch kann somit bei Patienten mit maligner Grunderkrankung über die histopathologische Sicherung des Resektates auch eine mögliche Plasmozytom- oder metastastische Infiltration analysiert werden. Aktuelle Daten chirurgisch behandelter Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose liefern sehr gute Ergebnisse der Wundheilung und es zeigt sich bei über 85% der Patienten eine mukosale Heilung (67;126). In diesem Zusammenhang stellt die im Jahre 2009 beschriebene Methode der fluoreszenzorientierten chirurgischen Nekroseabtragung eine vielversprechende Methode zur chirurgischen Therapie der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen dar (68).

#### **4.4 Schlussfolgerung in Bezug zu aktuellen Pathogenesemodellen**

##### Aktuelle Pathogenesemodelle

Ziel dieser Untersuchung war es, auch einen Beitrag zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes und der einzelnen Pathogenesetheorien zu leisten. Zum heutigen Zeitpunkt existieren verschiedene Erklärungsansätze zur Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose.

Nach Erstschreibung im Jahre 2003 wurde erstmals pathogenetisch der antiangiogenetische Effekt der Bisphosphonate in den Mittelpunkt gestellt (27;29). Es wurde vermutet, dass die verminderte endotheliale Zellproliferation und die Apoptosereaktion durch die applizierten Bisphosphonate zu einer Störung der intraossären Angiogenese führen können, was bereits in experimentellen Arbeiten nachgewiesen wurde (94;127). Zudem weist die Maxilla aufgrund ihrer Spongiosastruktur eine gute Durchblutung auf, im Gegensatz dazu wird die Mandibula aber mit einer reduzierten Anzahl an Gefäßen versorgt und besitzt eine starke Kortikalis. Diese anatomischen Besonderheiten könnten das häufigere Auftreten der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose im Unterkiefer sowie die ungünstigeren Therapieverläufe erklären

(1;39;128). Gleiche Beobachtungen konnten in dieser Studie bestätigt werden, die Mehrheit der Patienten zeigte eine Lokalisation der Osteonekrose im Unterkiefer und der Oberkiefer war weitaus seltener betroffen. Diese Theorie liefert jedoch keine Erklärung für den fast ausnahmslosen Befall des Kiefers.

Andere Autoren sehen die Ursache für die Entwicklung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose darin, dass Bisphosphonate Osteoklasten und den Abbau alten Knochens hemmen (129). Trotz positiver Knochenbilanz setzen Bisphosphonate den Knochenumbau und die Knochenerneuerungsprozesse herab, so dass das Gleichgewicht der ossären Reparation gestört ist. Bisphosphonate haben die Eigenschaft eine Reduktion des Remodelings zu induzieren, was letztlich zu einer Apoptose und Akkumulation der avitalen Osteozyten im Knochen führt (1). Der geschwächte Knochen wird spröde und es können Mikrofrakturen resultieren (130;131). Zudem zeigen Bisphosphonate eine zytotoxische und antiproliferative Potenz, welche zur Schädigung von Endothelzellen der Gefäße und Zellen der Mukosa führen kann. Dies könnte die gestörte Wundheilung im Rahmen einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose erklären (7;132), was sich auch in dieser Studie bei 68,2% der Patienten zeigte.

Auch eine erhöhte Anfälligkeit der Kieferknochen zur Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose wurde aufgrund ihrer konstant hohen Belastungen durch mastikatorische Aktivitäten vermutet (133). Die Mundhöhle weist physiologisch ein großes Keimspektrum auf und Mukosadefekte können nach dentalen Eingriffen eine Eintrittspforte für pathogene Keime darstellen (134). Bestehende parodontale Erkrankungen oder eine Traumatisierung der Mukosa werden als Problembereiche angesehen, in denen eine gestörte Selbstreparatur zum Tragen kommt. Bakterielle Infektionen können somit als mögliche Kofaktoren für die Entstehung des Krankheitsbildes gelten (135).

Derzeit geht man davon aus, dass die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose im Wesentlichen von der Dauer der Behandlung und dem applizierten Bisphosphonat selbst abhängig ist. Je länger die Applikationsdauer beziehungsweise je stärker die relative Potenz des Bisphosphonates ist, desto größer scheint die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (3;42). Zudem besteht in der Literatur der Konsens, dass die Entstehung des Krankheitsbildes einer multifaktoriellen Genese unterliegt und zusätzliche Risikofaktoren das Auftreten wahrscheinlicher machen oder beschleunigen (80;135).

Viele Publikationen weisen zudem darauf hin, dass Osteonekrosen der Kiefer häufig mit einem vorausgehenden dentalen, zahnärztlichen Eingriff wie Zahnextraktionen oder anderen lokalen, chirurgischen Eingriffen in Zusammenhang gebracht werden (2;6;34;40). Solche Eingriffe stellen durch Knochen- und Weichteilwunden eine Eintrittspforte für die in der

Mundhöhle zahlreich vorhandenen Erreger dar. Der durch die Bisphosphonattherapie in seiner Abwehr und Selbstreparaturfähigkeit geschwächte Knochen kann somit zum Ausgangspunkt für die Entwicklung ausgedehnter Kiefernekrosen werden.

Bisher konnte jedoch keine der genannten Hypothesen, weder einzeln noch in Kombination, eine umfassende Erklärung zur Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose liefern und Fragestellungen höchster Wichtigkeit bleiben unbeantwortet, und zwar:

- Warum ist annähernd ausschließlich der Kieferknochen involviert?
- Wie und warum unterscheiden sich die verschiedenen Bisphosphonate in ihrer unterschiedlichen Potenz in Bezug auf die Pathogenese?
- Welche Rolle spielen potentielle systemische Risikofaktoren und auslösende dentale Ereignisse?

Eine aktuelle Publikation von Otto et al. aus dem Jahre 2010 beschreibt eine neuartige Pathogenesetheorie, welche dentogenen Infektionen und dem lokalen pH-Wert der Mundhöhle in der Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose eine entscheidende Schlüsselrolle zuschreibt (19).

Stickstoffhaltige Bisphosphonate binden bei neutralem pH-Wert an die Resorptionslakunen des Knochens, lösen sich im sauren Milieu jedoch wieder heraus und werden aktiviert (136). Diese unterschiedlichen pH-Wert-abhängigen Milieus könnten zum Teil die Pathogenese bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrosen erklären und interessante Überlegungen liefern, weshalb ausschließlich der Kieferknochen, welcher aufgrund der Häufigkeiten dentogener Infektionen anfällig für pH-Wert-Veränderungen ist, betroffen ist (19). Dieser Pathomechanismus wurde auch in vitro auf zellulärer Ebene bestätigt und es zeigte sich, dass stickstoffhaltige Bisphosphonate im sauren Milieu einen viel stärkeren zytotoxischen Effekt im Vergleich zu nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonaten aufweisen (96). Somit scheint es nicht überraschend, dass Patienten mit intravenöser Applikation stickstoffhaltiger Bisphosphonate das höchste Risiko zur Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zeigen.

Die dargestellte Pathogenesetheorie liefert auch eine Erklärung dafür, weshalb sich präventive Maßnahmen vor und während der Therapie mit Bisphosphonaten positiv auf die Minimierung infektiöser Geschehen und somit wiederum auf das Risiko der Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose auswirken könnten (51;137). Aktuelle Publikationen bestätigen auch, dass sich frei gelöste und nicht an den Knochen gebundene Zoledronsäure toxisch auf humane Fibroblasten auswirken, während an Hydroxylapatit gebundene Bisphosphonate vollkommen inert verweilen (138). Somit ist eine gesteigerte Ansäuerung der

Hauptmechanismus zur Freisetzung von gebundenen Bisphosphonaten aus dem Knochen (96).

### Empfehlungen für Therapieansätze

Die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose kann Einfluss auf die onkologische Behandlung der zumeist malignen Grunderkrankung haben. Bei einem Großteil der Patienten (77,3%) führte das Auftreten der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose hoch maligner Grunderkrankung zu einer Unterbrechung onkologischer Therapien.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis war, dass weniger als 10% der Patienten vor Beginn einer Bisphosphonattherapie bei einem Zahnarzt oder Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen vorstellig wurden. Publikationen von Expertengremien empfehlen jedoch, dass die Prävention einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose vor dem Start einer Therapie mit Bisphosphonaten beginnen sollte (32;64). Die Effektivität präventiver Maßnahmen, wie Patientenaufklärung, intraorale Grundsanierungen und Behandlung akuter oder chronischer Infektionen vor dem Therapiebeginn mit Bisphosphonaten, gilt als erwiesen (51;137).

Die daraus resultierende Konsequenz stellt eine entsprechende Prophylaxe vor Langzeittherapie mit Bisphosphonaten dar. So ist eine dentale Grundsanierung vor Gabe der Bisphosphonate anzuraten, so dass unter konsekutiver Bisphosphonat-Therapie zahnärztlich-chirurgische Eingriffe auf ein Minimum reduziert werden können. Es sollte interdisziplinär zwischen Allgemeinmedizinern, Onkologen, Osteologen, Zahnärzten, Oralchirurgen und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen behandelt werden um etwaige Risikofaktoren, welche die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose begünstigen könnten, frühzeitig erkennen zu können (4;30;40). Außerdem ist die Etablierung eines regelmäßigen Recall-Systems zur Früherkennung bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrosen ausschlaggebend für erfolgreiche Therapieergebnisse und Resultate zur Prävention des Krankheitsbildes.

Weitere intensive Grundlagenforschung zur bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist jedoch nötig, um die komplexen pathogenetischen Mechanismen zu verstehen, so dass bisherige Pathogeneseansätze ihren hypothetischen Charakter verlieren.

## 5. Zusammenfassung

Bisphosphonate haben ein breites Indikationsgebiet und werden je nach Art des Präparates und relativer Potenz erfolgreich sowohl bei Knochenmetastasierungen solider Tumoren und Plasmozytomen, als auch bei Osteoporose und anderen Knochenstoffwechselstörungen eingesetzt. Seit der Erstbeschreibung im Jahre 2003 häufen sich Meldungen, in denen Bisphosphonate mit Nekrosen im Kiefer assoziiert werden. Das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose steht seitdem weltweit im wissenschaftlichen Fokus. Die klinische Präsentation der betroffenen Areale einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist unspezifisch und kann sich von einer schlecht heilenden Extraktionsalveole bis hin zu einer massiven Nekrose des kompletten Kieferknochens mit Sequester oder einem ausgeprägten Weichteilinfekt erstrecken. Auch die Symptomatik der Erkrankung ist unspezifisch und reicht von asymptomatisch bis hin zu massiven Schmerzen mit Verlust der Sensibilität. Weitere Begleiterscheinungen sind Weichgewebssymptome wie entzündete und geschwollene Gingiva oder Mundschleimhaut, Abszess- und Fistelbildungen oder auch pathologische Kieferfrakturen.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, anhand der Befragung von Patienten und behandelnden Ärzten mittels Fragebögen und der Auswertung gesammelter Daten, mögliche systemische Risikofaktoren und die klinische Präsentation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zu eruieren. In einem Zeitraum von 2003 bis 2009 wurden Daten von insgesamt 126 Patienten erfasst, welche zur Therapie einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in München vorstellig waren.

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Untersuchung der klinischen Präsentation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose das häufige Auftreten einer Kiefernekrose im Bereich der Molaren und Prämolaren im Unterkiefer (70,6%) beidseits mit einer auffällig symmetrischen Verteilung. Eine ähnliche Symmetrie zeigte sich auch in der Molaren- und Prämolarenregion beidseits im Oberkiefer. Die Einteilung der verschieden starken Ausprägungen des Krankheitsbildes nach den Richtlinien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons zeigte bei Stadium 2 einen Wert von 65,2%. Auffällig ist zudem, dass das Stadium 0 mit 6,1% relativ häufig vertreten war. Die am stärksten vertretenen klinischen Anzeichen einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose waren in dieser Arbeit freiliegender Knochen mit einer Häufigkeit von 93,9% und Schmerzen mit einer Häufigkeit von 78,8%. Diesen folgten Wundheilungsstörungen, Schwellungen und Entzündungen bei mehr als der Hälfte der Patienten, eine pathologische Fraktur des Unterkiefers konnte bei

4,5% der Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose festgestellt werden, Sensibilitätsstörungen im Sinne eines Vincent'schen Zeichens traten bei 9,1% der Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose auf. Mit einem Anteil von 92,9% war in dieser Studie ein Großteil der Patienten an einer malignen Grunderkrankung erkrankt, allem voran das Mammakarzinom, gefolgt vom Plasmozytom und Prostatakarzinom, nur 7,1% der Patienten litten an einer Osteoporose. Das am häufigsten verabreichte Bisphosphonatpräparat war Zoledronat (47,6%). Bei einem auffällig hohen Anteil von 77,3% der Patienten wurde nach der Erstdiagnose der Erkrankung die weitere Therapie mit Bisphosphonaten unterbrochen, bei 58,8% der Patienten wurde die Therapie nicht nur zeitweilig, sondern auch permanent unterbrochen. Zu möglichen systemischen Risikofaktoren können ein Diabetes mellitus (10,6%), eine Osteoporose (31,1%), die Co-Medikation mit Kortikosteroid-Präparaten (48,5%), eine Chemotherapie (72,7%) und eine stattgehabte Radiatio gezählt werden.

Für die Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose können die Potenz des Bisphosphonat-Präparates, dessen Applikationsform und die Dauer der Bisphosphonat-Therapie als mögliche Risikofaktoren gezählt werden. Vorausgegangen Studien entsprechend war Zoledronat als wirkstärkstes Bisphosphonat zugleich auch am häufigsten mit dem Auftreten von bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen vergesellschaftet. Zudem können zahnärztlich-chirurgische, lokale Manipulationen im oralen Milieu als möglicher Risikofaktor angesehen werden. Auch vor dem Hintergrund dentoalveolärer Traumata als mögliche Auslöser einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose lässt sich zusammenfassend sagen, dass der Planung der Zahnsanierung vor Bisphosphonatgabe oberste Priorität eingeräumt werden sollte.

Nachdem die Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose nach wie vor unklar ist, scheint eine weiterhin interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Osteologen, Internisten und Zahnärzten beziehungsweise Kieferchirurgen und die Sensibilisierung betroffener Patienten wichtig. Da die grundlagenwissenschaftlichen, klinischen und präklinischen Forschungen zur Beschreibung der Inzidenz, Ätiologie und Pathophysiologie der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose im Zentrum des weltweiten Forschungsinteresses stehen, sollten regelmäßige Aktualisierungen des Wissenstandes und der Therapieempfehlungen erfolgen.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Bartl R, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual (2006) - Springer Verlag, Berlin New York Heidelberg - 2006 - ISBN 3-540-25362-9
- (2) Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B et al. 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.
- (3) Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34):8580-8587.
- (4) Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart 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(9):857-869.
- (5) Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009; 44(1):4-10.
- (6) Hoff AO, Toth BB, Altundag K et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6):826-836.
- (7) Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41(3):318-320.
- (8) Wang EP, Kaban LB, Strewler 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(7):1328-1331.
- (9) van der PG, Vloedgraven H, van BE, van dW-P, Lowik C, Papapoulos S. Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98(3):698-705.
- (10) Bilston LE, Little DG, Smith NC, Williams P, Briody J. Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2002; 17(9-10):716-718.
- (11) Astrand J, Harding AK, Aspenberg P, Tagil M. Systemic zoledronate treatment both prevents resorption of allograft bone and increases the retention of new formed bone during revascularization and remodelling. A bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7:63.
- (12) Shibata T, Komatsu K, Shimada A et al. Effects of alendronate on restoration of biomechanical properties of periodontium in replanted rat molars. *J Periodontal Res* 2004; 39(6):405-414.
- (13) Schilling F, Eckardt A, Kessler S. [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000; 138(6):530-539.

- (14) Kuijpers SC, de JE, Hamdy NA, van Merkesteyn JP. Initial results of the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible with bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39(1):65-68.
- (15) Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8):1100-1103.
- (16) Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003; 97(3 Suppl):840-847.
- (17) Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF et al. 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(2):148-152.
- (18) Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:367-401.
- (19) Otto S, Hafner S, Mast G et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(5):1158-1161.
- (20) Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97(12):2692-2696.
- (21) Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327(7413):469.
- (22) Jagdev SP, Purohit P, Heatley S, Herling C, Coleman RE. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001; 12(10):1433-1438.
- (23) Palaska PK, Cartos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* 2009; 14(11):1154-1166.
- (24) Mehrotra B. Safety profile of intravenous bisphosphonates. *Semin Oncol* 2007; 34(6 Suppl 4):S24-S27.
- (25) Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl):13-18.
- (26) 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(5):527-534.
- (27) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115-1117.
- (28) Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1104-1107.
- (29) Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4253-4254.



- (30) Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA et al. Prevalence and risk factors of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Prostate Cancer Patients with Advanced Disease Treated with Zoledronate. *Eur Urol* 2008; 54(5):1066-1072
- (31) AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):369-376
- (32) AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws - 2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 May; 67(5 Suppl):2-12
- (33) Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al. 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(6):620-623.
- (34) Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24(6):945-952.
- (35) Groetz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(10):1571-1572.
- (36) Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42(3):327-329.
- (37) Reid IR, Cundy T. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38(1):5-9
- (38) 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(11):1567-1575.
- (39) Otto S, Hafner S, Grotz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(3):589-592.
- (40) Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36(2):95-103.
- (41) 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(1):59-64
- (42) Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7(6):508-514.
- (43) Pazianas 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(8):1548-1558.

- (44) Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(6):1139-1145.
- (45) Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics* 2009; 29(7):1971-1984.
- (46) Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2(1):7-14.
- (47) Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(4):433-441.
- (48) Wilde F, Steinhoff K, Frerich B et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107(3):412-419.
- (49) O'Ryan FS, Khoury S, Liao W et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(7):1363-1372.
- (50) O'Ryan FS, Khoury S, Liao W et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(7):1363-1372.
- (51) Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91(7):968-971.
- (52) Froelich K, Radeloff A, Kohler C et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the external ear canal: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011 Feb 16 [Epub ahead of print]; PMID: 21327733
- (53) Bauss F, Pfister T, Papapoulos S. Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(4):406-408.
- (54) Novince CM, Ward BB, McCauley LK. Osteonecrosis of the Jaw: An Update and Review of Recommendations. *Cells Tissues Organs* 2009; 189(1-4):275-283
- (55) Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21(3):349-353.
- (56) Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42(5):841-847.
- (57) 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(4):625-631.
- (58) Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):1172-1175.

- (59) Kenealy M, Prince HM. Current status of new drugs for the treatment of patients with multiple myeloma. *Intern Med J* 2006; 36(12):781-789.
- (60) 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(11):1567-1575.
- (61) Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):1172-1175.
- (62) Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(8):1117-1124.
- (63) Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(2):243-253.
- (64) Khosla S, Burr D, Cauley J et al. 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(10):1479-1491.
- (65) Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45(8):628-632.
- (66) Vescovi P, Manfredi M, Merigo E et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 2010; 25(1):101-113.
- (67) Pautke C, Bauer F, Bissinger O et al. Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(1):125-129.
- (68) Pautke C, Bauer F, Tischer T et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(3):471-476.
- (69) Pautke C, Bauer F, Otto S et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(1):84-91.
- (70) Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348(9041):1535-1541.
- (71) Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(8):488-493.
- (72) Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4):517-523.

- (73) Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20(17):3719-3736.
- (74) Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2008; 13(8):911-920.
- (75) Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(4):850-855.
- (76) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):415-423.
- (77) Van den WT, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol* 2009; 20(2):331-336.
- (78) Pires FR, Miranda A, Cardoso ES et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. *Oral Dis* 2005; 11(6):365-369.
- (79) Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E. Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol* 2006; 28(6):393-398.
- (80) Otto S, Abu-Id MH, Fedele S et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39(4):272-277
- (81) 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(11):1567-1575.
- (82) Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 2):6222s-6230s.
- (83) Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007; 18(10):1363-1370.
- (84) Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E et al. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27(32):5356-5362
- (85) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144(10):753-761.
- (86) Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25(17):2464-2472.

- (87) Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8):1047-1053.
- (88) 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(11):1567-1575.
- (89) 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(11):1567-1575.
- (90) Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T. [Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10(2):73-81.
- (92) Bertoldo F, Santini D, Lo C, V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(12):711-721.
- (93) Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler 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(3):289-295.
- (94) Fournier P, Boissier S, Filleur S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62(22):6538-6544.
- (95) 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(11):1567-1575.
- (96) Otto S, Pautke C, Opelz C et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(11):2837-2845.
- (97) Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC et al. Higher incidence of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009; 27(2):221-226.
- (98) Gebara SN, Moubayed H. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(17):1541-1547.
- (99) Urade M. [Diabetes mellitus and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws]. *Clin Calcium* 2009; 19(9):1332-1338.
- (100) Fassbender WJ, Stumpf UC. [DVO guideline 2006. What changes have there been in the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis?]. *Z Rheumatol* 2006; 65(5):364-369.
- (101) Zalavras C, Shah S, Birnbaum MJ, Frenkel B. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13(2-4):221-235.
- (102) Hess LM, Jeter JM, Ham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121(6):475-483.

- (103) Grana J, Mahia IV, Meizoso MO, Vazquez T. Multiple osteonecrosis of the jaw, oral bisphosphonate therapy and refractory rheumatoid arthritis (Pathological fracture associated with ONJ and BP use for osteoporosis). *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(2):384-385.
- (104) Le GB, Berthelot JM, Maugars Y, Romas E. Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease. *Curr Pharm Des* 2010; 16(27):3045-3052.
- (105) Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(6):1366-1380.
- (106) 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(6):395-403.
- (107) Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(6):763-764.
- (108) Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. *Head Neck Surg* 1982; 4(3):251-253.
- (109) Calabrese L, Resztak K. Thalidomide revisited: pharmacology and clinical applications. *Expert Opin Investig Drugs* 1998; 7(12):2043-2060.
- (110) Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000; 108(6):487-495.
- (111) Lenardo TM, Calabrese LH. The role of thalidomide in the treatment of rheumatic disease. *J Clin Rheumatol* 2000; 6(1):19-26.
- (112) Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341(21):1565-1571.
- (113) Grotz KA, Walter C, Kuttner C, Al-Nawas B. [Relevance of bisphosphonate long-term therapy in radiation therapy of endosteal jaw metastases]. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(4):190-194.
- (114) Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(4):321-327.
- (115) Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol* 2004; 22(24):4867-4868.
- (116) Schirmer I, Peters H, Reichart PA, Durkop H. [Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005; 9(4):239-245.
- (117) Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(6):2038-2044.
- (118) Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus Rauchen 2006, 2005, 2003, 1999. 22-6-2006.

- (119) Jacobsen LK, Krystal JH, Mencl WE, Westerveld M, Frost SJ, Pugh KR. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol Psychiatry* 2005; 57(1):56-66.
- (120) Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46(1):91-111.
- (121) Engel J. Tumorzentrum München: Basis-Statistiken C90: Plasmozytom, URL: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de>; Datenbankstand: 13.10.07. 22-5-2009.
- (122) Bernardi D, Barzan L, Franchin G et al. Treatment of head and neck cancer in elderly patients: state of the art and guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53(1):71-80.
- (123) Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, Lieber MM, Jacobsen SJ. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. *J Urol* 1999; 161(2):529-533.
- (124) Mawardi H, Treister N, Richardson P et al. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(3):593-601.
- (125) Vincent B. Sur un signe precoce de certaines osteites du maxillaire inferieur de terminant par necrose. 1896. *Rev Trimestr Suisse d'Odontol* 6:148.
- (126) Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010; 18(4):449-460.
- (127) Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302(3):1055-1061.
- (128) 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(11):1567-1575.
- (129) Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(1):42-55.
- (130) 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(11):1567-1575.
- (131) Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig* 2010; 14(3):271-284.
- (132) Landesberg R, Cozin M, Cremers S et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5):839-847.
- (133) Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10(2):97-101.

- (134) Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(4):767-775.
- (135) Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(5):682-689.
- (136) Sato M, Grasser W, Endo N et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88(6):2095-2105.
- (137) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T et al. 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* 2009; 20(1):137-145.
- (138) Agis H, Blei J, Watzek G, Gruber R. Is zoledronate toxic to human periodontal fibroblasts? *J Dent Res* 2010; 89(1):40-45.



## **7. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Überblick über häufig verschriebene Bisphosphonate, Handelsnamen, Einsatzgebiete und ihre Applikationsfrequenz (i.v. = intravenös, p.o. = peroral; Referenz [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de), Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main)

Tabelle 2: Empfohlenes Therapieschema einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) von 2009

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Schweregrade einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in Anlehnung an die Stellungnahme der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) von 2009

Tabelle 4: Erfasste Parameter und Patientendaten der Datensammlung

Tabelle 5: Geschlechterverteilung in Bezug auf die Grunderkrankungen der Patienten.

Tabelle 6: Übersicht über applizierte Bisphosphonatpräparate (n=126)

Tabelle 7: Übersicht der verwendeten Medikamente aus der Gruppe der Kortikosteroide

Tabelle 8: Patienten mit Kopf-Hals-Radiatio: Grunderkrankung, Lokalisation der Radiatio und Lokalisation der Osteonekrose

Tabelle 9: Altersdurchschnitt aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Tabelle 10: Altersdurchschnitt bei Patienten mit maligner Grunderkrankung

Tabelle 11: Häufigkeiten der Applikationsformen der Bisphosphonatpräparate

Tabelle 12: Übersicht aller Ergebnisse der Untersuchung des klinischen Erscheinungsbildes einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (n=66)

## **8. Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Wirkmechanismen der Bisphosphonate auf zellulärer Ebene (nach Bartl, von Tresckow, Bartl 2006)

Abb. 2: starke Ausprägung einer Osteonekrose im Unterkiefer mit nekrotischem Areal regio 35-38. 54 Jahre alter Patient, männlich, mit metastasierendem Hypopharynxkarzinom, präoperativer Zustand

Abb. 3: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose im Unterkiefer; nekrotisches Knochenareal regio 35-36. 74 Jahre alte Patientin, metastasierendes multiples Myelom als Grunderkrankung, präoperativer Zustand

Abb. 4: gleicher Patient wie in Abb. 3. Intraoperativer Situs mit ausgeprägtem Knochensequester regio 34-36

Abb. 5: Orthopantomogramm mit Transluzenzen im Sinne von inhomogen strukturiertem osyteolytischen Knochens regio 34-37. Männlicher Patient, 63 Jahre alt mit metastasierendem multiplem Myelom.

Abb. 6: Drei Gruppen der Risikofaktoren zur Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose

Abb. 7: Verteilung der Grunderkrankungen des Patientenkollektivs (n=126)

Abb. 8: Graphische Darstellung der applizierten, stickstoffhaltigen Bisphosphonatpräparate

Abb. 9: Graphische Auswertung der Häufigkeiten des Auftretens einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose im Oberkiefer (OK) und Unterkiefer (UK)

Abb. 10: Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen im Gesamtpatientengut. Prozentuale Verteilung in den verschiedenen Kieferbereichen, dargestellt entsprechend dem Zahnschema der FDI (OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer)

Abb. 11a und b: Prozentuale Verteilung der Radiotherapien im Kopf- und Halsbereich und im Bereich des Körperstammes

Abb. 12: prozentuale Verteilung in Bezug auf den Nikotinkonsum der Patienten mit Unterscheidung, ob Patient nie geraucht hat, das Rauchen mittlerweile sistiert hat, oder nach wie vor raucht

Abb. 13: Darstellung der geschlechtsspezifischen Altersverteilung bei Erstdiagnose der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Abb. 14: Darstellung der Altersverteilung unterschieden nach Grunderkrankung (Tumorerkrankung vs. Osteoporose)

Abb. 15: Zuordnung der entsprechenden Bisphosphonat-Stadien in Prozent (Schweregrad-Einteilung in Anlehnung an die Stadieneinteilung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2009)

Abb. 16: 64-jährige Patientin mit metastasierendem Mammakarzinom, Frakturspalt im Bereich des nekrotischen Knochenareals regio 45-48 und ausgedehnte bisphosphonat-assoziierte Nekrose des Unterkiefers

Abb. 17a: Orthopantomogramm mit Kontinuitätsunterbrechung im Sinne eines Frakturspaltes in regio 45-46; 64-jährige Patient, metastasierendes Mammakarzinom

Abb. 17b: Orthopantomogramm postoperativ nach Osteonekroseabtragung im Sinne einer Unterkieferteilresektion und Versorgung durch Osteosyntheseplatte; Zähne 33-44 extrahiert; gleiche Patientin wie in Abbildung 17a

# 9. Anhang

## Fragebögen

### Fragebogen an den Patienten:

**Klinikum der Universität München**  
Klinik und Poliklinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

**Patientenfragebogen**

**Telefon:** Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
089/5160-2901/2902  
e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:** 49-89-5160-4745

Zentrale: 089/5160-2911/2912      49-89-5160-3247

Klinik/Station: 089/5160-2975      49-89-5160-4746

Poliklinik: 089/5160-2921

— Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie befanden/befinden sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, dass wir so viele Daten wie möglich sammeln, damit wir Sie und zukünftige Patienten bestmöglich behandeln können. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Wegen welcher Erkrankung erhalten/erhielten Sie Bisphosphonate?** \_\_\_\_\_

— **Wann erfolgte die Erstdiagnose? (Monat und Jahr)** \_\_\_\_\_

**Welche sonstigen Erkrankungen sind bei Ihnen bekannt?**

Erkrankung	Erstdiagnose (Monat und Jahr)	Behandlung

— **Besteht eine Osteoporose?**       ja       nein

**Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Besteht bei Ihnen eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)?**       ja       nein

**Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose :** \_\_\_\_\_

**Therapie (Medikamente)**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anschritt: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

**Spezialprechstunden:** Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:  
Plastische Chirurgie  
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen  
Kieferorthopädische Chirurgie  
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie  
Implantate und Epithetik

089/5160-2902/2970  
089/5160-2740/3231  
089/5160-2901/2902  
089/5160-2920  
089/5160-2920

Verfügen KUMOC – Fr (00-03-13)

Bestehen Erkrankungen der Gefäße (z. B. Arteriosklerose)?  ja  nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. rheumatoide Arthritis)?

ja  nein

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen bei Ihnen Allergien?  ja  nein

Wenn ja, wogegen? \_\_\_\_\_

Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?

ja  nein, nie

von wann ... bis wann Monat/Jahr - Monat/Jahr	Wie viele Zigaretten pro Tag?

Wann haben Sie aufgehört zu rauchen? Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Wurden Sie im Bereich des Kopfes oder Halses bestrahlt?  ja  nein

Wenn ja:

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Grund: \_\_\_\_\_

Wurden Sie in anderen Körperregionen bestrahlt?  ja  nein

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Lokalisation: \_\_\_\_\_

Wurde bei Ihnen eine Chemotherapie durchgeführt?  ja  nein

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

Grund: \_\_\_\_\_

Wann traten erstmals Beschwerden bzw. Auffälligkeiten im Bereich des Kiefers auf?

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

**Welche Beschwerden traten auf?**

	Ja / Nein	Lokalisation
Schmerzen		
Wundheilungsstörung		
Schwellung		
Entzündung		
Zufallsbefund		

**Wann wurde die Diagnose bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose erstmals gestellt?**

Monat/Jahr: \_\_\_\_\_

**Von wem wurde diese Diagnose gestellt?**

- Hausarzt     
  Hauszahnarzt     
  niedergelassener Mund-Kiefer-Gesichtschirurg  
 Mund-Kiefer-Gesichtschirurg in einer Klinik     
  Sonstige, wenn ja, wer?

**Besteht möglicherweise ein zeitlicher Zusammenhang mit einer der folgenden Maßnahmen oder Zustände?**

	Wann? (Monat und Jahr)	Welcher Zahn/Zähne? Lokalisation
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		

**Wurden seit Beginn der Bisphosphonat-Therapie zahnärztliche oder chirurgische Eingriffe im Bereich des Ober- oder Unterkiefers durchgeführt?**

Maßnahme	Wann? (Monat und Jahr)	Was?	Durch wen?
Füllungstherapie/ prothetische Versorgung			
Wurzelbehandlung			
Parodontalbehandlung			
Zahnextraktionen			
Chirurgische Zahnentfernungen			
Sonstige chirurgische Maßnahmen			

**Gab es dabei Komplikationen? Und wenn ja, welche?**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

**Fragebogen an den Hausarzt:**

Klinikum der Universität München  
 Klinik und Poliklinik für  
 Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
 Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
 Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

**ad Hausarzt**

**Telefon:** Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
 089/5160-2901/2902  
 e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:** 49-89-5160-4745

Zentrale: 089/5160-2911/2912 49-89-5160-3247

Klinik/Station: 089/5160-2975 49-89-5160-4746

Poliklinik: 089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Welche Grunderkrankungen sind Ihnen bekannt?**

Grunderkrankung	Erstdiagnose (Monat/Jahr)	Behandlung/Therapie

Liegen generalisierte/lokalisierte Erkrankungen der Gefäße vor (z. B. Arteriosklerose, Vaskulitiden)?  ja  nein

Wenn ja, welche, Monat/Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Besteht bei dem Patienten eine Osteoporose?  ja  nein  unbekannt

Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

**Spezialprechstunden:** Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie	089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen	089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie	089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie	089/5160-2920
Implantate und Epithetik	089/5160-2920



Vorlage KUMOC - fe (00-03-13)

Liegt ein Diabetes mellitus vor?  ja  nein

Wenn ja, Typ? \_\_\_\_\_

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. rheumatoide Arthritis)?

ja  nein

Monat und Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Ggf. Therapie: \_\_\_\_\_

Bestehen Allergien?  ja  nein

Wenn ja, wogegen? \_\_\_\_\_

Welche Medikamente werden/wurden von dem Patienten eingenommen?

Medikament	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Bitte insbesondere Kortikosteroide, ggf. Thalidomid (z. B. bei Plasmozytom) und Eibenpräparate angeben.

Wurden bzw. werden von dem Patienten Kortikosteroide eingenommen?  ja  nein

Präparat	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Wurde eine Chemotherapie durchgeführt?  ja  nein

von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Schema	Substanzen

**Wurde der Patient im Kopf-/Halsbereich bestrahlt?**  ja  nein

von ..... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund	Dosis in GY	Radiotherapie / Radio-Chemotherapie

**Wurde der Patient im Bereich anderer Körperregionen bestrahlt?**  ja  nein

**Indikation:** \_\_\_\_\_

**Lokalisation:** \_\_\_\_\_

Wir bitten Sie außerdem um Übersendung von Kopien der Ihnen zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen. Unser Interesse gilt hierbei dem Blutbild und Differentialblutbild sowie der klinischen Chemie (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Phosphat, Cl<sup>-</sup>, Kreatinin, Glukose, Eiweiß, Albumin) GGT, alk. Phosphatase, ALAT, ASAT, Bilirubin, CRP und ggf. Procalcitonin vor, während und nach der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen



## Fragebogen an den Onkologen:

Klinikum der Universität München  
Klinik und Poliklinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

### ad Onkologen

**Telefon:** Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
089/5160-2901/2902  
e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:** 49-89-5160-4745

**Zentrale:** 089/5160-2911/2912  
49-89-5160-3247

**Klinik/Station:** 089/5160-2975  
49-89-5160-4746

**Poliklinik:** 089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Bestand oder besteht eine maligne Grunderkrankung?**  ja  nein

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

**Monat / Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Therapie der Grunderkrankung:** \_\_\_\_\_

**Monat/Jahr:** \_\_\_\_\_

**Gab oder gibt es Hinweise bzw. bestätigte Metastasen?**

**Knochen**  ja  nein

**Andere Lokalisation**  ja  nein

**Wenn ja wo?** \_\_\_\_\_

**Monat/Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Leidet der Patient(in) an Osteoporose?**  ja  nein

**Wenn ja, Monat/Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

**Therapie:** \_\_\_\_\_

**Bestand oder besteht eine maligne Hyperkalziämie?**  ja  nein

**Wenn ja, Monat/Jahr der Erstdiagnose:** \_\_\_\_\_

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

**Spezialprechstunden:** Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie  
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen  
Kieferorthopädische Chirurgie  
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie  
Implantate und Epithetik

089/5160-2902/2970  
089/5160-2740/3231  
089/5160-2901/2902  
089/5160-2920  
089/5160-2920



Bestehen sonstige Erkrankungen des Skelettsystems?  ja  nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Monat/Jahr der Erstdiagnose: \_\_\_\_\_

Wurde bzw. wird Ihr Patient mit Bisphosphonaten therapiert?  ja  nein

Indikation: \_\_\_\_\_

Therapie Skelettmetastasen:  Prophylaxe Skelettmetastasen:

Sonstige Indikationen:

Wenn ja, welche?  
\_\_\_\_\_

Präparat	von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Dosis	Applikation (oral oder i.v.)	Intervall

Wurden die i.v. Applikationen ganz oder teilweise als Kurzinfusionen vorgenommen?  
(Bitte sofern möglich auch die Infusionsdauer in Minuten in der obigen Tabelle unter Applikation vermerken!)

i.v. Applikation als Kurzinfusion  teilweise als Kurzinfusion  nein, nie als Kurzinfusion

Wenn ja (1./2. Kästchen), Wie oft und von wann bis wann (Monat/Jahr – Monat/Jahr)?  
\_\_\_\_\_

Wurde die Therapie mit Bisphosphonaten aufgrund des Vorliegens der Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose unterbrochen?

ja  nein

Wenn ja, zeitweilig oder permanent? \_\_\_\_\_

Sonstige Gründe für Unterbrechungen:  
\_\_\_\_\_

Ist eine weitere Therapie des Patienten(in) mit Bisphosphonaten geplant?

ja  nein

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Chemotherapie durchgeführt?

ja  nein

**Chemotherapie**

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Schema	Substanzen	Anzahl Zyklen

Wurde eine Chemotherapie aufgrund der Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose unterbrochen oder verschoben?  ja  nein

**Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt?**

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

**Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Thalidomid durchgeführt?**

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

**Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Eibenpräparaten durchgeführt?**

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

**Wurde eine Radiatio oder Radio-Chemotherapie im Kopf-/Halsbereich vorgenommen?**

von .... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Lokalisation	Gesamtdosis in GY	Schema

Wurde der Patient im Bereich anderer Körperregionen bestrahlt?  ja  nein

Indikation: \_\_\_\_\_

Lokalisation: \_\_\_\_\_

Wir bitten Sie außerdem um Übersendung von Kopien der Ihnen vorliegenden Laboruntersuchungen. Unser Interesse gilt hierbei dem Blutbild und Differentialblutbild sowie der klinischen Chemie (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Phosphat, Cl<sup>-</sup>, Kreatinin, Glukose, Eiweiß, Albumin) GGT, alk. Phosphatase, ALAT, ASAT, Bilirubin, CRP und ggf. Procalcitonin vor, während und nach der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

## Fragebogen an den Hauszahnarzt:

Klinikum der Universität München  
Klinik und Poliklinik für  
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

### ad Hauszahnarzt

**Telefon:** Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
089/5160-2901/2902  
e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:** 49-89-5160-4745

**Zentrale:** 089/5160-2911/2912  
49-89-5160-3247

**Klinik/Station:** 089/5160-2975  
49-89-5160-4746

**Poliklinik:** 089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Wurde seit dem Beginn der Bisphosphonat-Therapie des Patienten eine der folgenden Behandlungen durchgeführt?**

	Ja/Nein	Wann? Monat/Jahr – Monat/Jahr	Zahn/Zähne regio	Klinisches Ergebnis
Zahnextraktionen				
Operative Zahntfernungen				
Implantationen				
Endodontie				
Parodontaltherapie				
Sonstige				

**Gab es dabei Komplikationen?**

---

---

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

**Spezialprechstunden:** Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie  
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen  
Kieferorthopädische Chirurgie  
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie  
Implantate und Epithetik

089/5160-2902/2970  
089/5160-2740/3231  
089/5160-2901/2902  
089/5160-2920  
089/5160-2920



**Wurde Ihnen der Patient zur zahnärztlichen Beurteilung bzw. Zahnsanierung vor Bisphosphonat-Therapie vorgestellt?**

ja  nein

**Wenn ja, welche Beurteilung/Therapie:**

---



---



---

**Wann stellte sich der Patient erstmals mit Beschwerden bzw. Auffälligkeiten im Bereich des Kiefers vor?**

**Monat und Jahr:** \_\_\_\_\_

**Welche Beschwerden bzw. Auffälligkeiten lagen vor?**

Schmerzen  Wundheilungsstörungen  freiliegender Knochen  
 Eiterausstritt  Schwellung  Sonstige, wenn ja, welche?

**Welche therapeutischen Maßnahmen wurden von Ihnen durchgeführt?**

Spülung  Streifenwechsel  Kürettage  
 Chirurgische Therapie  Direkte Überweisung  Sonstige  
 Antibiotische Therapie  
 wenn ja, von wann bis wann? (Monat und Jahr) \_\_\_\_\_  
 welches Präparat? \_\_\_\_\_

**Besteht möglicherweise ein zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang des Auftretens der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mit einem der folgenden Eingriffe bzw. Zustände?**

	Wann? (Monat/Jahr)	Zahn/Zähne/regio
Zahnextaktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

# Fragebogen an den Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen / Oralchirurgen:

Klinikum der Universität München  
 Klinik und Poliklinik für  
 Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt  
 Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München  
 Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
 Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

## ad Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurg /Oralchirurgia

**Telefon:** Sekretariat Prof. Ehrenfeld  
 089/5160-2901/2902  
 e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

**Telefax:** 49-89-5160-4745

**Zentrale:** 089/5160-2911/2912  
 49-89-5160-3247

**Klinik/Station:** 089/5160-2975  
 49-89-5160-4746

**Poliklinik:** 089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

**Wann stellte sich der Patient erstmals bei Ihnen mit möglicherweise Bisphosphonat assoziierten Auffälligkeiten bzw. Beschwerden bei Ihnen vor?**

**Monat und Jahr:** \_\_\_\_\_

**Welche Beschwerden führten den Patienten zu Ihnen?**

Beschwerden	Ja/Nein	Lokalisation (regio/regiones)	Genauere Angaben/Bemerkung
Schmerzen			
Wundheilungsstörung			
Abszess/Schwellung			
Pathologische Fraktur			
Zufallsbefund			
Überweisung Hauszahnarzt			

**Welche weiteren Befunde ergaben sich im Rahmen dieser Vorstellung?**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Welche weitere Diagnostik wurde durchgeführt? (OPT, DVT, CT, Laboruntersuchung)**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2 a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder 58 bis Haltestelle Goetheplatz

**Spezialprechstunden:** Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie  
 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen  
 Kieferorthopädische Chirurgie  
 Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie  
 Implantate und Epithetik

089/5160-2902/2970  
 089/5160-2740/3231  
 089/5160-2901/2902  
 089/5160-2920  
 089/5160-2920



**Welche therapeutischen Maßnahmen wurden vorgenommen?**

Maßnahmen	Ja/Nein	Detaillierte Angaben	von ... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr
Spülung			
Streifen bzw. Tamponade			
Chirurgische Therapie			
Antibiotische Therapie			

Falls eine antibiotische Therapie vorgenommen wurde:

Medikament: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Wurde seit dem Beginn der Bisphosphonat-Therapie eine der folgenden Behandlungen durchgeführt?

	Ja/Nein	Wann? (Monat und Jahr)	Zahn/Zähne regio	Klinisches Ergebnis
Zahnextraktionen				
Operative Zahnentfernungen				
Implantationen				
Endodontie				
Parodontaltherapie				
Sonstige				

Besteht möglicherweise ein zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang des Auftretens der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mit einem der folgenden Eingriffe bzw. Zustände?

	Wann? (Monat/Jahr)	Zahn/Zähne/regio
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		
Sonstige		

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ehrenfeld danke ich für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit und Promotion an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München.

Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke danke ich herzlichst für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit und für die kompetente und umfassende Betreuung während der Erstellung dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto gilt besonderer Dank für seine Hilfsbereitschaft, intensive Betreuung und sein großes Engagement, das er mir, trotz Belastung in Klinik und Forschung, entgegenbrachte.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die es mir durch Ihre Unterstützung und Geduld während des gesamten Studiums und Lebens immer ermöglicht haben, alle meine Ziele zu verwirklichen.



## **Publikationen**

### Publikationen

Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Pautke C. - Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment - Journal of Craniomaxillofacial Surg 2011 – PMID: 21676622

Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, Wolff KD, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Pautke C. – Incidence of the maxillary sinus and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Journal of Craniomaxillofacial Surg 2011 – PMID: 22118926

### Posterpräsentationen

Schreyer C, Otto S - Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose – Risikofaktoren, klinische Präsentation und Lokalisation – Dentsply-Förderpreis/deutscher Zahnärztetag 10.-13. Nov. 2010 in Frankfurt am Main

Otto S, Hafner S, Schreyer C, Mast G, Ehrenfeld M, Grötz KA – Das Vincent'sche Zeichen bei bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose – Fachdental 11. Okt. 2008 in München