

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dr. A. Neff
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose
Literaturübersicht und
Analyse des Patientengutes eines Hauses der Maximalversorgung
am Beispiel der Klinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie
- Plastische Operationen-
am Helios Klinikum Erfurt**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.) der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Daniela Heller
aus Erfurt

Marburg 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 20.03.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. Dr. A. Neff

Korreferent: PD Dr. J.-U. Piesold

Inhalt

1	Einleitung	6
2	Zielstellung	9
3	Literaturübersicht	10
3.1	Bisphosphonate	10
3.2	Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers	26
3.2.1	Definition	26
3.2.2	Symptome	26
3.2.3	Häufigkeitsverteilung	27
3.2.4	Ursachen	27
3.2.5	Klinische Diagnostik	29
3.2.6	Röntgenologische und paraklinische Diagnostik	30
3.2.7	Risikoprofil	32
3.2.8	Fallberichte und Studien	34
4	Material und Methode	35
5	Ergebnisse	39
5.1	Zusammenfassung und tabellarische Ergebnisübersicht	39
5.2	Geschlechterverteilung	39
5.3	Altersverteilung, Grund- und Nebenerkrankungen	40
5.4	Exogene Risikofaktoren	41
5.5	Klinische Symptomatik	45
5.6	Stadieneinteilungen	47
5.7	Bildgebende Diagnostik	47
5.8	Lokalisation der Osteonekrose	50
5.9	Bisphosphonatmedikation	50
5.10	Zeitdauer von Bisphosphonattherapiebeginn bis Symptombeginn	54
5.11	Zeitdauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung	56
5.12	Therapie	56
5.13	Nachbeobachtung	57
6	Diskussion	58
6.1	Bewertung der Datenerhebung	58
6.2	Verteilung der Patienten pro Erhebungsjahr	58
6.3	Geschlechterverteilung und Alter	59

6.4	Grunderkrankung- und Nebenerkrankung	60
6.5	Pathogenese und Risikofaktoren	62
6.5.1	Pathogenesetheorien und Risikofaktoren des intraoralen Raums	62
6.5.2	Exogene Risikofaktoren	64
6.6	Symptomatik	66
6.7	Lokalisation	68
6.8	Bisphosphonatmedikation	69
6.9	Induktionszeit	71
6.10	Diagnostik	73
6.11	Therapie	74
6.12	Nachbeobachtung	76
6.13	Prophylaxe und Prävention	76
7	Zusammenfassung	79
8	Conclusion	81
9	Patientendaten	83
10	Literaturverzeichnis	101
11	Anhang	129
11.1	Tabelle 8: Inzidenz der BPONJ nach epidemiologischen Studien und Fallberichten 2003-2011	129
11.2	Tabelle 9: Zusammenfassung der Literaturübersicht	153
11.3	Tabelle 10: Zusammenfassung der Fallübersicht	156
11.4	Datenblatt: Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers	164
11.5	Fragebogen Kiefernekrose	168
11.6	Patientenuntersuchung	176
11.7	Datenblatt	179
12	Abkürzungen	180
13	Lebenslauf	181
14	Verzeichnis der akademischen Lehrer	183
15	Danksagung	184
16	Ehrenwörtliche Erklärung	185

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tabellarische Einteilung von ausgewählten Bisphosphonaten nach Wirkstoffen, relativer Wirkpotenz, Verabreichungsform, beschriebener BPONJ und Indikationsgebieten	15
Tabelle 2: Tabellarischer Überblick für Bisphosphonate zur Therapie maligner Erkrankungen	17
Tabelle 3: Tabellarischer Überblick für Bisphosphonate bei nicht-malignen Erkrankungen	18
Tabelle 4: Wirkstoffe und Handelsnamen der in Deutschland gelisteten Bisphosphonate	19
Tabelle 5: Häufigste Nebenwirkungen von Bisphosphonaten	25
Tabelle 6: Schweregradspezifische Therapieempfehlung bei BPONJ	33
Tabelle 7: Einteilung in Schweregrade nach Ruggiero (2009)	33
Tabelle 8: Inzidenz der BPONJ nach epidemiologischen Studien und Fallberichten 2003-2011	129
Tabelle 9: Zusammenfassung der Literaturübersicht	153
Tabelle 10: Zusammenfassung der Fallübersicht	156

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Reduktion Skelettbezogener Ereignisse (SRE) gesamt unter Zoledronattherapie	10
Abb. 2:	Chemische Struktur der Pyrophosphate	12
Abb. 3:	Chemische Struktur der Bisphosphonate: Veränderungen an der Grundstruktur zu Veränderungen der biologischen Aktivität	12
Abb. 4:	Bindung des Bisphosphonatmoleküls am Knochen	13
Abb. 5:	Strukturformeln der Bisphosphonate	14
Abb. 6:	Angriffspunkte der verschiedenen Bisphosphonate in den Mevalonatzyklus	16
Abb. 7:	Zelluläre Wirkmechanismen der Bisphosphonate	20
Abb. 8:	Anzahl der Patienten pro Jahr mit Geschlechterverteilung	40
Abb. 9:	Verteilung der Grunderkrankung	40
Abb. 10:	Verteilung der erhobenen Daten in Bezug auf Risikofaktoren	43
Abb. 11:	Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit einem Risikofaktor	43
Abb. 12:	Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit zwei Risikofaktoren	43
Abb. 13:	Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit 3 Risikofaktoren	44
Abb. 14:	Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit 4 Risikofaktoren	44
Abb. 15:	Freiliegender infizierter Kieferknochen bei einem Patienten post extractionem	45
Abb. 16:	Freiliegender nekrotischer Knochen im Bereich der Mandibula bei einer Patientin mit BPONJ	45
Abb. 17:	Freiliegender nekrotischer Knochen der Maxilla bei einer Patientin mit BPONJ	46
Abb. 18:	Verteilung der Beschwerdesymptomatik	46
Abb. 19:	Verteilung der Beschwerdesymptomatik nach Symptomatik	47
Abb. 20:	Persistierende Alveolen ohne Durchbauungstendenz bei einem Patienten	48
Abb. 21:	Computertomogramm einer Patientin mit ausgedehnter BPONJ im Bereich der Maxilla	49
Abb. 22:	Verteilung der Bisphosphonate in Bezug auf den von der BPONJ betroffenen Kieferabschnitt	50
Abb. 23:	Verteilung der BP- Medikation im Patientenkollektiv	51

Abb. 24:	Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Zoledronattherapie	52
Abb. 25:	Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Pamidronattherapie	53
Abb. 26:	Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Ibandronattherapie	53
Abb. 27:	Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Alendronattherapie	54
Abb. 28:	Verteilung der Therapiedauer bis zum Auftreten erster BPONJ-Symptome	55
Abb. 29:	Dauer der BP- Therapie bis zum Auftreten erster Symptome aufgeteilt nach verwendetem BP	56
Abb. 30:	Geschlechterverteilung (eigenes Kollektiv versus Angaben in der Literatur)	59
Abb. 31:	Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankung	61
Abb. 32:	Vergleich der Studienpopulation mit den Literaturdaten in Bezug auf einen vorangegangenen dento-alveolären Eingriff versus spontanes Auftreten der BPONJ	63
Abb. 33:	Häufigkeitsverteilung für die betroffenen Kieferknochen in Bezug auf verschiedene Studiendaten	68
Abb. 34:	Verteilung der Bisphosphonatmedikation im eigenen Kollektiv (n=62) im Vergleich mit den Literaturdaten	70
Abb. 35:	Bisphosphonate in der Onkologie-Marktverteilung der Wirkstoffgruppen im Zeitraum von 1996-2008	71
Abb. 35:	Häufigkeitsverteilung für die betroffenen Kieferknochen in Bezug auf verschiedene Studiendaten	100
Abb. 36:	Häufigkeitsverteilung dentoalveolärer Eingriffe mit daraus resultierender BPONJ in Bezug auf verschiedene Studiendaten	102

1 Einleitung

Seit mehreren Jahrzehnten wird die Medikamentengruppe der Bisphosphonate erfolgreich in der Therapie von Knochenstoffwechselstörungen eingesetzt. In den letzten 10 Jahren hat sich die Zahl ihrer Verordnungen sogar ver Hundertfacht [2]. Als potente Inhibitoren der osteoklastären Knochenresorption finden sie vor allem Einsatz bei der Therapie von Osteolysen infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (z.B. Mammakarzinom., Prostatakarzinom), Osteoporose, Knochentumoren (Multiple Myelome, Plasmozytom), tumorinduziertem Hyperkalzämiesyndrom und Osteodystrophia deformans (Morbus Paget), aber auch in der Behandlung der hämatologischen Neoplasien sowie der Osteogenesis imperfecta [9,10,11,81,95,158]. Die durch Bisphosphonate hervorgerufene osteoklastäre Hemmung führt zu einem verzögerten Knochenabbau und somit zu einer insgesamt positiven Knochenbilanz. Dies führt zu weniger häufig auftretenden skelettalen Komplikationen (SRE), wie Frakturen. Ebenfalls werden stabilisierende Operationen oder auch Strahlentherapie seltener notwendig. Daraus resultiert eine verbesserte Lebensqualität der Patienten [153]. Seit Marx et al. 2003 erstmals 36 Fälle von Osteonekrosen der Kiefer bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, publizierte, häufen sich Berichte, die dieses „neue“ Krankheitsbild als therapeutisch schwer beherrschbare Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie beschreiben [33,79,90,125,130, 153,155,162,167, 182,194]. Doch zeigen sich Parallelen sowohl zur Osteoradionekrose, als auch zu einem bereits im 19. Jahrhundert unter dem Namen „Phossy Jaw“ oder „Phosphor Nekrose“ bekannten Krankheitsbild, das vor allem unter jungen und gesunden Arbeitern der Zündhölzlerfabriken, aber auch der Feuerwerksfabriken, Messingfabriken und Munitionsfabriken verbreitet war [91]. Seit 1833 wurde weißer Phosphor zur Herstellung von Streichhölzern verwendet. Den Dämpfen und Oxiden des weißen Phosphors waren die Arbeiter während der Produktion für Stunden direkt ausgesetzt. 1845 wurde in Wien erstmals über 22 Fälle von betroffenen Fabrikarbeitern mit Kiefernekrose berichtet. Insgesamt betrug die Inzidenz unter den Fabrikarbeitern ca. elf Prozent, wobei die Mortalität aufgrund von Meningitiden und Septikämien in dieser präantibiotischen Zeit bei ca. 20% lag. Die mittlere Expositionszeit vom erstmaligen Kontakt mit weißem Phosphor und dem Auftreten erster Symptome betrug fünf Jahre [52]. Wie bei der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers sind auch bei der „Phosphor Nekrose“ nur die Kieferknochen betroffen, wobei auch hier mit 60% die Mandibula häufiger involviert war als die Maxilla. Es zeigen sich außerdem ähnliche Symptome wie: purulente

Wundverhältnisse, Foetor ex ore, Schmerzen oder Indolenz, nicht-heilende Extraktionswunden, freiliegende Kieferknochenareale und Knochensequester [90,91]. Die Therapie der „Phosphor Nekrose“ gestaltete sich für die damaligen Ärzte und Patienten ähnlich frustrierend wie heutzutage bei der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers, da sich der Krankheitsverlauf als chronifizierter und schwer beeinflussbarer Prozess darstellte und nur durch Verbesserung der Prävention, Geduld und minimal chirurgische Eingriffe zu beherrschen war [52,90]. Dr. Bristowe berichtete 1862 im britischen Parlament über die Kiefernekrose der Zündhölzerarbeiter: *„Typischerweise entwickelt sich eine dunkelrote Verfärbung der Schleimhaut, meist in Verbindung mit einem kariösen Zahn. Ein Ulkus bildet sich oder eine Alveole heilt nicht nach Ex-traktion. Dann gibt es eine fortschreitende Entzündung mit Abstoßung von Sequestern, die porös und sehr leicht sind, wurmdurchlöchert und wie Bimsstein aussehen. Der Knochen wird weiter schwächer. Die Krankheit schreitet langsam voran mit Ausdünnung des Knochens bis zur totalen Nekrose.“* [2]. Die 1906 in Europa beschlossene Berner Konvention über ein Verbot der Einfuhr und Nutzung von weißem Phosphor in den Zündhölzerfabriken und die Verbesserung der Arbeitsschutzmaßnahmen, sowohl in Amerika als auch in Europa, führten zum Verschwinden der „Phosphor Nekrose“ in diesen Nationen [52]. Fast 100 Jahre später taucht nun mit der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers eine Erkrankung auf, die mit der „Phosphor Nekrose“ vergleichbar ist, auch wenn sich nicht alle Aspekte decken. So betrifft die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers hauptsächlich ältere Tumorpatienten und in geringerem Maß auch Patienten, die wegen einer Osteoporosebehandlung Bisphosphonate erhalten. Auch unterscheidet sich der Aufnahmeweg. Bei der „Phosphor Nekrose“ war eine im Mittel 5 Jahre dauernde Inhalation des Phosphordampfes und dessen Oxiden zur Ausbildung des Krankheitsbildes notwendig. Bei den heute betroffenen Patienten erfolgt die Aufnahme des Bisphosphonats hauptsächlich intravenös, aber auch oral. Viele Patienten entwickeln die Osteonekrose schon nach weniger als 3 Jahren Applikationsdauer.

Eine primär antitumoröse Wirkung der Bisphosphonate wird von verschiedenen Autoren kontrovers diskutiert. In prospektiv randomisierten Studien, durchgeführt von Diel et al. [46,47], konnte eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für die Clodronatgruppe gezeigt werden. Allerdings konnten diese positiven Ergebnisse bei Saarto et al. [170] nicht nachvollzogen werden.

Alle Bisphosphonate können neben dem therapeutischen Ansatz, obwohl sie als weithin gut verträgliche Medikamentengruppe gelten, abhängig von Dosis und Dauer der Applikation unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen hervorrufen. So können gastrointestinale Beschwerden, akute-Phase Reaktionen (Inzidenz: 10-20%, nach i.v.-Gabe; Inzidenz: 2-10%, vor allem nach oraler Gabe), Hautallergien, Augenentzündungen, Hypokaliämien, Hypomagnesiämien und Nierenfunktionsstörungen (Inzidenz: bis 10% bei i.v. Gabe) auftreten [153].

Seit wenigen Jahren werden darüber hinaus neue Wirkstoffgruppen in der Tumorthherapie und Osteoporosebehandlung eingesetzt, für die ebenfalls das Auftreten einer Osteonekrose laut Angaben des Herstellers als Nebenwirkung beschrieben wird. Zu den drei Gruppen dieser neuen Substanzen zählen der rekombinante humane monoklonale Antikörper Bevacizumab, der Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib und der monoklonale Antikörper Denosumab [37,163,194]. Diese Wirkstoffe potenzieren die Wirkung von Bisphosphonaten bei der Entstehung der Kiefernekrose und können aber auch in der Monotherapie eine Osteonekrose induzieren [37,69,92,194]. Vor dem Hintergrund einer sich in unserem Einzugsgebiet verändernden Altersstruktur der Bevölkerung und einer daraus resultierenden Zunahme altersassoziierter Erkrankungen, wie Tumorleiden und Osteoporose, ist auch mit einem verstärkten Einsatz der genannten Medikamentengruppen und somit einer Zunahme Bisphosphonat-assoziiierter bzw. Medikamenten-assoziiierter Kiefernekrosen zu rechnen.

2 Zielstellung

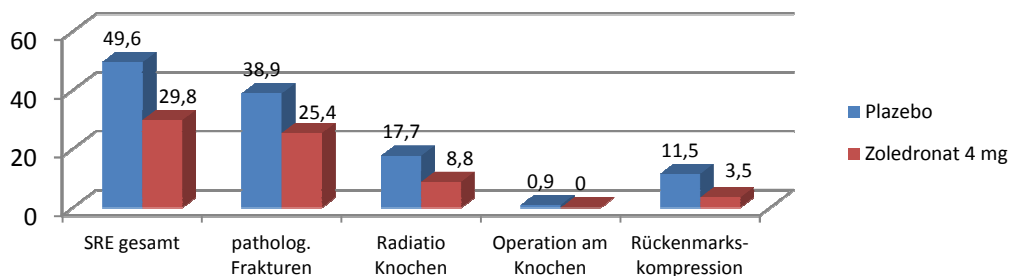
Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, eine Literaturübersicht und -analyse zur Thematik der BPNJ zu erstellen sowie das Krankengut eines Hauses der Maximalversorgung am Beispiel der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt bezüglich dieses Krankheitsbildes zu untersuchen, auszuwerten und mit den Angaben in der Literatur zu vergleichen.

3 Literaturübersicht

Die Literaturrecherche erfolgte systematisch über online verfügbare Suchdienste, wie Pubmed und wurde durch die Suche in Katalogen frei zugänglicher Online-Bibliotheken der Universität Marburg und der Universität Regensburg erweitert. Mittels Stichworten wie „Bisphosphonate“ und „Osteonekrose des Kiefers“ wurde Literatur zum Themengebiet abgefragt, nach Relevanz ausgewählt und zusammengetragen. Eine regelmäßige Zuweisung aktueller Publikationen aus entsprechender, frei zugänglicher und nicht frei zugänglicher Fachliteratur erfolgte des Weiteren über den Betreuer der Promotion. Die Quellennutzung erfolgte unter dem Aspekt der Aktualität, Relevanz und Nachweisbarkeit, wobei die Auswahl mittels Analyse des Inhalts und Verwendbarkeit für die Promotion getroffen wurde.

3.1 Bisphosphonate

Als Bisphosphonate bezeichnet man eine Gruppe von knochenwirksamen Medikamenten, die in den vergangenen drei Jahrzehnten zur Diagnostik und Therapie bei Erkrankungen des Knochen- und Kalziumstoffwechsels entwickelt und zunehmend eingesetzt werden. Anwendung im klinischen Alltag finden sie vor allem bei Knochenmetastasierung, wie sie beim multiplen Myelom in 100%, beim Mammakarzinom ebenso wie beim Prostatakarzinom in 65-75% und beim Bronchialkarzinom in 30 bis 50% vorkommt [38]. Hieraus können für betroffene Patienten fatale Komplikationen wie Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Spinalkanalkompressionen, Bestrahlung oder operative Eingriffe sowie eine Tumor induzierte Hyperkalzämie folgen [108]. Kohno et al. konnten 2005 eine Reduktion aller Arten von Skelett bezogenen Ereignisse (SRE) von 41% unter Zoledronattherapie versus Plazebo nachweisen. Seine Ergebnisse werden in Abbildung 1 veranschaulicht [110].



n = Patientinnen mit SRE in Prozent

Abb. 1: Reduktion Skelettbezogener Ereignisse (SRE) gesamt unter Zoledronattherapie

Kohno N. et al. (2005) [110]

Weitere Studien untersuchten eine Reduktion von SREs bei osteoblastischen Knochenmetastasen. Saad konnte ebenfalls für Zoledronat ein um 32% reduziertes Risiko im Vergleich zum Placebo aufzeigen [169]. Demgegenüber konnte in einer Studie von Small unter Anwendung von Pamidronat keine Reduktion von SRE im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden [188].

Da Bisphosphonate eine sehr hohe Affinität zum Kalziumphosphat aufweisen, wirken sie fast ausschließlich am Knochen. Sie beeinflussen den Knochenstoffwechsel indem sie die Osteoklastenfunktion hemmen, führen somit zu einer positiven Knochenbilanz und gelten als allgemein gut verträgliche Substanz [173,192]. Bisphosphonate binden sich an die Knochenoberfläche, hemmen die Neogenese von Osteoklasten aus Vorläuferzellen und bewirken den Zelltod an diesen Knochen abbauenden Zellen [187]. Bereits 1895 war es dem deutschen Chemiker Mentschukin gelungen, aus Phosphorsäure und Chloracetyl eine von ihm als „acetophosphorige Säure“ benannte Substanz zu synthetisieren, die dem Etidronat sehr ähnlich ist. Als so genannter „Vater der Bisphosphonate“ gilt H. Fleisch, der in den 1960ern die Erforschung und Entwicklung dieser Substanzgruppe vorantrieb. 1969 konnte er in vivo tierexperimentell die Hemmung der Bisphosphonate auf die Knochenresorption belegen [68].

Als „Ursubstanz“ gilt das einfachste der kondensierten Phosphate mit einer P-O-P-Bindung: das Pyrophosphat, dargestellt in Abbildung 2. Dieses fand hauptsächlich in der Industrie wegen seiner Fähigkeit zur Lösung von Kalziumkarbonat Anwendung. Man setzte es in Waschpulvern, Wasser- und Öllaugen gegen die Ablagerung von Kalziumkarbonat - dem so genannten Kesselstein ein.

Heute findet man es bei der Knochenszintigraphie in Verbindung mit ^{99m}Tc aufgrund seiner Affinität zu Knochen und gegen die Zahnsteinbildung in Zahnpasten.

In vivo konnte durch die parenterale Gabe von Pyrophosphat eine hemmende Wirkung auf kalzifizierende Prozesse im Körper festgestellt werden, jedoch ohne Effekt auf die ossäre Resorption. Diese Effekte kommen aufgrund enzymatischer Spaltung der Substanz und damit verbundener geringer Halbwertszeit von nur 16 Minuten bei oraler Gabe zustande.

Da man die Wirkmechanismen des Pyrophosphates nutzen wollte, ohne dem enzymatischen Abbau und Metabolismus unterworfen zu sein, entwickelte man die Gruppe der Bisphosphonate.

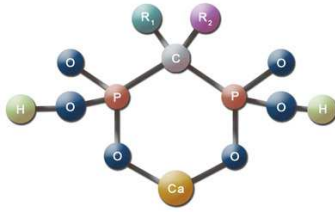


Abb. 2: Chemische Struktur der Pyrophosphate

Bartl (2011) [19]

Betrachtet und vergleicht man die Molekülstruktur von Pyrophosphat mit der des Bisphosphonats, so fällt auf, dass die zentrale Sauerstoff-Bindung im Pyrophosphat (P-O-P) beim Bisphosphonat durch eine Kohlenstoff-Bindung (P-C-P) ersetzt ist. Diese bewirkt eine ausgeprägte Stabilität gegenüber enzymatischer Spaltung und Wärme-einwirkung.

Das Bisphosphonat-Molekül hat verschiedene Seitengruppen, die Verbindungen mit anderen Molekülen und Atomen eingehen können. Abbildung 3 erläutert, welche Veränderungen der Grundstruktur zu einem Wechsel der biologischen Aktivität und Potenz führen.

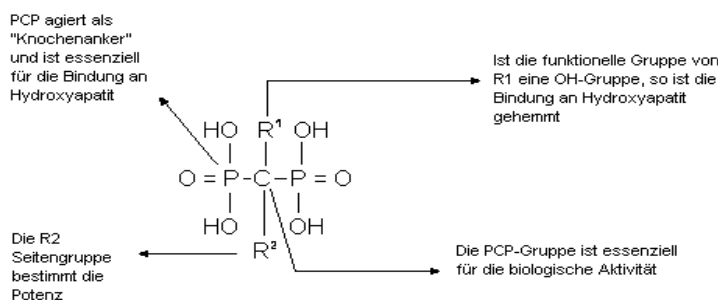


Abb. 3: Chemische Struktur der Bisphosphonate: Veränderungen an der Grundstruktur zu Veränderungen der biologischen Aktivität

Migliorati et al. (2005) [132]

Die Bindung am Knochen entsteht durch Lösung der Doppelbindung zwischen dem Phosphat-Atom der P-C-P-Bindung und dem Sauerstoff-Atom. Die fehlende Bindungsstelle am Sauerstoffatom wird durch Bindung an ein Kalzium-Atom bevorzugt an oberflächlich gelegenen Resorptionslakunen des defekten Knochens besetzt, wie Abbildung 4 zeigt. Nach erfolgter Bindung an den Knochen erfolgt die Phagozytose des Moleküls durch Osteoklasten oder der Einbau in den Knochen durch Osteoblasten.

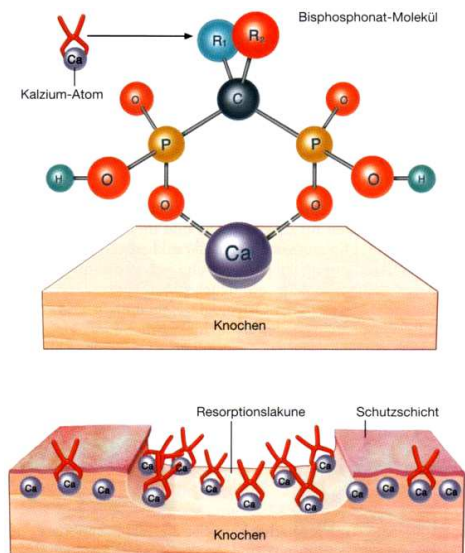


Abb. 4: Bindung des Bisphosphonatmoleküls am Knochen

Bartl R. (2001) [20]

Bei den pharmakologisch genutzten Bisphosphonaten setzen am Kohlenstoffatom beide Phosphatbindungen an. Nach chemischer Nomenklatur handelt es sich somit um „geminale Bisphosphonate“.

Werden die beiden Wasserstoffatome am C-Atom substituiert oder die Phosphatgruppen verestert, so ist es möglich, unterschiedliche Bisphosphonate herzustellen.

Die beiden vom C-Atom ausgehenden aliphatischen Seitenketten bestimmen zum einen die Potenz der Bisphosphonate, zum anderen unterscheiden sich die verschiedenen Gruppen durch diese. So ist es möglich, die Bisphosphonate entsprechend der aliphatischen Seitenkette in drei chemische Gruppen mit unterschiedlichen Wirkansätzen zu untergliedern (Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution, Aminobisphosphonate und am Stickstoff substituierte Bisphosphonate). Inzwischen gibt es bereits drei Generationen der Bisphosphonate, die sich in ihrer Wirksamkeit jeweils gesteigert haben. Sind bei den Bisphosphonaten der ersten Generation aliphatische Seitenketten gebunden, wie beim Etidronat, Tiludronat oder wie beim Clodronat Halogene substituiert, so zeichnet sich die zweite Generation durch gebundene Aminogruppen (z. B. beim Pamidronat und Ibandronat) sowie stickstoffhaltige Heterozyklen wie z. B. beim Risedronat aus, durch die die Wirksamkeit gesteigert werden konnte. Die Bisphosphonate der dritten Generation wurden am Stickstoff substituiert. Indem ein Stickstoffatom in die chemische Ringstruktur eingebracht wurde, konnte eine noch effektivere Wirkungssteigerung erzielt werden [96].

Da jedes Bisphosphonat eine eigene Wirkungsstärke besitzt sowie vom Wirkungsprofil charakteristisch ist, muss bezüglich des Schädigungspotenzials und der Verwendbarkeit eine individuelle Betrachtung der einzelnen Substanzen erfolgen.

Heute verwendet man Bisphosphonate aller Generationen, wobei nicht immer eine eindeutige Zuordnung zu einer Generation möglich erscheint. So zählen manche Autoren Zoledronat und Alendronat zu Bisphosphonaten der zweiten Generation, andere zu denen der dritten Generation [2,20]. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die verschiedenen Strukturformeln der einzelnen Bisphosphonate und Tabelle 1 zeigt eine grobe Einteilung ausgewählter Bisphosphonate nach Wirkstoffen, relativer Wirkpotenz, Verabreichungsform, Auftretenswahrscheinlichkeit der BPNJ und zugelassene Indikationsgebiete.

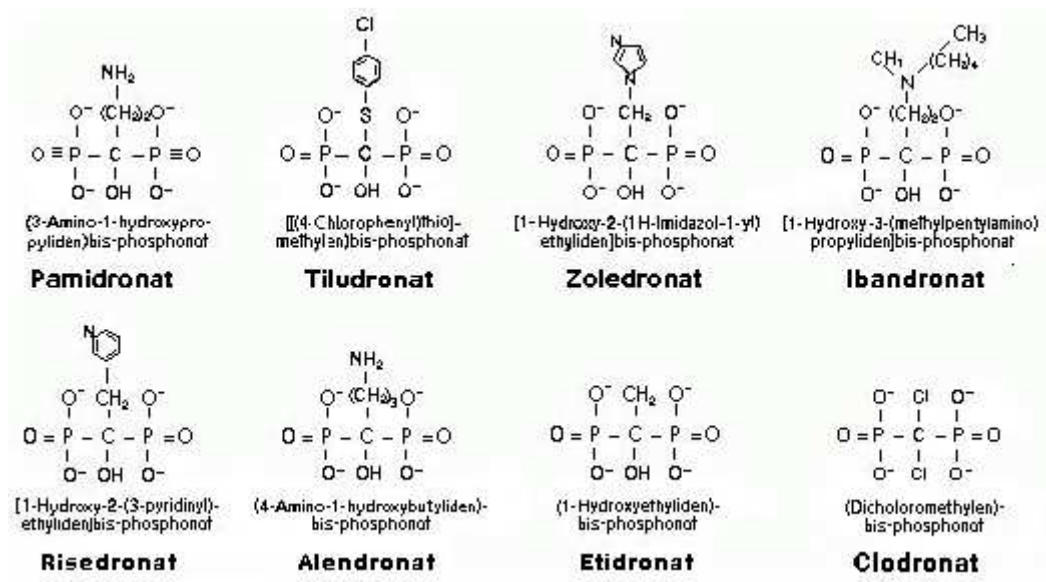


Abb. 5: Strukturformeln der Bisphosphonate

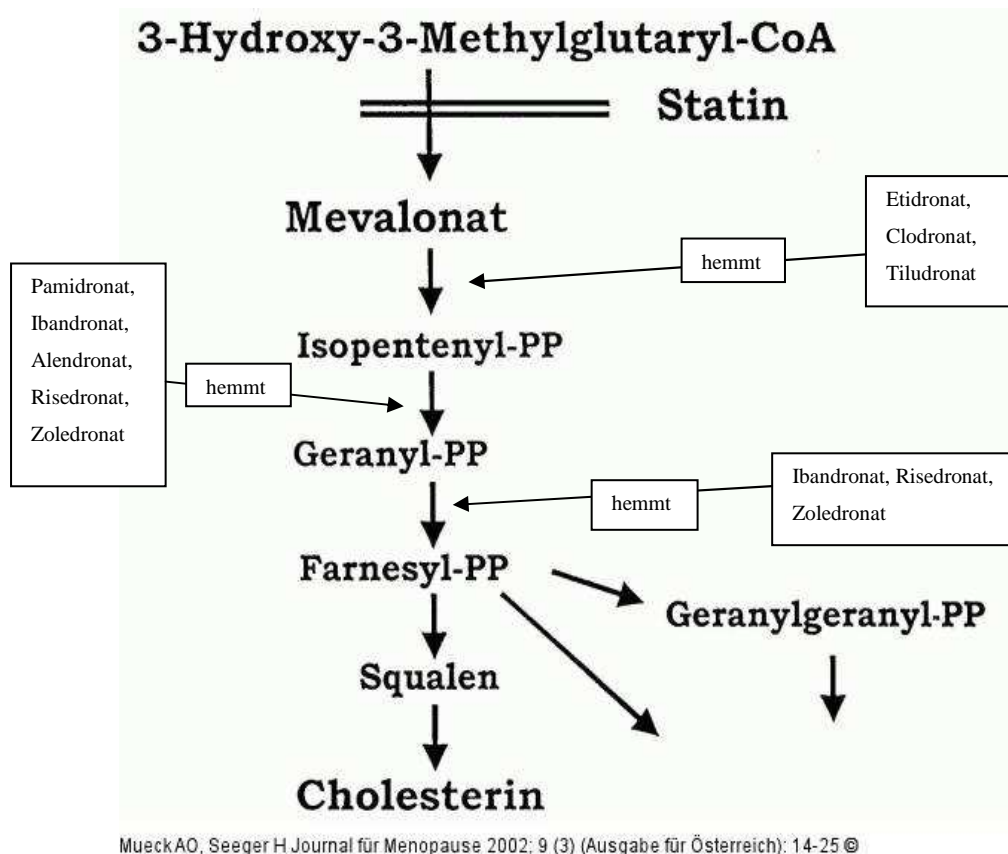
Resch H (2004) [160]

Tabelle 1: Tabellarische Einteilung von ausgewählten Bisphosphonaten nach Wirkstoffen; relativer Wirkpotenz, Verabreichungsform, beschriebener BPONJ und Indikationsgebieten nach Bartl [19]; Hoefert u. Eufinger [95,96]

Wirkstoff	Relative Wirkpotenz	Amino-bisphosphonat	Verabreichungsform	BPONJ Beschrieben	Indikationen
Etidronat (Diphos, Didronel)	1	nein	per os	0 (+)	Morbus Paget, Osteoporose, Knochenmetastasen, (Plasmozytom)
Clodronat (Ostac, Bonefos)	10	nein	per os, intravenös	0 (+)	tumorbedingte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom/Multiple Myelome, (Osteoporose)
Tiludronat (Skelid)	10	nein	intravenös	0	Morbus Paget
Pamidronat (Pamidronat, Aredia)	100	ja	per os, intravenös	++	tumorbedingte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom/Multiple Myelome
Alendronat (Fosamax)	1000	ja	per os intravenös	+	Morbus Paget, Osteoporose, tumorbedingte Hyperkalzämie, (Plasmozytom)
Risedronat (Actonel)	5000	ja	per os	(+)	Osteoporose, Morbus Paget
Ibandronat (Bondronat)	10000	ja	per os, intravenös	6 mg i.v. (+) 50 mg oral 0	Knochenmetastasen, tumorbedingte Hyperkalzämie, (Osteoporose, Plasmozytom)
Zoledronat (Zometa)	20000- 100000	ja	intravenös	++	Knochenmetastasen, tumorbedingte Hyperkalzämie, Plasmozytom/Multiple Myelome, (Osteoporose)

Der wichtigste Effekt der Bisphosphonate wird durch deren irreversible Bindung an die Hydroxylapatit-Kristalle und somit den Einbau in den Knochen hervorgerufen, die eine veränderte Mineralisation und erhöhte Widerstandsfähigkeit des Knochens bedingen. Ein weiterer wichtiger Wirkmechanismus der Bisphosphonate wird durch die

enzymatische Hemmung der Osteoklasten hervorgerufen, die für die Knochenresorption verantwortlich sind. Bisphosphonate können Biomembranen nur schwer passieren, beim Knochenabbau durch Osteoklasten werden sie jedoch per Phagozytose in die knochenabbauenden Zellen aufgenommen. Hier wirken sie hemmend an verschiedenen Stellen des Mevalonat-Zyklus (Abb. 6) [67].



MueckAO, Seeger H Journal für Menopause 2002; 9 (3) (Ausgabe für Österreich): 14-25 ©

Abb. 6: Angriffspunkte der verschiedenen Bisphosphonate in den Mevalonatzyklus

Nach Mueck et al. (2002) [138]

Nicht Stickstoff haltige Bisphosphonate der ersten Generation, wie zum Beispiel das Clodronat, induzieren über die Bildung toxischer Adenosintriphosphat-Analoga die osteoklastäre Apoptose. Bisphosphonate der zweiten Generation, wie zum Beispiel das Alendronat, hemmen den Mevalonat-Stoffwechsel und durch Hemmung des Dimethylallyl- Pyrophosphats die Protein-Prenylierung. Bisphosphonate der dritten Generation, wie zum Beispiel das Risedronat oder Zoledronat, blockieren die Farnesylpyrophosphat-Synthetase und so die Produktion von Farnesyl- und Geranylpyrophosphat. Fehlen die Produkte dieses Stoffwechselschrittes, dann können zum einen keine G-Proteine in der Zellmembran verankert werden, und zum anderen das Zytoskelett nicht erhalten werden. Ohne G-Proteine an Zellmembranrezeptoren haben

gebundene Moleküle keinen Effekt auf die Zelle. Wahrscheinlich kommt es durch die Hemmung der posttranslationalen Prenylierung Guanosintriphosphat-bindender Moleküle auch zu einer Störung des intrazellulären Vesikeltransports und damit zu einem Defekt in der Bildung von Zellausläufern und Kontaktzonen zur Knochenmatrix. Diese werden jedoch für die ossäre Resorption benötigt. Die Osteoklasten verlieren ihre Funktion und sterben durch Apoptose ab [2,96]. Hieraus resultiert eine positive Knochenbilanz, was man sich unter anderem in der Osteoporosetherapie zu Nutzen macht. Dieser Mechanismus ist abhängig von der gesamten aufgenommenen Bisphosphonatmenge und beginnt innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme, unabhängig ob diese oral oder intravenös erfolgt.

In der Osteoporosetherapie setzt man hauptsächlich oral verfügbare Bisphosphonate ein, da diese weniger potent und effektiv in der Hemmung von Osteoklasten sind als intravenös verabreichte Bisphosphonate, wie das Zoledronat, die vorwiegend in der Tumorthherapie Anwendung finden [65]. Tabelle 2 gibt einen Überblick für den Einsatz verschiedener Bisphosphonate bei maligner Grunderkrankung und Tabelle 3 zum Vergleich eine Übersicht für die Anwendungsgebiete unterschiedlicher Bisphosphonate bei benigner Grunderkrankung. Eine Aufzählung der in Deutschland erhältlichen Bisphosphonate nach Handelsnamen ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 2: Tabellarischer Überblick für Bisphosphonate zur Therapie maligner Erkrankungen

Green et al. (1994) [78]

Wirkstoff	Handelsname (Beispiele)	Wirkpotenz*	Dosierung und Applikationsform	Indikation
Clodronat	Bonefos®	10	täglich 1600mg oral, 3-4 wöchentlich 1500mg intravenös	ossär metastasiertes Mammakarzinom tumorinduzierte Hyperkalzämie Multiples Myelom ossäre MTS bei soliden Tumoren
Pamidronat	Aredia®	100	3-4 wöchentlich 30-90 mg intravenös	ossär metastasiertes Mammakarzinom tumorinduzierte Hyperkalzämie Multiples Myelom
Ibandronat	®Bondronat	10000	täglich 50 mg oral, 4-wöchentlich 6mg intravenös	ossär metastasiertes Mammakarzinom tumorinduzierte Hyperkalzämie
Zoledronat	®Zometa	100000	4 wöchentlich 4 mg intravenös	tumorinduzierte Hyperkalzämie Multiples Myelom ossäre MTS bei soliden Tumoren

* relative Wirkpotenz = relative inhibitorische Wirkung der Kalziumfreisetzung bei hyperkalzämischen Ratten gegenüber Etidronat

Tabelle 3: Tabellarischer Überblick für Bisphosphonate bei nicht-malignen Erkrankungen

Green et al. (1994) [78]

Wirkstoff	Handelsname (Beispiele)	Wirksamkeit*	Dosierung und Applikationsform	Indikation
Etidronat	Didronel® Diphos®	1	täglich 200-400mg oral, täglich 400 mg oral	Osteoporose, M. Paget, heterotrope Ossifikation, Hüftgelenkersatz
Tiludronat	Skelid®	10	täglich 200-400mg oral	Osteoporose, M. Paget
Alendronat	Fosamax®	1000	wöchentlich 70 mg oral, täglich 10mg oral	Osteoporose
Ibandronat	Bonviva®	10000	monatlich 150mg oral, vierteljährlich 3mg i.v.	Osteoporose
Risedronat	Actonel®	10000	täglich 5mg oral, wöchentlich 35mg oral, täglich 30mg oral	Osteoporose
Zoledronat	Aclasta®	100000	jährlich 5mg i.v.	Osteoporose

* relative Wirksamkeit = relative inhibitorische Wirkung der Kalziumfreisetzung bei hyperkalzämischen Ratten gegenüber Etidronat

Tabelle 4: Wirkstoffe und Handelsnamen der in Deutschland gelisteten Bisphosphonate

Piesold et al. (2006) [153]

Wirkstoff/ -gruppe	Handelsname	Hersteller
Alkylbisphosphonate		
Clodronsäure	Bonefos® Filmtabl. 800mg., Kapseln, Infusion Clodron Filmtabletten Clodron Hexal® 400/800 Filmtabletten Clodron Hexal® PI Konzentrat für Infusion Clodron Beta 400/800 mg Filmtabletten Ostac® 520 mg Filmtabletten Ostac pro Infusione®, Infusion	Medac/ Schering 1 A Pharma HEXAL HEXAL Betapharm Roche Roche
Etidronsäure	Didronel® 200mg Tabletten Diphos® Tabletten Etidronat 200 mg JENAPHARM® Tabletten Etidron HEXAL® 200/400 mg Tabletten	Procter and Gamble Pharmaceutics Procter and Gamble Pharmaceutics Mibe Jena/ Jenapharm HEXAL
Tiludronsäure	Skelid® Tabletten	Sanofi-Synthelabo
Aminobisphosphonate		
Pamidronsäure	Aredia® 15/30/60/90 mg Lösung u. Pulver Pamidro-cell® 3 mg/ml Konzentrat f. Infusion Pamidron HEXAL® 15 mg Konzentr. f. Infus. Pamiphos® 3 mg/ml Konzentrat f. Infusion Ribodronat 3 mg/ml Konzentrat f. Infusion Pamidronat® Faulding 3 mg/ml Inf. Lsg. Konz. Pamidronat Mayne® 3 mg/ml Inf. Lsg. Konz Axidronat ® 3 mg/ml Inf. Lsg. Konz	Novartis Pharma Cell pharma HEXAL Medac Ribosepharm Mayne Pharma Mayne Pharma Axios Pharma GmbH
Risedronsäure	Actonel® 5 mg Filmtabletten Actonel® 30 mg Filmtabletten Actonel® 35 mg Filmtabletten	Procter and Gamble Pharmaceutics Procter and Gamble Pharmaceutics Aventis Pharma
Zoledronsäure	Zometa® 4 mg/5 mg Konzentrat f. Infusionslsg. Aclasta® 5mg Infusionslösung	Novartis Parma Novartis Pharma
Ibandronsäure	Bondronat® 2 mg/2ml, 6 mg/6ml, Konz.f. Infus. Bondronat® 50 mg Filmtabletten Bonviva® 150 mg Filmtabletten	Roche Roche Roche
Alendronsäure	Fosamax® 10 mg Tabletten Fosamax® 70 mg Tabletten Alendron® Q 70 mg Tabletten Alendron HEXAL® 10 mg, 70 mg Tabletten Alendron beta® 70 mg Tabletten Fosavance® 70 mg Tabletten Tevanate® 10 mg Tabletten Tevabone® 70 mg Tabletten	MSD MSD Juta Pharma HEXAL Betapharma MSD GRY-Pharma AWD.Pharma & Co. KG

In geringerem Ausmaß als die Osteoklasten werden durch Bisphosphonate (BP) die Osteoblasten auf molekularer, enzymatischer und extrazellulärer Ebene, und so die Knochenbildung gehemmt. Für die Reifung und Aktivierung von Osteoblasten ist eine Freisetzung von bestimmten Wachstumsfaktoren, wie BMP, LKG1 Elastase und anderen Voraussetzung. Diese kann aufgrund der positiven Gewebebilanz und des fehlenden Abbaus von geschädigtem Knochen nicht erfolgen. Dadurch kommt es zu einer Verlangsamung regenerativer Prozesse und einem reduzierten Bone-remodeling (Knochenumbaurate), das Mikrofrakturen zur Folge hat [96,124]. Die Hemmung der Aktivität der Osteozyten verhindert die Reizvermittlung, die für Osteoklasten notwendig ist, um Mikrofrakturen und Läsionen zu reparieren.

Laut Bartl et al. konnte sowohl durch in vivo- als auch in vitro-Studien ein antiangiogener Effekt der Bisphosphonate nachgewiesen werden. Dieser wird über verschiedene Mechanismen umgesetzt. So kommt es durch Down-Regulation von Integrinen und Lamininrezeptoren zu einer Hemmung von Endothelzellen. Ein anderer Mechanismus bewirkt die Senkung von Wachstumsfaktoren, wie VEGF (vascular endothelial growth factor) und β FGF (basic fibroblast growth factor) [20]. Hierdurch wird eine verminderte Kapillarbildung bedingt. Durch die nun resultierende vaskuläre Minderversorgung kommt es zu einer Hypoxie, Hypozellularität und Hypovaskularität des Gewebes und daraus resultierend einer Osteonekrose. Abbildung 7 veranschaulicht diese Effekte.

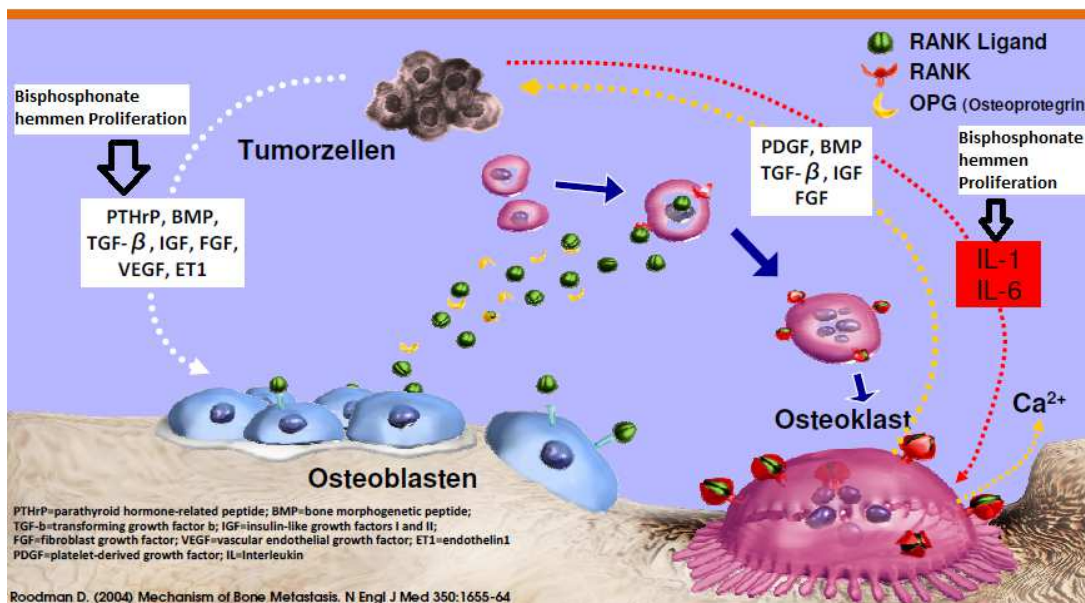


Abb. 7: Zelluläre Wirkmechanismen der Bisphosphonate

Roodman (2004) [164]

Auch eine antitumoröse Wirkung wird den Bisphosphonaten zugeschrieben. Einige klinisch kontrollierte Studien konnten eine Überlebenszeitverlängerung und Reduktion der Inzidenz von ossären Metastasen nach Bisphosphonatgabe aufweisen [45,46,47,156]. Ebenfalls konnte sowohl im Tiermodell als auch in vitro eine direkte, antitumorale Wirkung gezeigt werden [185]. Schon in der Vergangenheit wurde ein solcher Effekt kontrovers diskutiert [153,192], auch heute gibt es von einigen Autoren Zweifel an der überlebenszeitverlängernden Wirkung der Bisphosphonate. Dieser konnte anhand einer kontrollierten Studie bei Mammakarzinompatientinnen mit Clodronat- und Zoledronattherapie 2009 nicht nachgewiesen werden [75,171]. In der 2011 vorgestellten randomisierten, kontrolliert klinischen MRC-Myeloma-IX Studie, die bei Patienten mit Multiplem Myelom durchgeführt wurde, konnte für Zoledronat im Vergleich zu Clodronat eine Mortalitätssenkung um 16% und eine Lebenszeitverlängerung um 5,5 Monate nachgewiesen werden [187]. Wird Zoledronat im in vivo-Versuch an Mäusen angewandt, so kann eine Hemmung der Angiogenese durch den basic fibroblast growth factor nachgewiesen werden [213].

Hemmung der Angiogenese ist auch die Hauptwirkung von Bevacizumab, Sunitinib und Sorafenib. Christodoulou et al. beschrieben 2009, dass eine Häufung von BPONJ durch Kombination von Angiogenesehemmern und Bisphosphonaten auftreten kann gegenüber der alleinigen Gabe von Bisphosphonaten [37]. Die Firma Roche-Pharma AG vertreibt den monoklonalen Immunglobulin-G1 Antikörper Avastin, einen Angiogenesehemmer (Wirkstoff: Bevacizumab). Stopeck et al. berichteten 2010, dass sich die Inzidenz der BPONJ bei einer Monotherapie mit Bevacizumab nicht signifikant von der bei Monotherapie mit Zoledronat unterscheidet [194].

Die Kombinationstherapie von Bisphosphonaten mit Angiogenesehemmern führt häufiger zu einer Osteonekrose des Kiefers als die alleinige Gabe von Bisphosphonaten [37,163].

In den letzten Monaten gab es zusätzlich zu den Bisphosphonaten und Angiogenesehemmern, wie Bevacizumab, eine neue, seit Mai 2010 zugelassene Wirkstoffgruppe, bei der über Osteonekrosen des Kiefers als Nebenwirkungen berichtet wurde. Mit dem Wirkstoff Denosumab, Handelsname Prolia, steht seit kurzem eine zielgerichtete Therapie mit neuem Wirkmechanismus gegen Hormontherapie bedingten Knochenabbau (60mg s.c. alle sechs Monate) sowie Knochenmetastasen (120mg s.c. alle vier Wochen) zur Verfügung. Der humane monoklonale IgG2-anti-RANKL-Antikörper hemmt den Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B-Ligand = RANKL [170].

Stromazellen und Osteoblasten geben in gesunden Knochenzellen RANK-Liganden ab. Dieser bindet an den RANK-Rezeptor auf Osteoklasten und aktiviert ihn, was zu Knochenabbau führt [178]. Der humanisierte monoklonale Antikörper Denosumab bindet selektiv an das RANKL-Protein und hemmt somit verstärkten Knochenabbau mindestens so effektiv wie Zoledronat. So liegt die mittlere Ereignisdauer von Skelett bezogenen Komplikationen unter Bisphosphonattherapie in einer plazebokontrollierten Phase-III-Studie bei 26,5 Monaten, unter Antikörpertherapie wurde dieser Zeitpunkt bei einer Studiendauer von 34 Monaten gar nicht erst erreicht. Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten erster Skelett bezogener Ereignisse in Kombination mit Hyperkalzämien. So trat dieses in der Zoledronat Gruppe erstmals nach 25,2 Monaten auf, in der Antikörpergruppe konnte bezüglich dieses Ereignisses zum Studienende noch keine Aussage getroffen werden. Ähnlich verhielt sich das Auftreten unerwünschter medikamenteninduzierter Ereignisse, wie der Osteonekrose des Kiefers (2% unter Denosumab, 1,4% unter Zoledronat) oder Nierenschädigungen (4,9% Denosumab, 8,45% Zoledronat) [181]. Henry et al. berichteten 2011 ebenfalls wie Fizazi et al. 2011, dass die Inzidenz der BPONJ sowohl unter Denosumab als auch unter Zoledronat-Therapie keine signifikanten Unterschiede zeigt [66,92]. Unter Zoledronat treten häufiger Knochenschmerzen, Arthralgien, Schüttelfrost und leichte Anämien auf, unter Denosumabbehandlung häufiger Hypokalzämien [180]. Bei der Therapie ossärer Metastasen kann es sowohl unter Bisphosphonattherapie (Zoledronat 30%) als auch unter Denosumabanwendung (10%) zur Akut-Phase Reaktion kommen [170]. Schelosky berichtete 2009 unter Hinweis auf eine Mitteilung von Diel über die bessere Akzeptanz des subkutan verabreichten Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten aufgrund der einfacheren Applikationsform [178]. Ein weiterer Vorzug von Denosumab besteht darin, dass es ein hoch affiner, hoch selektiver, monoklonaler IgG2-Anti-RANKL-Antikörper ist, der nicht an andere Vertreter der TNF-Familie bindet und es somit bisher zu keiner Bildung neutralisierender Antikörper kam. Eine Anpassung der Dosis bei Niereninsuffizienz oder Überwachung der Nierenfunktion ist ebenfalls nicht notwendig [178]. Weitere Vorteile sind die statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zum Erstauftreten von skelettalen Komplikationen wie Schmerzen der Knochen, die eine Bestrahlung notwendig machen können, oder pathologischen Frakturen [168].

Betrachtet man die Pharmakokinetik der Bisphosphonate im Körper, so verteilen sich diese in vier klinisch relevante Kompartimente im menschlichen System (Gastrointestinaltrakt, Herz-/Kreislaufsystem, Knochen, Nieren). Aufgrund ihrer geringen

Lipophilie werden sie nach oraler Aufnahme zu nur 0,3-6% resorbiert [116]. Neuere Wirkstoffe zeichnen sich durch eine gesteigerte Wirkpotenz aus, wodurch bereits die Aufnahme von weniger als 1% des Wirkstoffes eine adäquate Therapie bietet. Circa 30-70% der resorbierten Bisphosphonate werden ossär gebunden, die verbleibende Menge wird unverändert renal und enteral eliminiert. Die verschiedenen Bisphosphonattypen unterscheiden sich in ihrer Plasmaeiweißbindung, die aus unterschiedlich starken Bindungen an Albumin resultiert. So hat Zoledronat nur eine Plasmahalbwertszeit von 1-2 Stunden, Ibandronat dagegen 10-16 Stunden [20]. Im sauren Milieu der Resorptionslakunen des Knochens können Bisphosphonate besser gebunden werden. Hier ist die Konzentration der Bisphosphonate um ein vielfaches höher als in inaktiven Knochenstoffwechselbereichen [133]. Die ungleiche Anlagerung der Bisphosphonate in Abhängigkeit von der Knochenumbaurate nutzt man heute in der Ganzkörperskelettszintigraphie. Hier dienen mit ^{99m} Technetium radioaktiv markierte Bisphosphonate mit niedriger biologischer Wirkung der Diagnostik [26]. Sind die Bisphosphonate in den Knochen eingebaut, so verbleiben sie wahrscheinlich für Monate bis Jahre im Skelettsystem und eine erneute Freisetzung kann nur durch Umbau des Knochens erfolgen. Durch wiederholte Gabe von Bisphosphonaten kommt es zur Akkumulation im Knochen. Die terminale Halbwertszeit der Bisphosphonate im Skelettsystem wird von der „Bone-Turnover“ Rate bestimmt und kann so bei Bisphosphonaten wie zum Beispiel Alendronat über zehn Jahre betragen [116,177].

Bisphosphonate können oral in Form von Tabletten oder intravenös als Infusion appliziert werden. Weitere Applikationsformen, wie die intranasale und transdermale Anwendung sind aufgrund von aufgetretenen Nebenwirkungen (Reizung von Haut und Schleimhäuten) obsolet, ebenso wie die intramuskuläre Gabe [20].

Die orale Aufnahme von Bisphosphonaten zusammen mit Komplexbildnern wie Ca⁺⁺, Milchprodukten oder Antacida sollte vermieden werden, da es hierdurch zu einer verminderten Resorption kommt. Die orale Gabe von Bisphosphonaten sollte am besten nüchtern erfolgen. Da Bisphosphonate jedoch starke Säuren sind, kann es hier zu Nebenwirkungen wie Mucosaschädigungen kommen [70]. Bisphosphonate gelten als allgemein gut verträgliche, nebenwirkungsarme Wirkstoffe. Neben den Einteilungen in Amino- und Nicht-Aminobisphosphonate, intravenös- und oral verabreichte Bisphosphonate, kann man ebenfalls eine Gliederung nach der Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen mit Zuordnung zu den einzelnen Bisphosphonaten vornehmen, wie in Tabelle 5 veranschaulicht.

So zählen zu den seltenen Nebenwirkungen (<1%):

- Hypokalzämie (symptomatisch, meist nur laborchemisch nachweisbar)
- Okuläre Komplikationen (Retinitis, Uveitis, Scleritis)
- Asthma Anfälle (Aspirin-sensitiv)
- Hautrötungen
- Phlebitis
- Geschmacksänderungen
- Zentralnervöse Nebenwirkungen

Häufig auftretende Nebenwirkungen sind:

- Akut-Phase Reaktion (nur bei Aminobisphosphonaten)
- Gastrointestinale Nebenwirkungen bei oralen Bisphosphonaten
- Nephrotoxische Störungen (Häufigkeit substratspezifisch)
- Kieferosteonekrose (nur Aminobisphosphonate, Häufigkeit substratspezifisch)

Tabelle 5: Häufigste Nebenwirkungen von Bisphosphonaten

Diel et al. (2005), Diel et al. (2008) [43,44]

Präparat	Handelsname	Gruppe	Akut-Phase Rkt.	Nephrotoxizität	Oberbauchschmerzen	Diarrhoe	Kiefernekrose
Bonefos i.v.	Clodronat	nicht-Amino BP	0	+	0	0	0
Bonefos 800(x2)	Clodronat	nicht-Amino BP	0	0	+	++	0
Ostac 520(x2)	Clodronat	nicht-Amino BP	0	0	+	++	0
Bondronat 6mg i.v.	Ibandronat	AminoBP	++	0	0	0	(+)
Bondronat 50mg	Ibandronat	AminoBP	0	0	+	0	0
Zometa 4mg i.v.	Zoledronat	AminoBP	++	++	0	0	++
Aredia 90mg i.v.	Pamidronat	AminoBP	++	++	0	0	++
Fosamax 70mg/Woche	Alendronat	AminoBP	0	0	++	+	+
Actonel 35mg/Woche	Risedronat	AminoBP	0	0	+	+	(+)
Didronel 400mg zykl.	Etidronat	nicht-Amino BP	0	0	(+)	(+)	0

3.2 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers

3.2.1 Definition

Die Osteonekrose ist definiert als Absterben von Knochenzellen. Sie geht hervor aus einer Störung des Knochenstoffwechsels. Ursache ist ein Ungleichgewicht zwischen der Knochenresorption der Osteoklasten und dem Knochenaufbau der Osteoblasten, deren korrekte Funktion essentiell für den Erhalt der biomechanischen Eigenschaften des durch ständig auftretende Mikroläsionen gefährdeten Knochens ist.

Tritt als Leitsymptom avitaler freiliegender Knochen im Bereich des Ober- und/oder Unterkiefers auf, und liegt oder lag eine Bisphosphonattherapie vor, so spricht man von einer Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers [124]. Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers, auch als BPONJ oder BONJ abgekürzt und im englischen als „osteonecrosis of the jaw“ oder aktuell als „Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws“ (BRONJ) bezeichnet, stellt eine schwer zu beherrschende Medikamentennebenwirkung und ein Problem im klinischen Alltag der Zahnheilkunde, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie der onkologisch tätigen Fachbereiche dar. Der Inzidenzanstieg wird unter anderem durch eine erhöhte Anwendungsrate potenter Bisphosphonate hervorgerufen. Die BPONJ und die Radioosteonekrose unterscheiden sich in ihrem Symptomenkomplex kaum und erfordern eine genaue Abgrenzung [2].

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (kurz AAOMS) definiert folgende Kriterien für die BPONJ [166]:

Aktuelle oder abgeschlossene Bisphosphonattherapie

Persistierend exponierter Kieferknochen über acht Wochen

Fehlen von Metastasen und/oder Radiatio des Kopf-/Halsbereiches

3.2.2 Symptome

Laut Marx et al. 2005 verläuft bei etwa einem Drittel der Patienten die BPONJ-Erkrankung zunächst asymptomatisch, während bei den restlichen Patienten verschiedene Beschwerdebilder beschrieben werden [125]. Neben dem Hauptsymptom der BPONJ - dem exponierten, persistierenden, avitalen Knochen - können weitere Beschwerden, wie fehlende Wundheilung post extractionem, Schmerzen im Zahn- und Kieferbereich ohne eruierbare dentogene Genese oder Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet des Nervus alveolaris auftreten. Zusätzlich kann von Patienten über spontane Zahnlockerung bis Zahnverlust, Foetor ex ore, Schwellung des Kieferbereichs, Kieferklemme, (Pus-)Exsudation oder Fistelbildung berichtet werden [82].

3.2.3 Häufigkeitsverteilung

Die Inzidenz der Osteonekrose bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung unter intravenöser Bisphosphonattherapie wird mit bis zu 20% angegeben [23,34,117,201,203]. Demgegenüber ist die Datenlage über die Auftretenswahrscheinlichkeit bei oraler Bisphosphonattherapie schlecht [53]. Patienten, die an einer BPONJ erkranken, sind im Durchschnitt über 50 Jahre alt [87]. Unter Bisphosphonattherapie konnten bisher, abgesehen von einem Fallbericht mit einer Bisphosphonat-assoziierten Gehörgangsosteonekrose, keine Osteonekrosen außerhalb der Kieferregion nachgewiesen werden [172]. In 67% der Fälle sind die Mandibula, in 33% der Fälle nur die Maxilla und in ca. 8% der Fälle der Ober- und Unterkiefer betroffen [3]. Abu-Id et al. konnten 2008 in einer Übersichtsarbeit 626 Fälle der BPONJ auswerten und damit nachweisen, dass bis auf einen Patienten (0,2%), der mit Clodronat, einem stickstofffreien Bisphosphonat der ersten Generation behandelt wurde, alle anderen Patienten eine Osteonekrose des Kiefers nach Therapie mit einem Amino-Bisphosphonat entwickelten. Bei 94,7% der Patienten erfolgte die Bisphosphonattherapie aufgrund einer malignen Grunderkrankung. 5,3% der Patienten erhielten die Bisphosphonatgabe aufgrund einer benignen Erkrankung, wie Osteoporose oder Morbus Paget. 94,4% der Patienten erhielten eine intravenöse Bisphosphonattherapie mit Zoledronat (42,6%), Pamidronat (29,6%), als Switchtherapie Pamidronat und Zometa (23,3%) oder nur Ibandronat (1,8%). 5,4% der Patienten erhielten die Bisphosphonattherapie oral [3]. Pamidronat und Zoledronat sind die Wirkstoffe mit der höchsten Inzidenz für eine BPONJ, wobei eine BPONJ am häufigsten bei Patienten mit Langzeit-Zoledronattherapie auftritt. Zoledronat ist zur Zeit das potenteste Bisphosphonat mit langer Halbwertszeit [19].

3.2.4 Ursachen

Die BPONJ tritt hauptsächlich unter hochdosierter intravenöser Langzeittherapie mit stickstoffhaltigen Bisphosphonaten wie Zoledronat und/oder Pamidronat auf [19]. Carstos et al. konnten in einer retrospektiven Studie 2008 an 714217 Patienten zeigen, dass die intravenöse Bisphosphonattherapie im Gegensatz zur oralen Therapie mit einem erhöhten Risiko für eine BPONJ verbunden ist [34]. Jeffcoat stellte 2006 auf Grundlage von zwei kontrolliert klinischen Studien fest, dass die orale Bisphosphonattherapie nicht mit dem Auftreten einer BPONJ assoziiert ist [105]. Im Gegensatz dazu konnte Marx et al. 2007 zeigen, dass eine BPONJ, hervorgerufen durch orale BP-Therapie, seltener auftritt und einen unkomplizierteren Therapieverlauf aufweist als eine

BPONJ, hervorgerufen durch intravenöse BP-Therapie, aber durchaus als Komplikation der BP-Behandlung anzusehen ist [124]. Durch dauerhafte Bisphosphonattherapie kommt es zu einer Reduktion des Knochenstoffwechsels, hervorgerufen durch erhöhte Apoptoseraten der Osteoblasten und Osteoklasten.

Die Suppression der Knochenumbaurate und die durch die Bisphosphonatgabe hervorgerufene Hemmung der Neoangiogenese von Kapillaren der Schleimhaut und des Knochen, bedingt durch ein vermehrtes Absterben von Endothelzellen, gelten als Ursache für die Entstehung der BPONJ [17]. Als Ergebnis resultieren Schleimhautdefekte, avitaler Kieferknochen mit reduzierten biomechanischen Eigenschaften und gesteigertem Frakturrisiko [208]. Auch wenn Bisphosphonate seit über drei Jahrzehnten in der Medizin eingesetzt werden, war bis 2002 die Symptomatik der BPONJ unbekannt. Obwohl seit den ersten Veröffentlichungen viele Studien zur Ursachenfindung publiziert wurden, konnten bis heute sowohl der zugrunde liegende Pathomechanismus, als auch der Kausalzusammenhang bezüglich Osteonekrose des Kiefers und Bisphosphonattherapie nicht eindeutig geklärt werden [7,63]. Die pathogenetischen Gründe, weshalb die BPONJ nur die Kieferknochen betrifft, sind bis heute nicht eindeutig geklärt, wobei es verschiedene Erklärungstheorien gibt. So entstehen mit Ausnahme der Kieferknochen und der Schädelkalotte alle menschlichen Knochen durch enchondrale Ossifikation. Die Kiefer- und Schädelknochen entwickeln sich hingegen direkt aus Bindegewebszellen durch desmale Ossifikation. Durch den dünnen Schutz des weniger als zwei Millimeter starken parodontalen Ligaments mit bedeckendem Schleimhautmantel und Periost der Kieferknochen zur Aussenwelt kann es bereits durch marginale Verletzungen zur Keimbesiedlung des Knochens kommen. Der direkte Kontakt der Zähne zum Kieferknochen birgt ebenfalls die Gefahr der Keimkontamination, auch ohne Verletzung der schützenden Schleimhaut, zum Beispiel durch eine Parodontitis marginalis oder periapicalis. Die Kieferknochen werden i.d.R. nach notwendigen Behandlungen, wie Zahnextraktionen, der Sekundärheilung überlassen, was bei immungeschwächten Patienten zu Wundheilungsstörungen und Fortschreiten einer Entzündung ggf. mit Infektion führen kann [81]. Es ist somit durchaus vorstellbar, dass nach Sekundärheilung eine Osteonekrose des Kieferknochens entstehen kann. Der durch die Bisphosphonattherapie entstandene hypodynamische Knochen kann aufgrund des erniedrigten Bone-remodeling und der Angiogenesehemmung leichte Traumata und Infektionen nicht kurieren, daraus kann in Folge infizierter und chronisch exponierter Knochen entstehen.

Etwa zwei Drittel der BPONJ-Patienten weisen in der Anamnese eine Zahnextraktion oder einen operativen Eingriff am Kiefer auf. Boonyapakorn et al. berichteten 2008, dass 77% der BPONJ-Patienten eine Zahnextraktion in ihrer Krankengeschichte aufweisen [24]. Mitverantwortlich für eine BPONJ können aber auch schlecht sitzender Zahnersatz (v.a. Zahnprothesen), mangelhafte Mundpflege mit evtl. daraus resultierenden Infektionen (z.B. Parodontitis) oder auch vorangegangene Verletzungen des Kieferbereiches sein [131,132,212,215]. Bei den restlichen Patienten entsteht die Osteonekrose spontan sowohl am zahnlosen als auch bezahnten Kiefer ohne eruierbare Ursache. Die Knochenumsatzrate erreicht im Areal des Alveolarfortsatzes eine ca. zehnmal höhere Rate als in den Röhrenknochen, somit können in diesem Bereich durch Akkumulation toxische Bisphosphonatwerte erreicht werden.

Abu-Id et al. berichteten 2008, dass die Mandibula mit etwa zwei Drittel Anteil am häufigsten von einer BPONJ betroffen ist [3]. Beim Kauen wirken die stärksten Kräfte im Areal der unteren Molaren, was zu einer verdoppelten Knochenumsatzrate des Mandibularkamms im Vergleich zum Mandibularkanal und zu einer drei bis fünffachen Knochenumsatzrate im Vergleich zur Unterkieferbasis führt. Daraus resultiert bei Bisphosphonattherapie eine Akkumulation des Wirkstoffes mit erhöhter Rate an BPONJ in der Unterkieferprämolaren- und Molarenregion, verglichen mit dem restlichen Kieferknochen [27,101, 212].

Wessel et al. gaben 2008 als zusätzliche Risikofaktoren der BPONJ sowohl Rauchen als auch Fettleibigkeit an [209]. Als weitere Risikofaktoren werden eine Radiatio des Kopfhalsbereiches, laufende/abgeschlossene Chemotherapie, Alkoholabusus, Erkrankungen des Blut- und Gefäßsystems und Komedikation in Form von Immuntherapie oder Steroidtherapie angegeben [82]. Für die Implantatversorgung bei Patienten mit oraler BP-Therapie gibt es derzeit trotz vieler Fallberichte keine gesicherte Aussage über ein erhöhtes Risiko der BPONJ-Entwicklung [8,71,82].

3.2.5 Klinische Diagnostik

Die klinische Untersuchung und eine ausführliche Anamneseerhebung gelten als wichtigste Instrumente zur Diagnostik der BPONJ. In der klinischen Untersuchung werden chronische Infektion des Kieferknochens, chronische Infektionen des Zahnfleisches, verzögerte oder fehlende Heilung der Alveole nach Zahnextraktion, freiliegender Kieferknochen mit oder ohne Schmerzen, Foetor ex ore, Exsudation, Zahnlockerung, freiliegendes, knöchernes Gewebe (Sequester), Weichteilschwellung,

Infektion, Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet des N. alveolaris inferior und orokutane, -antrale, -nasale Fisteln als mögliche Symptome angegeben [153].

Eine eingehende Anamneseerhebung gibt ebenfalls Hinweise auf mögliche Kofaktoren. So gelten dentogene Infektionen, vorangegangene Extraktionen, chirurgische Eingriffe oder auch spontane Zahnverluste mit nachfolgenden persistierenden Weichteil-Knochen-Wunden, Druckstellen, hervorgerufen durch schlecht sitzenden Zahnersatz, Kopf-Hals-Strahlentherapie, Knochendestruktion durch enossale Metastasen, eine systemische Chemotherapie, immunsuppressive Therapie und/oder Cortison-Langzeittherapie als zu identifizierende Risikofaktoren [153].

3.2.6 Röntgenologische und paraklinische Diagnostik

In der Bildgebung korreliert das Ganzkörperskelettszintigramm gut mit dem späteren Entstehen einer BPONJ. Dem entgegen weisen alle anderen Verfahren (Orthopantomogramm, Computertomogramm, Magnetresonanztomogramm, Positronenemissionstomogramm) in Bezug auf Früherkennung der BPONJ eine geringe Aussagekraft auf [82].

Im späteren Stadium lassen sich im Orthopantomogramm oder Computertomogramm Zeichen einer Sklerosierung/ Osteolyse oder auch Fraktur nachweisen [153]. Röntgenologisch lassen sich bei der BPONJ kaum spezifische Merkmale aufzeigen. Ein nachweisbares Symptom ist die persistierende Alveole, die oft Monate und Jahre nach der Extraktion von Zähnen mittels Röntgenbildern noch nachweisbar ist [80]. Eine Verplumpung der Lamina dura, ein verkleinerter Parodontal-Spalt oder ein verengter Canalis mandibularis können mittels Bildgebung erkennbar sein. Häufig lassen sich auch Verschattungen des Kieferknochens im Sinne mottenfraßähnlicher, unscharf begrenzter Osteolysen nachweisen [167]. Eine Sklerosierung des Kieferknochens im Bereich des avitalen Knochens kann am häufigsten nachgewiesen werden, sowohl im Panoramaschichtbild, im Computertomogramm als auch im Magnetresonanztomogramm [22,150].

Die Aktivität des Knochenstoffwechsels kann mittels biochemischer Serumparameter bestimmt werden. Das C-terminale Kollagen Typ I-Telopeptid, auch CTX abgekürzt, wird am häufigsten verwendet, um die Aktivität der Osteoblasten und -klasten zu messen. Dieser Serummarker sollte nur bei Patienten mit benigner Grunderkrankung (Osteoporose), Patienten ohne ossäre Metastasierung bei maligner Grunderkrankung und nicht bei Patienten mit rheumatoiden Erkrankungen mit Methotrexat, Prednisolon

oder Raloxifen Medikation angewandt werden [124]. Im Vergleich zur Knochendichtemessung reagieren Serummarker wie das CTX schneller auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels. Durch die CTX-Messung im Serum kann das spezifisch quervernetzte Peptid des Typ-I-Kollagens im Knochen bestimmt werden. Die Serum-CTX-Menge verhält sich proportional zur Knochenresorption. Das Matrix Kollagen Typ I wird in der Resorptionsphase der Osteoklasten durch Proteolyse aufgespalten, CTX dabei in das Serum freigesetzt und unverändert renal eliminiert. Bei Patienten ohne Bisphosphonattherapie liegt der Normbereich für Serum-CTX zwischen 300-550 pg/ml. Marx et al. konnten 2007 zeigen, dass Patienten mit einer BPONJ unter oraler Bisphosphonattherapie einen signifikant erniedrigten Serum-CTX-Wert aufwiesen, der sich nach zwei Tagen Bisphosphonat-Auslassversuch erneut deutlich erhöht, was als Zeichen der Knochenstoffwechselregeneration gewertet wurde. Daraufhin folgte die Empfehlung, vor invasiven zahnmedizinischen Eingriffen eine Risikobeurteilung mit Hilfe der Serum-CTX-Bestimmung durchzuführen. Bei einem CTX-Wert < 150 pg/ml, sollte nach Marx et al. wegen zu hohem Risiko für eine BPONJ zunächst kein Eingriff erfolgen. Liegt der CTX-Wert zwischen 100-150 pg/ml besteht ein moderates Risiko und bei Werten >150 pg/ml ein geringes Risiko für die Entwicklung einer BPONJ [124]. Nach der aktuellen S3-Leitlinie kann die Risikoabschätzung für eine BPONJ mittels Untersuchung des Knochenbiomarkers CTX nicht empfohlen werden, da der diagnostische Wert der CTX-Bestimmung in der bisher veröffentlichten Literatur sehr uneinheitlich bewertet wird und ein Großteil der betrachteten Studien keinen Zusammenhang zwischen dem CTX-Wert und der BPONJ-Rate herstellen konnten [82]. Laut Fleisher et al. scheint ein mit der Bildgebung nachgewiesenes, erweitertes periodontales Ligament ein sensitiverer Marker zu sein [69]. Sarasquete et al. konnten 2008 für Myelom Patienten, die einen Polymorphismus des Cytochrom P 450 CYP 2C8 auf dem SNP rs1934951 aufweisen, ein erhöhtes Risiko für eine BPONJ nachweisen [175]. Histologisch wird nekrotischer Knochen mit Zeichen der akut eitrigen als auch der chronisch rezidivierenden Osteomyelitis und zahlreicher Actinomyces-Kolonien beschrieben [1,87,91].

3.2.7 Risikoprofil

Das Risiko, an einer BPONJ zu erkranken, wird bestimmt durch den Bisphosphonatwirkstoff, die Applikationshäufigkeit und Therapiedauer sowie die verabreichte Gesamtdosis [63].

Patienten, die eine Bisphosphonattherapie erhalten, kann man in drei Risikogruppen einteilen: Patienten mit niedrigem Risiko für eine BPONJ (BP-Medikation aufgrund primärer Osteoporose, orale BP-Therapie, überwiegend Alendronat, oder intravenöse Therapie, Prävalenz 0,1%), Patienten mit mittlerem Risiko (BP-Medikation aufgrund einer Therapie- induzierten Osteoporose, intravenöse BP-Therapie, Prävalenz 1%) und Patienten mit hohem Risiko für eine BPONJ (intravenöse Bisphosphonatgabe aufgrund ossärer MTS oder Multiplem Myelom, Prävalenz 1-19%) [82].

Kyrgidis et al. bemerkten 2008, dass sowohl ein dento-alveolärer Eingriff, als auch die Nutzung von künstlichem Zahnersatz unter Zoledronattherapie mit einem erhöhten Risiko für eine BPONJ einher gehen [112].

Liegt eine BPONJ beim Patienten vor, so kann eine klinische Einteilung vorgenommen werden, wie in Tabelle 6 und 7 ersichtlich. Nach Ruggiero et al. (2004) erlaubt dies eine Empfehlung, entsprechend des Schweregrades therapeutisch vorzugehen [167]. Diese Empfehlung ist umstritten und deckt sich nicht (mehr) mit den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie 2012. Hier wird eine Einteilung in unterschiedliche Risikoprofile vorgenommen sowie Empfehlungen zur konservativen und operativen Therapie bezüglich des Ausprägungsgrades gegeben [82].

Tabelle 6: Schweregradspezifische Therapieempfehlung bei BPONJ

Ruggiero et al. (2004) [167]

Schweregrad	Klinisches Erscheinungsbild	Therapiestrategie
1	freiliegender/nekrotischer Knochen asymptomatischer Patient kein Anhalt für Infektion	-antibakterielle Mundspülung -vierteljährliche klinische Kontrolle -Patientenschulung, Überprüfung der BP-Therapienotwendigkeit
2	freiliegender/nekrotischer Knochen mit Infektion Schmerzen/Schwellung/Rötung i.B. des freiliegenden Areals mit oder ohne Exsudation	-symptomatische Therapie mit einem oralen Breitspektrumantibiotikum - antibakterielle Mundspülung - Schmerztherapie - oberflächliches Debridement
3	freiliegender/nekrotischer Knochen mit Schmerzen, Infektion und einer der folgenden Aspekte: pathologische Fraktur, extraorale Fistel, zur unteren Knochenbegrenzung reichende Osteolyse	-symptomatische Therapie mit einem oralen Breitspektrumantibiotikum - antibakterielle Mundspülung - Schmerztherapie - chirurgisches Debridement oder Resektion zur Langzeit Prävention vor Infektion und Schmerzen - Knochenresektion und mikrovaskuläre Wiederherstellung

Tabelle 7: Einteilung in Schweregrade nach Ruggiero (2009)

Ruggiero et al. (2009) [166]

Schweregrad	Klinische und radiologische Symptome bei Patienten mit BPONJ
0	kein freiliegender, nekrotischer Knochen
1	asymptomatischer Patient mit freiliegendem, nekrotischen Knochen oder einer einzelnen intraoral gelegenen Fistel
2	freiliegender, nekrotischer Knochen mit Schmerzen u. Zeichen einer Infektion
3	freiliegender, nekrotischer Knochen mit Schmerzen u. Zeichen einer Infektion, Schwellung, Abszessbildung, multiple intraoral gelegene Fisteln
4	freiliegender, nekrotischer Knochen mit Schmerzen u. Zeichen einer Infektion, Schwellung, Abszessbildung, pathologische Fraktur, naso- orale Fistel, extraorale Fistel oder Osteolyse bis zur unteren Knochengrenze

3.2.8 Fallberichte und Studien

Im Jahr 2002 wurden der US Food and Drug Administration erstmals neun Fälle von Kiefernekrosen bei Tumorpatienten, die eine intravenöse Bisphosphonattherapie erhielten, gemeldet, neun Monate nach Erstzulassung des hochpotenten Amino-Bisphosphonates Zometa® (Zoledronat) in den USA. Seitdem folgten bis 2006 mehr als 6000 Fallmeldungen an die US Food and Drug Administration [55]. Im „Deutschen Zentralregister Kiefernekrosen“ der Charité, Campus Benjamin Franklin Berlin wurden bis 2006 mehr als 300 BPONJ-Fälle registriert [64]. Im Jahr 2003 berichtete Marx erstmals über 36 Patientenfälle, bei denen als Hauptsymptom avitaler, intraoral freiliegender Knochen nachgewiesen werden konnte, also eine Osteonekrose des Kiefers auftrat. Alle von ihm erfassten Patienten wurden wegen einer malignen Grunderkrankung (Plasmozytom oder ossär metastasiertes Mammakarzinom) monatlich mit hochpotenten Amino-Bisphosphonaten (Zoledronat oder Pamidronat) intravenös behandelt. Daraufhin erfolgte zunächst durch Marx die Benennung des Krankheitsbildes als: „Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws“ [122]. Im folgenden Jahr veröffentlichten Ruggiero et al. 63 Fälle von Patienten mit den gleichen Beschwerden. Unter den 63 gut dokumentierten Fällen waren 57 Patienten (davon 56 mit maligner Grunderkrankung und ein Patient mit Osteoporose), die eine intravenöse Bisphosphonattherapie mit Zoledronat und Pamidronat erhielten. Sechs Patienten erhielten aufgrund ihrer Osteoporoseerkrankung eine orale Bisphosphonattherapie [167].

Insgesamt fasst die Studienübersicht der Tabelle 8 (im Anhang unter 11.1 zu finden) 34433 Fälle von Patienten zusammen, die mit BP behandelt wurden. Einer genaueren Betrachtung werden 2597 Patienten (n=100%) mit einer BPONJ unterzogen. Hier erfolgt die Aufschlüsselung nach Geschlechterverteilung, Grunderkrankung, Lokalisation der BPONJ, Angabe lokaler Ursachen der BPONJ sowie der BP-Medikation.

Die bisher zahlreich veröffentlichten, meist retrospektiv erhobenen Studien zur Thematik der BPONJ (siehe Tabelle 8 im Anhang unter 11.1) differieren zum Teil stark bezüglich Inzidenz und Prävalenz der Kiefernekrose. Ursache hierfür ist zum einen das uneinheitliche Studiendesign, zum anderen aber auch, dass viele Daten nur retrospektiv ausgewertet werden konnten und es keine einheitlichen diagnostischen Vorlagen für die BPONJ gab. Bei Betrachtung der in Tabelle 9 (im Anhang unter 11.2) angegebenen Studien sollte man zwischen Bisphosphonatdosierungen unterscheiden, die für einen

malignen Prozess und die für einen benignen Prozess appliziert wurden. Wertet man alle erfassten Studien aus, so bestätigt sich, dass die BPONJ gehäuft unter hochdosierter Langzeittherapie mit intravenös applizierten Bisphosphonaten bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen auftritt. In der Gesamtschau der ausgewerteten Literatur wurde in 77,5% ein malignes Grundleiden angegeben. Bei 8,5% lag ein benignes Leiden zugrunde. Bei 14,0% konnte kein Hinweis auf das Grundleiden oder die Indikation der BP-Applikation eruiert werden (Tabelle 8 im Anhang unter 11.1).

4. Material und Methode

Im Rahmen einer retrospektiven Erhebung wurden alle Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt, bei denen die Diagnose einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose gestellt oder der Verdacht auf Vorliegen dieses Krankheitsbildes geäußert wurde, analysiert.

Die Diagnose der Osteonekrose des Kiefers wurde aufgrund vorhandener Symptome, wie Schmerz, Weichteilschwellung oder therapieresistenter, freiliegender Knochen, vor allem nach zahnärztlichen Eingriffen formuliert. Alle Patienten mit Verdacht auf eine Osteonekrose des Kiefers wurden vom Zahnarzt in die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt zur weiteren Abklärung des Krankheitsbildes und Therapie überwiesen. Die Diagnosestellung erfolgte nach den Empfehlungen der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons sowie anhand der AWMF-Leitlinie zur Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers, Stand 2012 [82].

Folgende Einschlusskriterien wurden angewandt

Aktuelle oder abgeschlossene Bisphosphonattherapie

Nachweis von intraoral freiliegendem Knochen oder Vorhandensein von Schleimhautulzerationen/-fisteln mit Nachweis von nekrotischem Knochen (histologisch/ intraoperativ)

Frustranter konservativer Therapieversuch über sechs Wochen

Feingeweblicher Nachweis einer Osteonekrose, Osteomyelitis und ggf. positiver Actinomyces Nachweis

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewandt:

Tumor- und/oder Metastasenmanifestation im Bereich des Kiefers

Anamnestisch eruierbare Radiatio im Kopf-/Halsbereich mit fehlendem histologischen Nachweis einer BPONJ

Patienten, die im Jahr 2011 neu erkrankten, wurden in die Studie nicht mit einbezogen, jedoch bei der Fallzahleentwicklung pro Jahr erfasst.

Retrospektiv wurden die gesammelten Fälle anhand der vorhandenen Krankenblätter in ein einheitliches Datenblatt (siehe Datenblatt im Anhang unter 11.4) übertragen, um auf diese Art und Weise eine standardisierte Ausgangsdatenlage zu erhalten. Dabei wurden folgende Daten registriert:

Name, Alter, Geschlecht

Grund- und Nebenerkrankung (Indikation zu Bisphosphonattherapie, stattgehabte/aktuelle Therapien)

Zahnstatus/ zahnärztliche Vorgeschichte (Zahnerkrankung, Zahnärztliche Eingriffe, Traumata)

Medikamentenanamnese

Histologie (Nachweis einer Osteonekrose o. Osteomyelitis, Ausschluß einer Tumormanifestation im Bereich des Kieferknochens)

Spezifizierung der Bisphosphonattherapie (Wirkstoff, Dosierung, Applikationsform und -häufigkeit/-dauer, ggf. Wechsel der Medikation)

Symptomatik (Foetor ex ore, Schwellung, Abszess, Schmerz, purulente Exsudation, Fistel, Sensibilitätsstörung, motorische Einschränkung)

Lokalisation/ Ausmaß der BPONJ

Begleitende Faktoren (z.B. Zahnextraktion)

Art der Diagnosestellung (klinisch, histologisch, bildgebend)

Symptombeginn und Dauer bis zur Diagnosestellung

Bildgebung (Zeichen einer Sklerosierung/ Osteolyse im Orthopantomogramm oder Computertomogramm, Fraktur)

Eine weitere Aufgabe der Arbeit bestand darin, die betreffenden Patienten im Verlauf einer Kontrolluntersuchung zu unterziehen. Hierzu wurden ein erster Untersuchungstermin im Januar 2007 und ein zweiter im weiteren Verlauf im Oktober 2010 anberaumt. Die Kontrolluntersuchung beinhaltete das Ausfüllen eines standardisierten Anamnesebogens (im Anhang unter 11.5). Zusätzlich wurde im Rahmen der Konsultation jeder Patient einer extra- und intraoralen Untersuchung (im Anhang unter 11.6) sowie bei auffälligen klinischen Befunden einer Röntgendiagnostik unterzogen.

In Fällen, in denen ein Patient zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nicht reisefähig oder verhindert war, wurde lediglich der Anamnesebogen mit Bitte um Rücksendung zugestellt.

Folgende Daten wurden im Anamnesebogen erfasst:

Name und Geburtsdatum

Bisphosphonattherapie mit genauer Wirkstoffangabe, Applikationsform (intravenös/oral), Dosierung, Applikationshäufigkeit, Zeitraum der Applikation

Komedikation

Grund-, Nebenerkrankung und Operationen

Ossäre Metastasierung/Osteoporoseerkrankung (Erkrankungszeitraum, Therapie)

Zahnärztliche Vorgeschichte (Zahnmedizinische Erkrankungen/-Eingriffe/-Traumata mit entsprechender Therapieangabe und Lokalisation)

Zahnersatz

Symptome einer BPONJ (Art, Beginn, Lokalisation)

Therapieart und -dauer der BPONJ, Rezidiv?

Risikofaktoren (Nikotinabusus, Alkoholabusus, Chemotherapie, Kortisontherapie, Radiatio)

Folgende Befunde wurden im Rahmen der Nachuntersuchung erhoben:

Name des Patienten

Inspektorische, palpatorische, motorische oder sensible Auffälligkeiten des äußeren Kopf-/Halsbereiches (Seitendifferenz, Facialisauffälligkeiten, Sensibilitätsprüfung, Trigeminusdruckpunkte)

Mundöffnung, Inspektion und Palpation des Vestibulum oris, der Zungenober- u. -unterseite, des Gaumens, des Mundbodens, des Rachenrings, Inspektion der Tonsillen
Schleimhautauffälligkeiten intraoral, ggf. mit Lokalisation und Symptomatik (freiliegender Knochen, Pus, Fistel etc.)

Foetor ex ore

Zahnstatus

Orthopantomogramm und ggf. Nasennebenhöhlenaufnahme bei V. a. Sinusitis oder Fistel

Anhand der erhobenen Daten und Untersuchungsbefunde wurde das Patientengut nach Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung und Geschlecht analysiert. Darüber hinaus wurden die Grund- und Nebenerkrankungen sowie exogene Risikofaktoren entsprechend ihrer Häufigkeit ausgewertet und in Beziehung zu einer stattgehabten BP-Therapie gesetzt.

Anhand der beschriebenen und diagnostizierten Symptome und Untersuchungsbefunde erfolgte eine Stadieneinteilung entsprechend des Schweregrades des Krankheitsbildes nach Ruggiero (2009). Weiterhin wurde eine Auswertung nach der Lokalisation der Erkrankung entsprechend des erkrankten Kiefers (Oberkiefer, Unterkiefer, Befall beider Kiefer) vorgenommen. Darüber hinaus soll eine Aussage über die Zeitdauer vom Beginn der jeweiligen BP-Therapie bis zum Auftreten erster Symptome bzw. der Diagnosestellung vom Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome vorgenommen werden.

Die Therapie wurde entsprechend chirurgischer bzw. konservativer bzw. kombinierter Vorgehensweise erfasst. Im Rahmen der beiden Nachbeobachtungstermine soll eine Aussage zum Zustandsbild der Patienten im Sinne eines möglichen Rezidivs der BPONJ und der Überlebensrate unter Berücksichtigung der Grunderkrankung getroffen werden.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mittels des Softwareprogramms Microsoft Office Excel® 2007 (Version 12.0.4518.1014) durchgeführt. Da nicht alle Daten exakt angegeben werden können, wurde bei der statistischen Auswertung neben dem Mittelwert auch der Median berechnet, da er eine Verteilung besser beschreibt und gegenüber abweichenden Werten robuster ist.

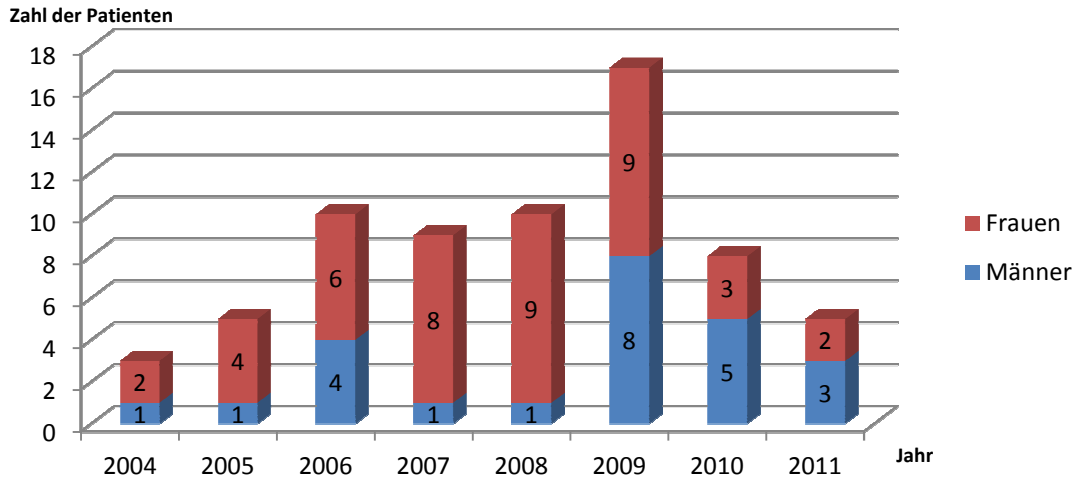
5. Ergebnisse

5.1 Zusammenfassung und tabellarische Ergebnisübersicht

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt wurde im Februar 2004 erstmals bei einer Patientin die Diagnose Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers gestellt. Seitdem wurde von Februar 2004 bis Dezember 2010 bei weiteren 64 Patienten dieses Krankheitsbild diagnostiziert (insgesamt 65 Patienten), wobei retrospektiv drei von 65 Patienten von der Erhebung ausgeschlossen werden mussten. Bei einer Patientin lag eine ossäre Metastase im Bereich der Kieferknochen vor und bei zwei weiteren Patienten, die durch ihren Zahnarzt überwiesen wurden, konnte kein Anhalt für eine BPONJ festgestellt werden, so dass 62 Patienten in die Erhebung eingeschlossen und deren Daten ausgewertet werden konnten (Tabelle 10 im Anhang unter 11.3). Von Februar 2004 bis Dezember 2011 wurden 67 Patienten mit einer gesicherten BPONJ vorgestellt. Die Erkrankungshäufigkeit pro Jahr ist in Abbildung 8 dargestellt. Da der Erfassungszeitraum für die vorliegende Arbeit von Februar 2004 bis Dezember 2010 festgelegt wurde und in diesem Intervall die Nachuntersuchungen der Patienten stattfanden, wurden die fünf Patienten aus dem Jahr 2011 in der weiteren Fallanalyse nicht weiter betrachtet.

5.2 Geschlechterverteilung

Bei einer absoluten Fallzahl von 62 Patienten (100%), die für die vorliegende Arbeit nachuntersucht wurden, waren die meisten betroffenen Patienten Frauen (66,1%). Insgesamt betrug das Verhältnis männlich zu weiblich 1 : 1,96. Betrachtet man die Gesamtzahl von Patienten bis Dezember 2011, so ergibt sich ein Verhältnis männlich zu weiblich von 1: 1,79. Von 2004 bis einschließlich 2009 überwog der Anteil an Frauen mit BPONJ. In den Jahren 2010 und 2011 überwog der Anteil mit männlichen Patienten. Abbildung 8 gibt die Häufigkeit von BPONJ-Fällen unterteilt nach Geschlecht an, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt im Zeitraum von Januar 2004 bis Dezember 2011 erfasst wurden. Die Daten für das Jahr 2011 wurden in der Abbildung 8 zur Beurteilung der Fallzahl-dynamik mit einbezogen.



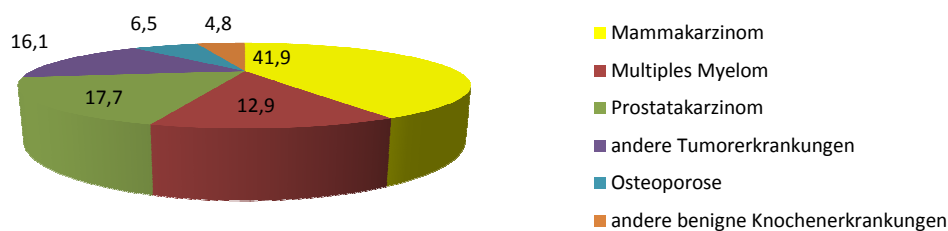
Darstellung in Fallzahl

Abb. 8: Anzahl der Patienten pro Jahr mit Geschlechterverteilung

5.3 Altersverteilung, Grund- und Nebenerkrankungen

Das Alter der Probanden lag zwischen 36 bis 87 Lebensjahren, wobei das mittlere Alter der Patienten bei Erkrankung 64,6 Jahre betrug. Der Median betrug 67 Lebensjahre.

Sieben Patienten (11,3%) erhielten aufgrund einer benignen Grunderkrankung die Bisphosphonattherapie. Davon vier Patienten mit Osteoporose (6,5%), zwei Patienten mit rheumatoider Arthritis (3,2%) und ein Patient mit Spondylosis deformans (1,6%). Die anderen 55 Patienten (88,7%) erhielten die Bisphosphonattherapie aufgrund einer malignen Grunderkrankung mit ossärer Beteiligung: 26 Fälle mit Mammakarzinom (41,9%), elf Fälle mit Prostatakarzinom (17,7%), acht Fälle mit multiplem Myelom (12,9%), drei Fälle mit Nierenzellkarzinom (4,8%), zwei Fälle mit Urothelkarzinom (3,2%), ein Fall mit Schilddrüsenkarzinom (1,6%), ein Fall mit Neurosarkom (1,6%), ein Fall mit Magenkarzinom (1,6%), ein Fall mit Bronchiakarzinom (1,6%) und ein Fall mit Ovarial- und Mammakarzinom (1,6%). Abbildung 9 veranschaulicht die Verteilung der Grunderkrankungen des Patientenkollektivs.



*Darstellung in Prozent, gerundet auf eine Kommastelle

Abb. 9: Verteilung der Grunderkrankung

Nebenerkrankungen waren bei 49 (79,0%) der Patienten dokumentiert oder nachgewiesen. Bei 13 Patienten (21,0%) konnten trotz Multimorbidität keine Nebenerkrankungen aufgrund fehlender Dokumentation definiert werden. 59,7% wiesen eine kardiovaskuläre Vorerkrankung auf. Bei 27,4% lag eine Stoffwechselerkrankung vor. Eine chronische Erkrankung des Knochen-/Gelenksystems wurde von 24,2% der Patienten angegeben. 12,9% litten unter einer Nephropathie und 9,7% an einer Schilddrüsenerkrankung. Eine Erkrankung des Nervensystems konnte bei ebenfalls 9,7% festgestellt werden. Unter einer Atemwegserkrankung litten 6,5%. Der Anteil Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung, einer gastrointestinalen Erkrankung, einer Koagulopathie, einer Hepatopathie, Adipositas, einer Autoimmunerkrankung, Z.n. Siebbeinosteom und rezidivierender Sinusitis maxillaris mit Z.n. Tympanoplastik lag jeweils unter 5% und kann im Detail der Tabelle 10 im Anhang entnommen werden.

Als Hausmedikation wurden am häufigsten von 46,8% der Patienten Antihypertensiva angegeben, gefolgt von Analgetika, die von 40,3% eingenommen wurden. Eine anti-hormonelle Therapie wurde bei 35,5% durchgeführt. Antikoagulanzen erhielten 24,2%. Eine Behandlung mit Antazida wurde von 24,2% angegeben. Elf Patienten (17,7%) erhielten Diuretika und jeweils zehn Patienten (16,1%) eine Therapie mit Psychopharmaka und Lipidsenkern. Bei 14,5% war laut Hausmedikation eine dauerhafte Kortikoideinnahme notwendig. Ebenfalls 14,5% gaben an, mit einem Nahrungsergänzungsmittel zu substituieren. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der BPONJ erhielten 11,3% Chemotherapeutika und 9,7% nahmen Schilddrüsenhormone ein. Bei 9,7% war nicht bekannt, ob weitere Medikamente neben der Bisphosphonattherapie eingenommen wurden. 8,1% der Patienten gaben an, Antirheumatika zu erhalten und ebenfalls 8,1% wurden mit oralen Antidiabetika behandelt. Eine Insulintherapie erhielten 6,5% des beobachteten Kollektivs. Der Gebrauch von Urikostatika wurde von 6,5% angegeben, ebenfalls 6,5% gaben an, regelmäßig Laxantien zu nehmen. Weitere Wirkstoffgruppen wurden von jeweils weniger als 5% der Patienten als Hausmedikation angegeben. Eine genaue Aufschlüsselung ist Tabelle 10 im Anhang zu entnehmen.

5.4 Exogene Risikofaktoren

Bei knapp zwei Drittel der Patienten (64,5%) wurde eine Chemotherapie aufgrund der malignen Grunderkrankung durchgeführt. 27,4% negierten in ihrer Krankengeschichte eine Chemotherapie und bei 8,1% konnte keine Aussage bezüglich einer stattgehabten Chemotherapie getroffen werden. Eine Kortikoidbehandlung wurde bei gut zwei

Dritteln des beobachteten Kollektivs (69,4%) aufgrund ihrer Grunderkrankung registriert. 22,6% negierten eine kortisonhaltige Therapie und bei 8,1% konnte nicht erhoben werden, ob sie eine Kortikoidtherapie erhalten hatten.

Aus der Kohorte mit maligner Grunderkrankung (88,7%) erhielten 69,1% (berechnet mit $n=55 \hat{=} 100\%$) eine systemische Chemotherapie mit begleitender Kortikoidbehandlung. Eine alleinige Chemotherapie ohne Kortikoidkomedikation wurde in dieser Kohorte nicht dokumentiert. 21,8% dieser Patienten negierten den Erhalt einer Chemo- und Kortikoidtherapie. In 9,1% der Fälle, bei denen eine maligne Grunderkrankung bekannt war, konnte nicht nachvollzogen werden, ob eine Chemo- und/oder Kortikoidtherapie durchgeführt wurde.

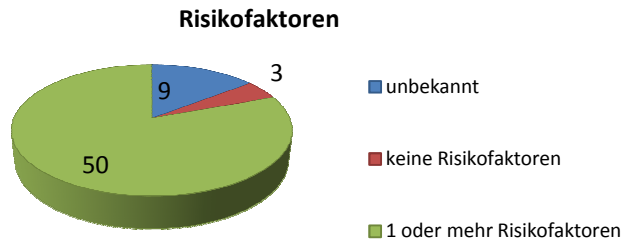
In der Gruppe der sieben Patienten ($7 \hat{=} 100\%$), die eine Bisphosphonattherapie aufgrund einer benignen Grunderkrankung erhielten, verneinten vier Patienten eine Zytostatika- und Kortikoidtherapie. Ein Patient (14,3%) gab an, aufgrund der rheumatoiden Polyarthritits dauerhaft Kortikoide vor Auftreten der BPONJ eingenommen zu haben. Zwei Patienten dieser Kohorte hatten aufgrund von Vorerkrankungen in ihrer Anamnese eine Chemotherapie mit begleitender Kortikoidtherapie erhalten.

Die Hälfte aller Patienten (50%) berichtete in ihrer Anamnese über eine stattgehabte Bestrahlung, wovon zwei Patienten (3,2%) diese im Kopf- Halsbereich erhielten. Hier erfolgte kein Ausschluß der Patienten, da eine BPONJ histologisch nachgewiesen werden konnte. 26 Patienten (41,9%) hatten keine Radiatio erhalten und bei fünf Patienten (8,1%) war unbekannt, ob diese eine Bestrahlung erhalten hatten oder nicht.

Bezüglich des Suchtverhaltens wurde von gut einem Fünftel (21%) Nikotinabusus angegeben und von 8,1% Alkoholabusus. Keine Angaben zum Nikotinabusus wurden von 29 Patienten (46,8%) gemacht und von 31 Patienten (50%) gab es keine Aussage zum Alkoholabusus. 20 Patienten (32,3%) negierten den Zigarettengebrauch. Ebenso verneinten 26 Patienten (41,9%) den Alkoholmißbrauch.

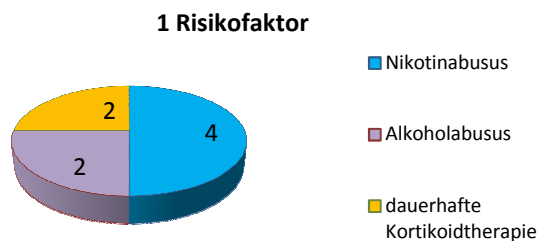
Acht Patienten (12,9%) wiesen jeweils einen Risikofaktor in ihrer Anamnese auf. In 51,6% ($n=32$) konnten zwei Risikofaktoren nachgewiesen werden, wobei hier mit Ausnahme von einem Patienten alle anderen 31 Patienten (50%) eine Chemo- und Kortikoidtherapie erhielten. Ein Patient (1,6%) gab an, dauerhaft Kortikoide einzunehmen und zu rauchen. Drei Risikofaktoren wurden bei 12,9% aufgezeigt. Hier lag mit 6 Fällen (9,7%) der größte Anteil bei Patienten, bei denen neben Nikotinabusus eine Chemotherapie mit kombinierter Kortikoideinnahme als Risikofaktoren identifiziert wurden. 3,2% waren Raucher mit regelmäßigem Alkoholmißbrauch und Chemo- und

Kortikoidtherapie in der Anamnese. Bei 4,8% gab es keine exogenen Risikofaktoren. Bei den verbleibenden 14,5% waren keine Angaben zu Risikofaktoren zu erhalten. Die Diagramme in Abbildung 10-14 zeigen die genaue Verteilung.



Darstellung in Fallzahl

Abb. 10: Verteilung der erhobenen Daten in Bezug auf Risikofaktoren (n=62)



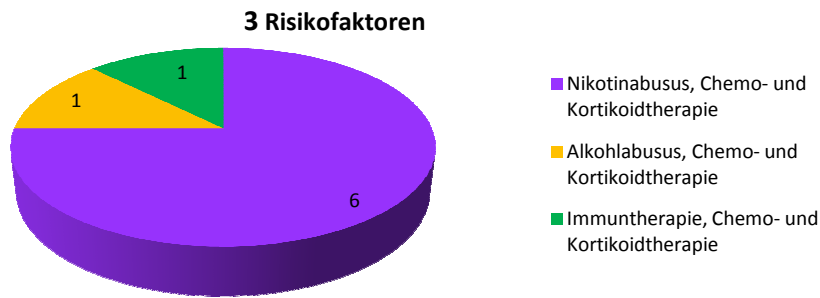
Darstellung in Fallzahl

Abb. 11: Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit einem Risikofaktor (n=8)



Darstellung in Fallzahl

Abb. 12: Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit zwei Risikofaktoren (n=32)



Darstellung in Fallzahl

Abb. 13: Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit 3 Risikofaktoren (n=8)



Darstellung in Fallzahl

Abb. 14: Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit 4 Risikofaktoren (n=2)

Ein zahnärztlicher Eingriff vor Auftreten der BPONJ wurde von 42 Patienten (67,7%) angegeben. In einem Fall (1,6%) wurde die Zahnextraktion nicht im Areal der BPONJ durchgeführt. Somit zeigte sich bei 66,1% der zahnärztliche Eingriff als ursächlich für die Entstehung der BPONJ. Bei 21,0% trat die Osteonekrose spontan auf. Bei 11,3% waren keine Angaben über eine vorangegangene chirurgische Intervention dokumentiert und konnten auch später nicht eruiert werden.

Bei 46 Patienten (74,2%) waren Angaben über den Zahnstatus bzw. eine prothetische Versorgung bekannt. 33 Patienten (53,2%) des beobachteten Kollektivs hatten einen künstlichen Zahnersatz/eine Prothese zum Zeitpunkt der BPONJ-Erkrankung. Davon wiesen 84,8% den Zahnersatz im Bereich der BPONJ auf. Bei 15,2% der Patienten mit Zahnersatz war dieser außerhalb des betroffenen Gebietes lokalisiert. Ohne Zahnersatz waren 13 Patienten (21,0%).

Zahnerkrankungen im Sinne einer Parodontitis apicalis waren bei 43 Patienten (69,4%) vor Diagnosestellung bekannt. Bei zwölf Patienten (19,4%) lag anamnestisch keine dentoalveoläre Erkrankung vor und bei sieben Patienten (11,3%) waren diesbezüglich keine Angaben vorhanden.

5.5 Klinische Symptomatik

Bei der Erstvorstellung konnten bei 42 der Patienten (67,7%) intraoral exponierte Knochenareale festgestellt werden (Beispielbilder Abb. 15,16,17). Bei den restlichen 20 Patienten (32,3%) zeigte sich kein freiliegender Knochen.



Abb. 15: Freiliegender infizierter Kieferknochen bei einem Patienten post extractionem (Autor: Grötz [80])



Abb. 16: Freiliegender nekrotischer Knochen im Bereich der Mandibula bei einer Patientin mit BPONJ (Autor: Marx [125])

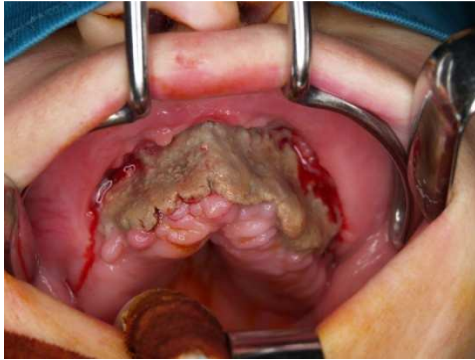


Abb. 17: Freiliegender nekrotischer Knochen der Maxilla bei einer Patientin mit BPNJ (Bild aus dem Patientengut der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikum Erfurt)

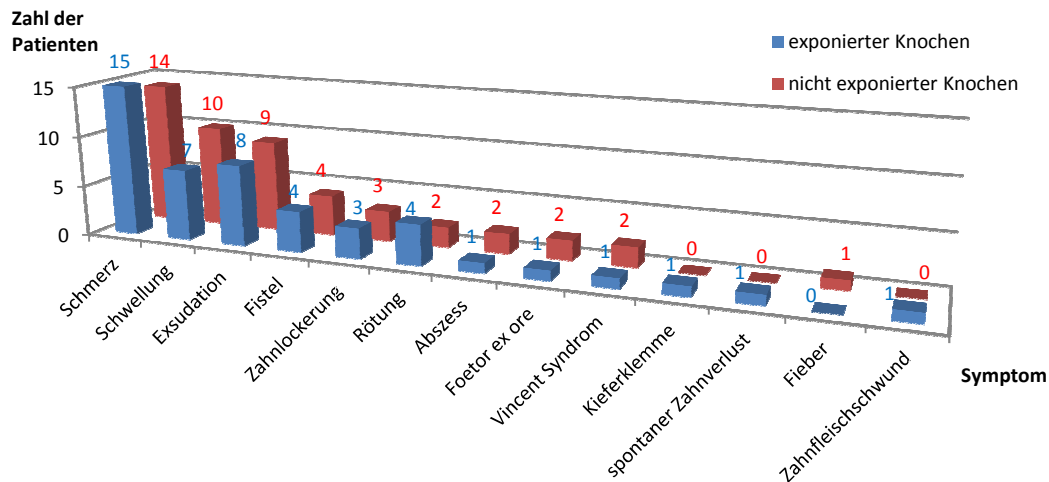
14 der 42 Patienten (33,3%) mit exponiertem Knochen zeigten keine weiteren Symptome, bei 28 Patienten (66,7%) zeigten sich zusätzliche Beschwerden.

Von den 62 Patienten wiesen knapp die Hälfte Schmerzen, knapp ein Drittel der Patienten eine Schwellung des betroffenen Areals auf, ebenfalls ein knappes Drittel berichtete über Exsudation, 12,9% zeigten Fistelbildung, 9,7% berichteten über Rötung des betroffenen Bereiches, 9,7% gaben Zahnlockerung an. Bei weniger als 5% der Patienten zeigte sich bei Vorstellung eine Abszessbildung. Ein Vincent-Symptom, gleichbedeutend einer Sensibilitätsstörung im Innervationsgebiet des Nervus alveolaris inferior, wurde ebenfalls von weniger als 5% angegeben. Jeweils weniger als 5% der Patienten berichteten über Foetor ex ore, eine Kieferklemme, spontanen Zahnverlust, Zahnfleischschwund und über Fieber. Die Abbildungen 18 und 19 veranschaulichen die Verteilung der Beschwerdesymptomatik.



Darstellung in Prozent

Abb. 18: Verteilung der Beschwerdesymptomatik



Darstellung in Fallzahl

Abb. 19: Verteilung der Beschwerdesymptomatik nach Symptomatik

5.6 Stadieneinteilungen

Die Gradeinteilung der BPONJ erfolgte nach klinischen Aspekten in vier Stadien, nach Ruggiero et al. 2009 (siehe Tabelle 7).

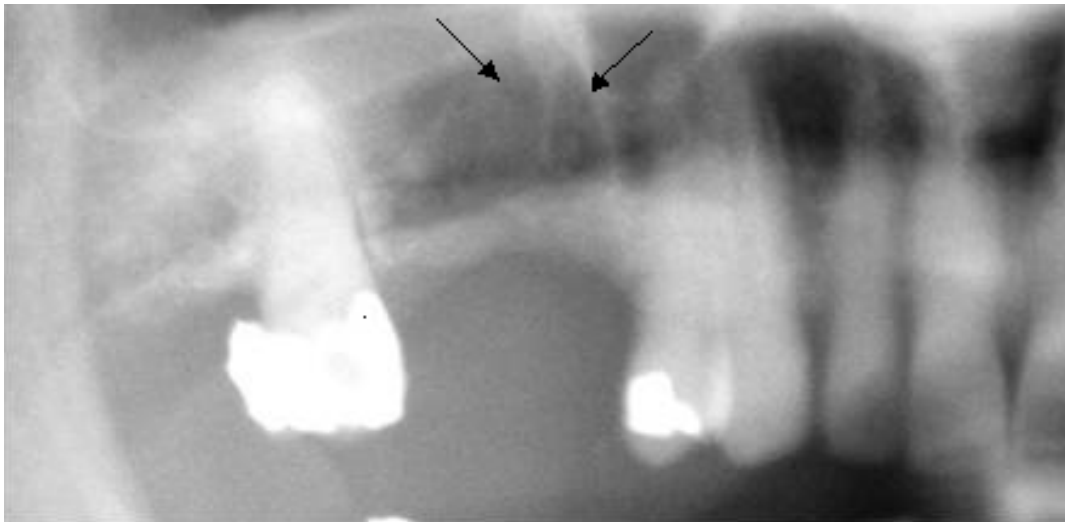
Ein Patient (1,6%) wurde Stadium 0 zugeordnet, da bei der klinischen Untersuchung kein freiliegendes intraorales Knochenareal vorgefunden wurde, jedoch Schmerzen im Kieferbereich angegeben wurden und bildgebend mittels Orthopantomogramm der Nachweis einer BPONJ erfolgte. Stadium I wurden 18 Patienten (29,0%) zugeordnet. Diese zeigten keinerlei Beschwerdesymptomatik bei bestehenden freiliegenden intraoralen Knochenarealen. 41 Patienten (66,1%) konnten Stadium II zugeteilt werden. Hier wurden Infektionszeichen, purulente Exsudation, intraorale Fistelbildung etc. neben freiliegenden intraoralen Knochenarealen diagnostiziert. Bei zwei Patienten erfolgte aufgrund von ausgedehnter Fistelbildung neben freiliegenden intraoralen Knochenanteilen die Einteilung in Stadium III. Kein Patient wurde Stadium IV zugeordnet.

5.7 Bildgebende Diagnostik

Bei 55 Patienten (88,7%) erfolgte die Diagnosestellung klinisch. Bei sieben Patienten (11,3%) erfolgte die Diagnose mittels Bildgebung (Panoramaschichtaufnahme bzw. Computertomogramm).

Bis auf zwei Patienten (3,2%) erhielten 60 Patienten (96,8%) bei Erstvorstellung eine Panoramaschichtaufnahme. Bei 49 Patienten (79,0%) zeigten sich hier signifikante Zeichen der BPONJ, die zur Diagnosesicherung beitrugen. Bei elf Patienten (17,7%)

sicherte ein zusätzlich durchgeführtes Computertomogramm die BPONJ. Zwei Patienten konnten aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes keiner Röntgen-Diagnostik zugeführt werden. Röntgenologisch konnten bei 46 Patienten (74,2%) Verschattungen im Sinne einer Osteosklerose, bei sieben Patienten (11,3%) persistierende Alveolen und bei fünf Patienten (8,5%) Aufhellungen im Sinne von Osteolysen nachgewiesen werden. In zwei Fällen (3,2%) zeigte sich die Bildgebung unauffällig. Abbildung 20 zeigt exemplarisch eine Röntgenaufnahme der Maxilla mit einer persistierenden Alveole. In Abbildung 21 ist eine Computertomogramm-Aufnahme einer Patientin mit BPONJ im Bereich der Maxilla zu sehen, auf dem der gesamte Alveolarfortsatz sequestriert ist.



→: persistierende Alveolen

Abb. 20: persistierende Alveolen ohne Durchbauungstendenz bei einem Patienten

(Bild aus dem Patientengut der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikum Erfurt)

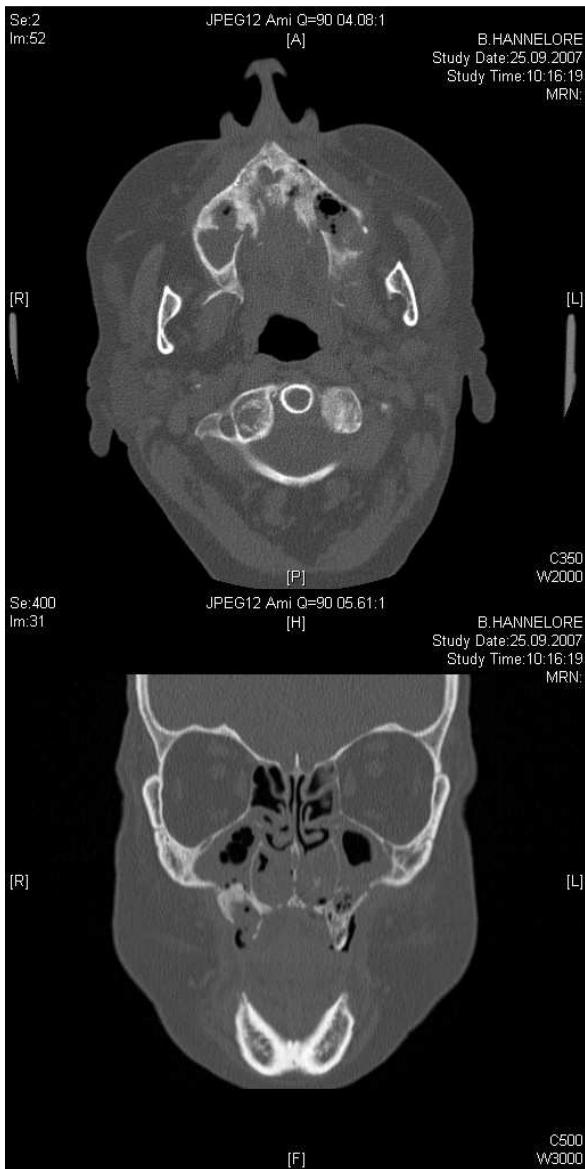
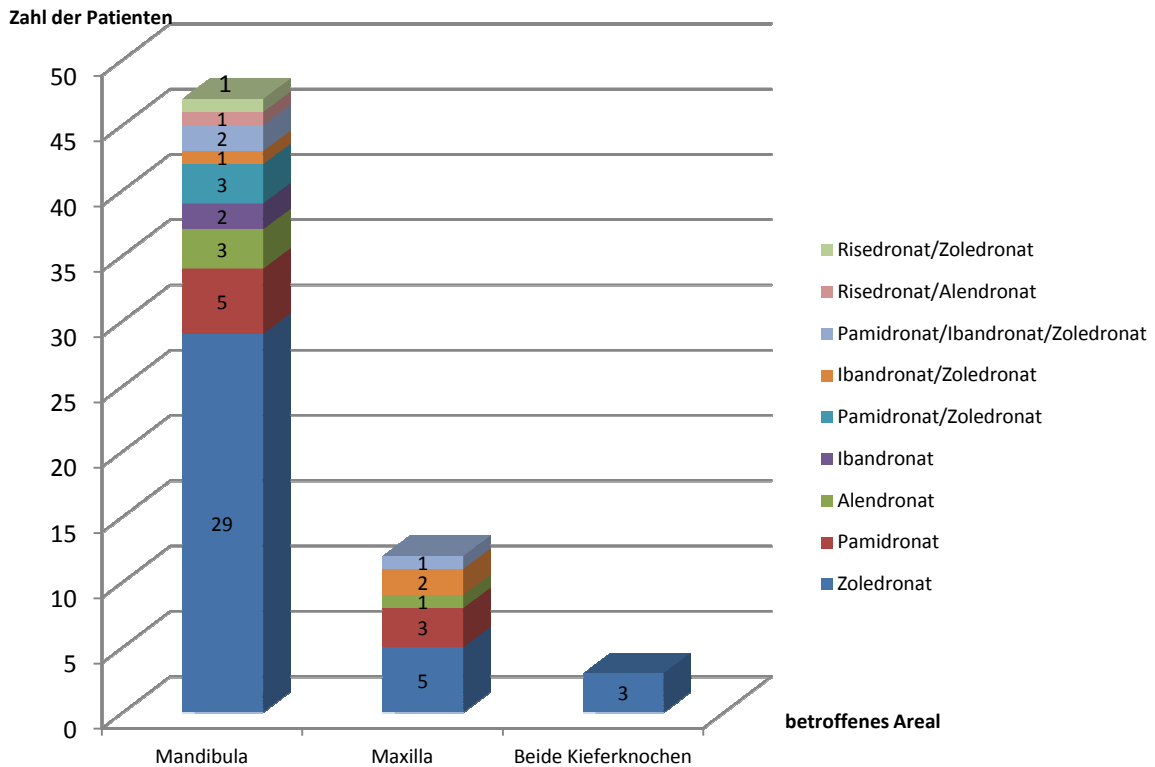


Abb. 21: Computertomogramm einer Patientin mit ausgedehnter BPNJ im Bereich der Maxilla

(Bild aus dem Patientengut der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikum Erfurt)

5.8 Lokalisation der Osteonekrose

Bei 47 Patienten (75,8%) war bei Vorstellung die Mandibula betroffen, bei zwölf Patienten (19,4%) zeigte sich die BPONJ im Bereich der Maxilla und bei drei Patienten (4,8%) zeigten sich beide Kieferknochen involviert. Bezogen auf die einzelnen Bisphosphonate zeigte sich folgende Verteilung (Abbildung 22).



Darstellung in Fallzahl

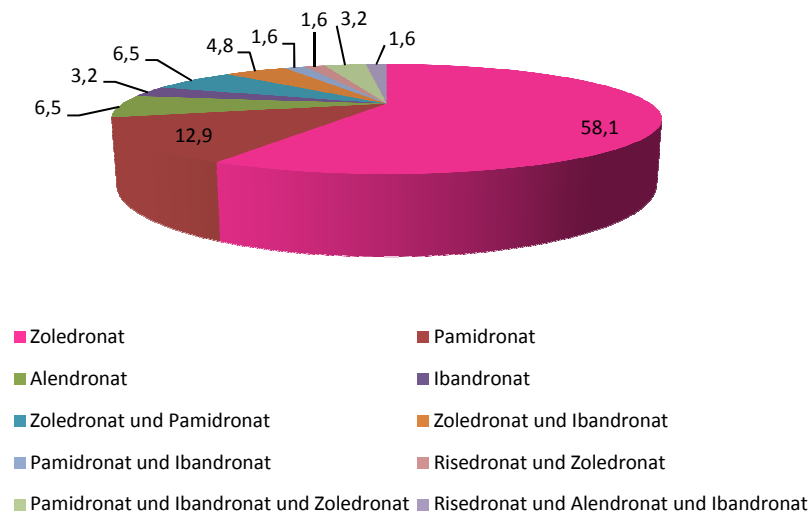
Abb. 22: Verteilung der Bisphosphonate in Bezug auf den von der BPONJ betroffenen Kieferabschnitt

5.9 Bisphosphonatmedikation

56 Patienten (90,3%) erhielten die Bisphosphonatmedikation ausschließlich intravenös, fünf Patienten (8,1%) ausschließlich oral und ein Patient (1,6%) erhielt aufgrund einer Switch- Therapie sowohl oral als auch intravenös Bisphosphonate.

80,7% erhielten ausschließlich ein einzelnes Bisphosphonat bis zum Auftreten der BPONJ. Hier war mit knapp 60% Zoledronat der am häufigsten verordnete intravenöse Wirkstoff, gefolgt von dem ebenfalls intravenös verordneten Pamidronat, dem oral verordneten Alendronat und dem intravenös verabreichten Ibandronat.

Knapp 20% der Patienten gaben anamnestisch einen oder mehrere Präparatewechsel vor dem Auftreten der BPONJ an. Abbildung 23 zeigt die Verteilung der BP-Medikation im beobachteten Kollektiv.



Darstellung in Prozent

Abb. 23: Verteilung der BP-Medikation im Patientenkollektiv (n=62)

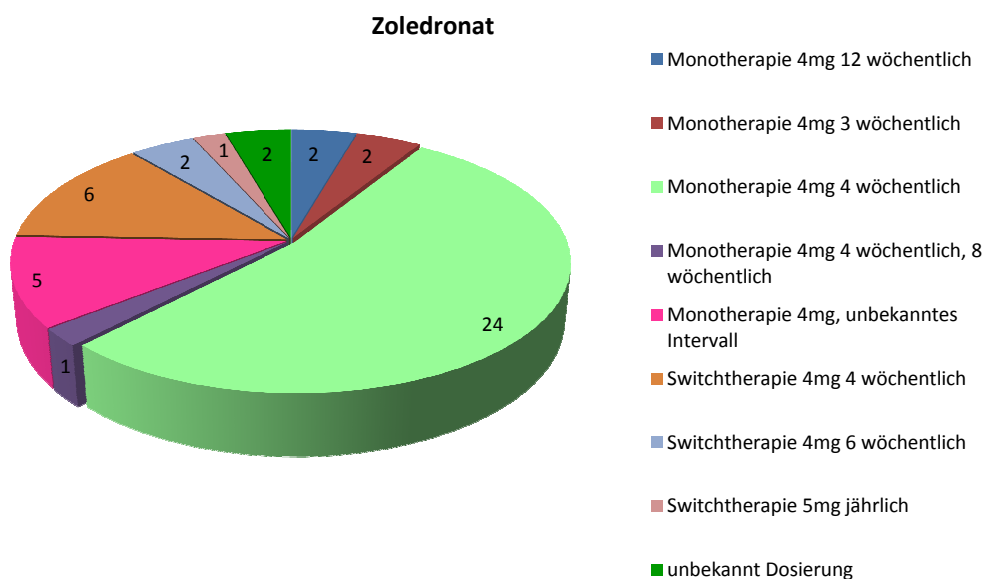
Aufgrund der ungenauen Datenerfassung bei Erstvorstellung der Patienten sowie des teils unzureichenden Erkenntnisgewinns bei Vervollständigung der Daten mit Hilfe der Patienten, war eine exakte Erhebung der Zeitdauer vom Beginn der BP-Therapie bis zum Auftreten erster Symptome nur bei 46,8% der Probanden möglich. Aus diesem Grund erfolgte die Einteilung nach Dauer der Therapie größer und kleiner zwölf Monate bis zum Auftreten erster Symptome. Bei sieben Patienten (12,5%) konnten keine Angaben bezüglich der Dauer der Bisphosphonattherapie erhalten werden. Diese wurden ausschließlich mit Bisphosphonat monotherapiert. Fünf Patienten (8,1%) wurden mit einem Zoledronatpräparat, ein Patient mit Pamidronat (1,6%) und ein weiterer Patient mit Alendronat behandelt. Bei 50 Patienten (80,6%) betrug die Applikationsdauer mehr als 12 Monate. Von dieser Patientengruppe wurden 29 Patienten mit Zoledronat therapiert, sechs Patienten erhielten Pamidronat, drei Patienten Alendronat, zwei Patienten Ibandronat, zwei Patienten Zoledronat gefolgt von Pamidronat, zwei Patienten Zoledronat gefolgt von Ibandronat, zwei Patienten Pamidronat gefolgt von Ibandronat und Zoledronat, ein Patient Risedronat gefolgt von Alendronat und Ibandronat und ein Patient Risedronat gefolgt von Zoledronat.

Ein Patient erhielt Pamidronat gefolgt von Ibandronat und ein Patient Pamidronat gefolgt von Zoledronat über zwölf Monate.

Eine Applikationsdauer kleiner 12 Monate wiesen insgesamt fünf Patienten (8,1%) auf. In dieser Kohorte wurden die Bisphosphonate ausschließlich als Monotherapie verabreicht. Hiervon erhielten drei Patienten Zoledronat, ein Patient Ibandronat und ein weiterer Patient Pamidronat.

Die kürzeste Applikationsdauer bis zum Auftreten erster Symptome betrug bei oraler Bisphosphonatgabe mit Alendronat 23 Monate und bei intravenöser Bisphosphonattherapie mit Ibandronat sieben Monate.

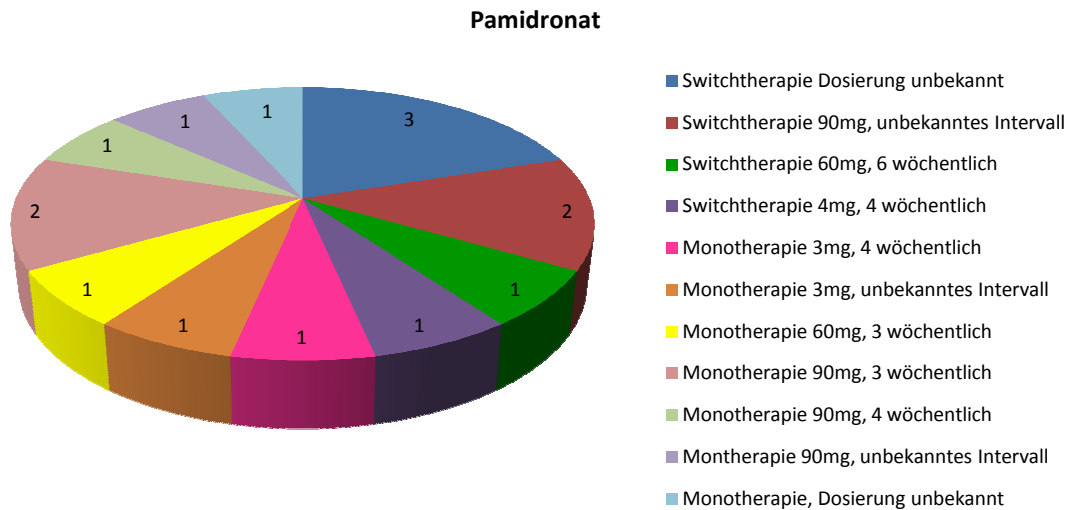
Insgesamt erhielten 72,6% im Rahmen einer Mono- oder Switch-Therapie Zoledronat, davon 67,7% 4mg Zoledronat in unterschiedlicher Häufigkeit. Bei 3,2% war die Dosierung unbekannt. Ein Patient (1,6%) erhielt 5mg Zoledronat. Eine detaillierte Darstellung dazu findet sich in Abbildung 24.



Darstellung in Fallzahl

Abb. 24: Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Zoledronattherapie (n=45)

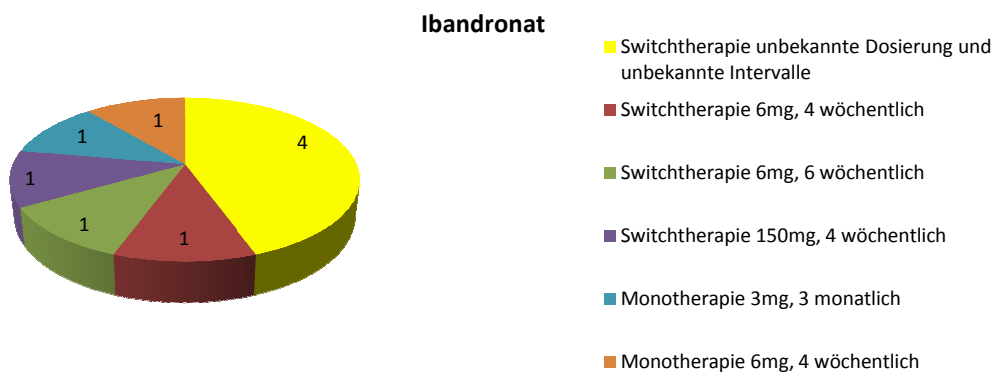
Knapp ein Viertel der Patienten (24,2%) wurden mit einer Mono- oder Switch-Therapie mit Pamidronat in unterschiedlicher Dosierung und Häufigkeit behandelt. Abbildung 25 zeigt die Verteilung.



Darstellung in Fallzahl

Abb. 25: Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Pamidronattherapie (n=15)

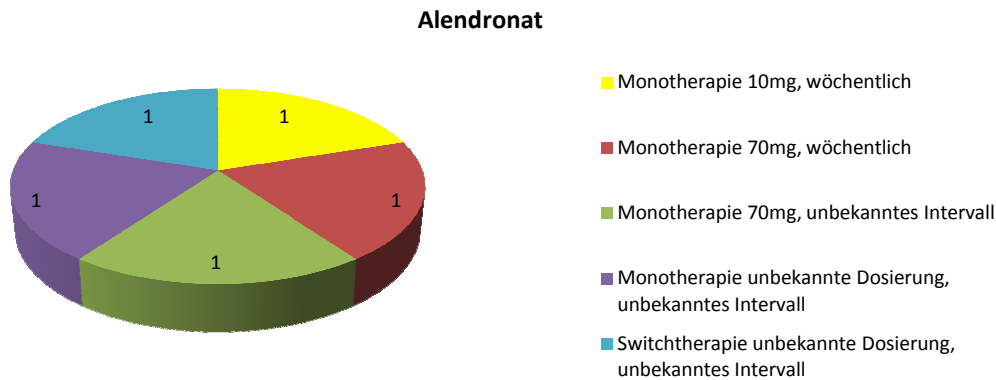
Im Rahmen einer Mono- oder Switchtherapie erhielten 14,5% der beobachteten Kohorte Ibandronat (Abbildung 26).



Darstellung in Fallzahl

Abb. 26: Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Ibandronattherapie (n=9)

Abbildung 27 gibt die Verteilung von Dosierung und Applikationsintervall der 8,1% an, die Alendronat erhielten.



Darstellung in Fallzahl

Abb. 27: Verteilung der Dosierung bei Patienten mit Alendronattherapie (n=5)

Zwei Patienten (3,2%) erhielten während einer Switch Therapie Risedronat. Davon waren bei einem Patient sowohl die Dosierung als auch das Applikationsintervall unbekannt und der andere Patient erhielt unter anderem 5mg Risedronat wöchentlich.

5.10 Zeitdauer von Bisphosphonattherapiebeginn bis Symptombeginn

Bei fünf Patienten (8,1%) führte die Bisphosphonattherapie innerhalb des ersten Behandlungsjahres zur Osteonekrose. Hier lag der Zeitraum zwischen Beginn der BP-Applikation und Auftreten erster Symptome im Mittel bei 9,3 Monaten. Es ergab sich eine Streubreite von sieben bis elf Monaten. Der Median betrug 9,5 Monate.

In neun Fällen (14,5%) traten Symptome im zweiten Behandlungsjahr auf. Bei diesen lag der Zeitraum zwischen erstmaliger BP-Applikation und Auftreten erster Symptome im Mittel bei 19,8 Monaten. Es ergab sich eine Streubreite von 15 bis 23 Monaten. Der Median lag bei 20 Monaten.

Im dritten Behandlungsjahr traten bei acht der Patienten (12,9%) erstmalig Symptome der BPONJ auf. Hier lag der Zeitraum zwischen erstmaliger BP-Applikation und Auftreten erster Symptome im Mittel bei 29,4 Monaten. Es ergab sich eine Streubreite von 25 bis 36 Monaten. Der Median betrug 29,5 Monate.

In einem Fall (1,6%) traten Symptome im vierten Behandlungsjahr auf. Bei diesem lag der Zeitraum zwischen erstmaliger BP- Applikation und Auftreten erster Symptome bei 46 Monaten.

In vier Fällen (6,5%) traten Symptome im fünften Behandlungsjahr auf. Bei diesen lag der Zeitraum zwischen erstmaliger BP-Applikation und Auftreten erster Symptome im

Mittel bei 54,8 Monaten. Es ergab sich eine Streubreite von 49 bis 57 Monaten. Der Median lag bei 56,5 Monaten.

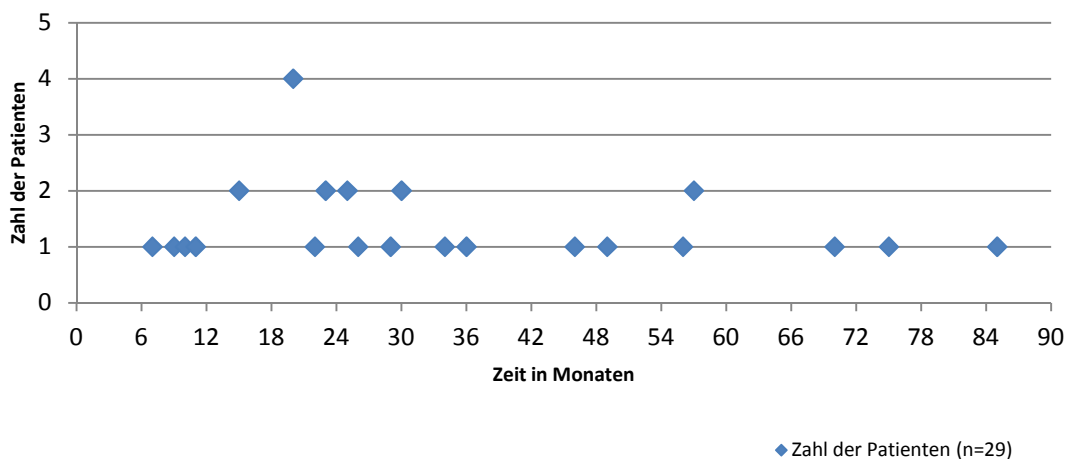
Bei einem Patient (1,6%) lag die Dauer zwischen Erstapplikation eines BP bis zum Auftreten erster Symptome bei 75 Monaten. Die Symptome zeigten sich also im sechsten Behandlungsjahr.

In zwei Fällen (3,2%) trat die Symptomatik der BPONJ im siebenten Jahr der BP-Therapie auf. Bei einem Patient traten nach 75 Monaten BP-Therapie erstmalig Symptome auf. Von einem weiteren Patienten wurden nach 85 Monaten erstmals Symptome der BPONJ festgestellt. Somit lag der Zeitraum zwischen erstmaliger BP-Applikation und Auftreten erster Symptome im Mittel bei 80,0 Monaten.

In 25 Fällen (40,3%) war bekannt, dass von erstmaliger Applikation bis Symptombeginn mehr als zwölf Monate vergangen waren. Eine genaue Erhebung des Zeitraums war bei diesen Patienten nicht möglich.

Bei 11,3% (sieben Patienten) war der Behandlungszeitraum bis zum Auftreten der ersten BPONJ-Symptome nicht bekannt.

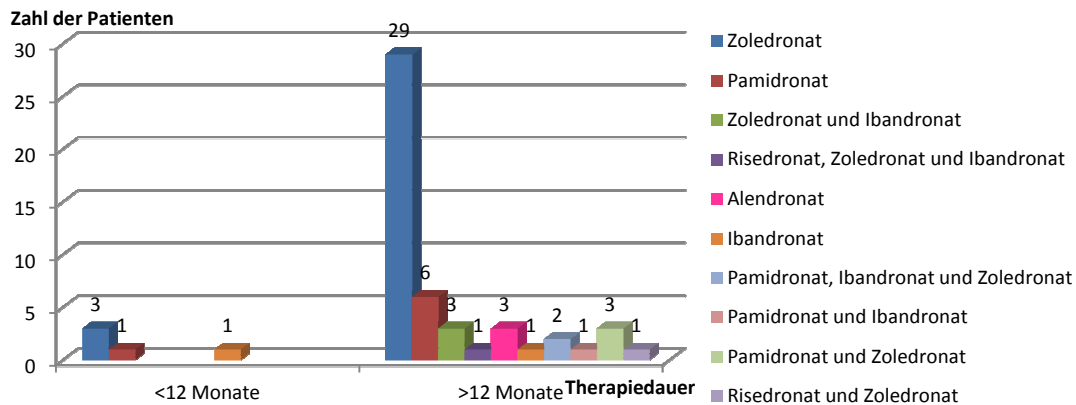
Insgesamt konnte somit eine genaue Datenerhebung für 29 Patienten (46,8%) erfolgen, die in Abbildung 28 zusammengefasst dargestellt wird.



Darstellung in Fallzahl

Abb. 28: Verteilung der Therapiedauer bis zum Auftreten erster BPONJ-Symptome

In der Mehrheit der Fälle war eine exakte Erfassung des Zeitraums zwischen erstmaliger BP- Applikation und Symptombeginn nicht möglich. Daher erfolgte in Abbildung 29 eine Darstellung nach BP-Therapiedauer „größer zwölf Monate“ versus „kleiner zwölf Monate“ in Bezug auf die verwendeten BP zur Veranschaulichung des inhomogenen Studienkollektivs.



Darstellung in Fallzahl

Abb. 29: Dauer der BP-Therapie bis zum Auftreten erster Symptome aufgeteilt nach verwendetem BP

5.11 Zeitdauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung

Die mittlere Zeitdauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung konnte für die Mehrheit der Patienten genau bestimmt werden und lag bei diesen im Mittel bei 4,0 Monaten. Die Streubreite betrug null bis 24 Monate, bei einem Median von zwei Monaten. Bei 9,7% war die Spanne zwischen Symptombeginn bis Diagnosefindung nicht eruierbar und für weitere 11,3% können nur ungenaue Angaben gemacht werden. So war für vier Patienten (6,5%) bekannt, dass die Dauer von Symptombeginn bis Diagnosestellung weniger als ein Jahr betrug, bei einem weiteren Patienten (1,6%) konnte der Zeitraum auf unter sechs Monate eingegrenzt werden, ein Patient (1,6%) lebte etwa ein Jahr mit bekannten Symptomen und bei einem Patienten (1,6%) dauerte es über ein Jahr, bis die Diagnose der BPNJ gestellt wurde.

5.12 Therapie

Eine operative Therapie in Form einer Sequestrotomie oder Kortikotomie mit ergänzenden konservativen Behandlungsmaßnahme wurde bei 57 Patienten (91,9%) durchgeführt. Ein Patient (1,6%) erhielt eine ausschließlich konservative Therapie und

bei vier Patienten (6,5%) war aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes eine Therapie nicht möglich, da diese Patienten den Therapiebeginn verweigerten oder vorzeitig verstarben. Histologisch konnte die BPONJ bei 56 Patienten (90,3%) gesichert werden. Bei sechs Patienten (9,7%) war eine feingewebliche Diagnosesicherung nicht möglich. Wobei hier bei fünf Patienten (8,1%) keine feingewebliche Untersuchung erfolgte und in einem Fall trotz operativen Eingriffs kein Untersuchungsmaterial gewonnen wurde. In diesem Fall erfolgte eine schonende operative Sanierung ohne Gewinnung von auswertbaren Knochensequestern.

Eine Vorstellung zur Therapie aufgrund einer Rezidivsituation der BPONJ war bei insgesamt 18 Patienten (29,0%) notwendig.

5.13 Nachbeobachtung

Zum Zeitpunkt der ersten Nachuntersuchung im Jahr 2007 waren 22 Patienten bekannt. Elf Patienten (50%) nahmen an der Nachuntersuchung teil. Hier konnte bei zwei Patienten (9,1%) ein Rezidiv der BPONJ festgestellt werden. Neun Patienten (40,9%) zeigten sich asymptomatisch, mit regelrechten Kieferverhältnissen. Bei elf Patienten (50%) konnte keine Nachuntersuchung durchgeführt werden, da sieben Patienten (31,8%) bereits verstorben waren und bei vier Patienten (18,2%) keine Rückmeldung bezüglich Aufforderung zur Nachuntersuchung erfolgte.

Zum zweiten Nachuntersuchungstermin im Jahr 2010 waren 56 Patienten bekannt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 18 Patienten (32,1%) verstorben, davon 11 Patienten, die bereits zum ersten Nachuntersuchungstermin bekannt waren. 16 Patienten (28,6%) nahmen an der Kontrolluntersuchung teil. Von diesen 16 Patienten hatten vier bereits an der ersten Untersuchung teilgenommen und wurden somit ein zweites Mal beurteilt. Bei drei (5,4%) Patienten wurde ein Rezidiv der BPONJ festgestellt. Bei 22 Patienten (39,3%) konnte zum Zeitpunkt der zweiten Nachuntersuchung der Gesundheitszustand aufgrund fehlender Rückmeldung nicht nachvollzogen werden. 13 Patienten (23,2%) zeigten sich asymptomatisch und mit regelrechten Kieferverhältnissen.

6. Diskussion

6.1 Bewertung der Datenerhebung

Es handelt sich in der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Analyse des Patientengutes der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt im Zeitraum 2004 bis 2010. Die Arbeit weist sowohl bei Durchführung als auch in der nachfolgenden Erhebung der Patientendaten Defizite auf.

Das Patientenkollektiv besteht aus einer uneinheitlichen und relativ kleinen Kohorte, die sich durch eine unterschiedliche Altersstruktur, verschiedene Grunderkrankungen, differierende Therapieschemata der BP und Komorbiditäten sowie unterschiedliche Stadien und Lokalisationen der Kiefernekrose charakterisiert. Somit sind valide Aussagen nicht immer möglich gewesen. Nichts desto trotz reiht sich diese Arbeit in eine Reihe bisher veröffentlichter Studien ein, die zu ähnlichen Ergebnissen gekommen sind [2,125,132,167]. Grundsätzlich können jedoch retrospektive Arbeiten nicht den gleichen Stellenwert wie prospektive Studien einnehmen, da sie oftmals durch inhomogene Datenerfassung im Verlauf des zurückliegenden Dokumentationszeitraumes gekennzeichnet sind und somit die Erfassung und Auswertung der erhobenen Daten erschwert ist.

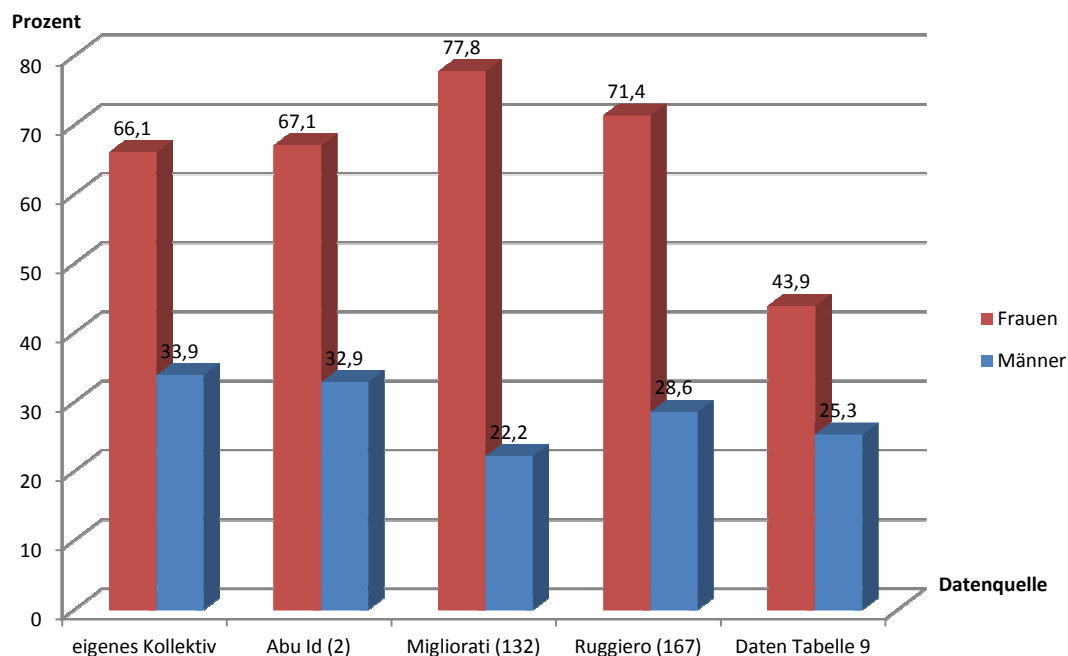
6.2 Verteilung der Patienten pro Erhebungsjahr

Von Januar 2004 bis Dezember 2010 erfolgte der Einschluss der 62 Patienten in die vorliegende Arbeit. Betrachtet man die Verteilung der vorgestellten Patienten pro Jahr, so fällt auf, dass vom Beginn der Vorstellung im Jahr 2004 bis zum Jahr 2009 jedes Jahr ein Anstieg der Patientenzahl zu verzeichnen war. So wurden im Jahr 2004 drei Patienten wegen einer BPONJ vorstellig und im Jahr 2009 17 Patienten. Ursächlich für den bis 2009 beschriebenen jährlichen Anstieg der Fallzahl der BPONJ scheint zum einen die Sensibilisierung der betreffenden Fachrichtungen für dieses Krankheitsbild durch zahlreiche Publikationen in den entsprechenden Fachbereichen und der Anstieg der Verschreibungen von Zoledronat von 7,3% im Jahr 2001 auf 58,5% Marktanteil im Jahr 2008 zu sein [151]. Zoledronat gilt als das Bisphosphonat mit der größten Wirksamkeit und dem höchsten Risiko für die Ausbildung einer BPONJ [79,105,125,168]. Ab 2010 konnte ein signifikanter Abfall der vorgestellten Patientenfälle verzeichnet werden. So wurden in diesem Jahr acht Patienten aufgrund einer BPONJ vorstellig. Im darauffolgenden Jahr 2011 war ein weiterer Rückgang auf fünf BPONJ-Fälle zu verzeichnen. Die Patienten, die 2011 registriert wurden, sind nicht Teil des Kollektivs, werden aber

der Vollständigkeit halber mit erwähnt und verdeutlichen die Abnahme der BPONJ-Fälle ab 2010. Ursächlich für den Rückgang der gemeldeten Fälle kann ebenfalls die zunehmende Sensibilisierung der behandelnden Fachgebiete sein. So ist die Kommunikation zwischen den betreffenden Fachdisziplinen intensiver und Patienten werden besser über mögliche Nebenwirkungen einer BPONJ sowie Präventivmaßnahmen aufgeklärt, was zu einer Verbesserung von Prophylaxe und Prävention geführt hat, deren Effizienz 2009 sowohl von Dimopoulos et al. als auch von Ripamonti et al. nachgewiesen wurde [50,161]. So registrierten Ripamonti et al. eine Reduktion der Inzidenz der BPONJ durch Prävention von 3,2% auf 1,3% [161]. Dimopoulos et al. konnten bei Myelom-Patienten, die mit Zoledronat therapiert wurden, eine Häufigkeit für eine BPONJ von 26,3% bei Patienten ohne präventive Maßnahmen versus 6,7% bei Patienten mit Vorsorge dokumentieren [50].

6.3 Geschlechterverteilung und Alter

Die Geschlechterverteilung verhielt sich wie aus der Literatur bekannt und in Abbildung 30 veranschaulicht. So war mit 66,1% (41 Patientinnen) der Frauenanteil höher als der Männeranteil mit 33,9% (21 Patienten) [2,132,167].



Darstellung in Prozent

Abbildung 30: Geschlechterverteilung (eigenes Kollektiv versus Angaben in der Literatur)

Bei Diagnosestellung lag das mittlere Alter bei 64,6 Lebensjahren, Median 67 Lebensjahre, wobei sich die Altersverteilung von 36 bis 87 Lebensjahre erstreckte. Ursächlich für die Erkrankung im höheren Lebensalter ist die Tatsache, dass die meisten Patienten aufgrund einer malignen Tumorerkrankung oder einer Osteoporose Bisphosphonate erhielten und diese Erkrankungen meist erst im höheren Lebensalter auftreten. Die Altersangabe des vorliegenden Kollektivs geht konform mit den Arbeiten von Badros et al. (2006), Bamias et al. (2005), Dimopoulos et al. (2006) und Hoff et al. (2008), die von einer Erkrankung im fortgeschrittenen Alter berichten [13,17,49,98]. Eine Assoziation der BPONJ mit dem Alter und dem Geschlecht konnte in bisher veröffentlichten Studien sowohl von Bamias et al., als auch von Boonyapakorn et al. und verschiedenen anderen Studien bisher nicht nachgewiesen werden [13,17,24, 39,49,98,104,216].

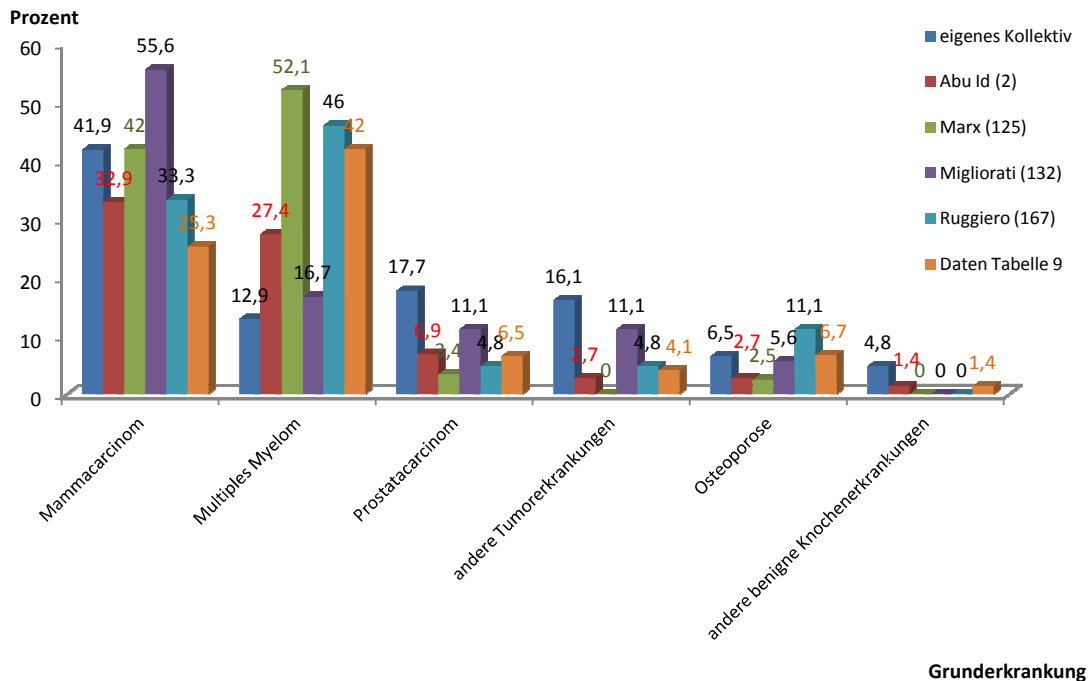
6.4 Grund- und Nebenerkrankung

Hochpotente Bisphosphonate, die zur BPONJ führen können, werden hauptsächlich bei Patienten mit osteolytischen Knochenmetastasen solider Tumoren, Osteolysen ausgehend vom multiplen Myelom, bei Hyperkalzämie und auch bei der Osteoporose eingesetzt. Das erklärt, warum diese Patientengruppen am häufigsten von einer BPONJ betroffen sind. So betrifft die Osteoporose jede fünfte Frau und jeden dritten Mann über 50 Lebensjahre, so dass es in Deutschland aktuell ca. acht bis zehn Millionen Erkrankte gibt. Etwa jede achte bis zehnte Frau in Deutschland erkrankt am Mammakarzinom, wobei das mittlere Erkrankungsalter hier bei 63. Lebensjahren liegt. Am Prostatakarzinom erkrankt etwa jeder zehnte Mann, wobei hier der Erkrankungsgipfel zwischen dem 60. und 79. Lebensjahr liegt.

Die Häufigkeit des multiplen Myeloms wird mit einer statistischen Häufigkeit von fünf Erkrankten pro 100.000 in Deutschland mit einem Altersdurchschnitt von 65-70 Lebensjahren angegeben [152].

In unserem Kollektiv erhielt der Großteil der Patienten aufgrund einer malignen Grunderkrankung Bisphosphonate. Insofern zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie die in der Literatur beschriebene in Bezug auf das Grundleiden. Betrachtet man die größeren in der Literatur veröffentlichten Studien, so liegt hier die Häufigkeit von Patienten mit maligner Grunderkrankung bei über 90% [3,125,132,212]. Hier differieren unsere Angaben dahingehend, dass die Gruppe der low-risk Patienten (Osteoporose und andere gutartige Knochenkrankungen) mit 11,3% überproportional hoch erscheint. Lediglich die

Arbeitsgruppe um Ruggiero liegt mit ihren Ergebnissen in einem ähnlichen Niveau [167]. Das in Abbildung 31 dargestellte Diagramm verdeutlicht die Dominanz von Mammakarzinom-, Prostatakarzinom- und Multiplem Myelom-Patienten. Im eigenen Kollektiv zeigt sich jedoch nicht die für das Multiple Myelom in der Literatur beschriebene Häufigkeit von über 40 % (siehe Tabelle 9). Der hier vorliegende Anteil von 12,9% liegt deutlich niedriger, was sich durch die Zuweisung und Therapiestandards erklären lässt.



Darstellung in Prozent

Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankung

Die Patienten der vorliegenden Arbeit litten in abnehmender Reihenfolge an kardiovaskulären Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, chronischen Erkrankungen des Knochen- und Gelenksystems, Nephropathien, Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Atemwegserkrankungen, rheumatischen und gastrointestinalen Erkrankungen, Koagulopathien, Hepatopathien, Adipositas und Autoimmunerkrankungen, wie Tabelle 10 im Anhang zu entnehmen ist. Der Einfluss vorbestehender Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Vaskulopathien, Niereninsuffizienz und kardialer Erkrankungen auf das Risiko der Entstehung einer BPNJ wird in der Literatur uneinheitlich gewichtet [125,195,209]. Eine signifikante Häufung von 59,7% konnte im vorliegenden Kollektiv für Patienten mit einer

kardiovaskulären Vorerkrankung festgestellt werden und deckt sich so mit der Literatur [125].

In Bezug auf die weiteren bestehenden Komorbiditäten konnte keine signifikante Korrelation zur Entstehung der BPONJ festgestellt werden.

6.5 Pathogenese und Risikofaktoren

6.5.1 Pathogenesetheorien und Risikofaktoren des intraoralen Raums

Als potente Inhibitoren der Osteoklasten hemmen Bisphosphonate die Knochenumsatzrate [68]. Aufgrund dieser Reaktion finden sie vor allem Einsatz bei der Therapie von Osteolysen infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren, Osteoporose, Knochentumoren, tumorinduziertem Hyperkalzämiesyndrom und Osteodystrophia deformans, aber auch in der Behandlung der hämatologischen Neoplasien sowie Osteogenesis imperfecta [9,10,11,81,95,158]. Bereits in geringer Dosierung wird der Knochenumbau stark reduziert [68]. Ein direkter Zusammenhang zwischen allgemein verringerter Knochenumsatzrate und der bisher nur für die Kieferknochen beschriebenen Osteonekrose bedingt durch BP Therapie konnte bisher nicht eindeutig belegt werden. Marx et al. berichteten 2005 über Patienten mit einer stark ausgeprägten Osteopetrose, die Nekrosen des Kieferknochens aufwiesen und bei denen Therapieversuche ähnlich der Therapie der BPONJ erfolgten [125]. Hier setzt ein Erklärungsversuch von Hellstein und Marek an [90]. Ihrer Ansicht nach wird eine Osteopetrose durch eine gestörtes Gleichgewicht zwischen knochenaufbauenden- und knochenabbauenden Zellen, wie bei Patienten, die eine BP-Therapie erhalten, hervorgerufen. Dies führt zu einer Verminderung des Bone remodeling und letztendlich zu einer verdichteten Knochen substanz, aus der eine Osteopetrose resultiert. Dies könnte die Ursache sein, die für die Entwicklung der BPONJ verantwortlich ist [90].

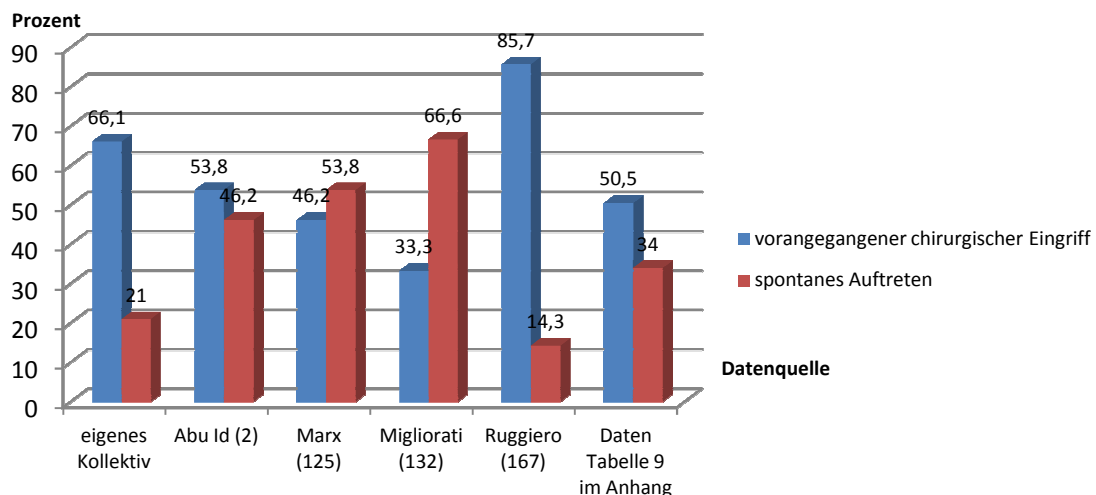
Das Auftreten der BPONJ wurde bisher nur für die Kieferknochen beschrieben. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze, jedoch ohne endgültigen Beweis. So bildet sich der Gesichtsschädel ebenso wie die Schädelkalotte und die Clavicula durch desmale Ossifikation direkt aus Bindegewebszellen. In diesem Gewebe befinden sich embryonale Bindegewebszellen, die sich zu Knochen bildenden Osteoblasten umwandeln können. Im Gegensatz dazu entstehen die anderen Skelettknochen durch chondrale Ossifikation [153].

Der Kieferknochen ist durch die Verbindung mittels der im Mund vorhandenen Zähne stets der Mundflora und somit der Gefahr der Keimbesiedlung ausgesetzt, auch ohne

Verletzung der dünnen Schleimhautschicht. Somit können Infektionen auf dentogenem Weg zum Beispiel über eine Parodontitis leicht zum Kieferknochen vordringen [153]. Im beobachteten Kollektiv wies ein Großteil der Patienten (69,4%) Erkrankungen der Zähne und des Zahnhalteapparates in Form einer Parodontitis marginalis oder apicalis auf.

Aufgrund von Erkrankungen des Zahnhalteapparates oder des Mundraumes und Verletzungen des Kiefers, hervorgerufen durch eine Zahnextraktion, werden Wunden oft der Sekundärheilung überlassen und bieten so, vor allem bei immunsupprimierten Patienten optimale Bedingungen für eine Infektion oder Entzündung [153].

In der Literatur wird unter anderem für die Entstehung der BPONJ ein vorangegangener dentoalveolärer/kieferchirurgischer Eingriff diskutiert [167]. Diese Beobachtung konnte durch die Daten der vorliegenden Arbeit bestätigt werden, so waren bei über die Hälfte der Patienten (66,1%) dentoalveoläre Eingriffe unter BP-Therapie vor Auftreten der BPONJ im Areal der BPONJ durchgeführt worden. Die dentoalveolären Interventionen gehen dem klinischen Erscheinungsbild der BPONJ meist mehrere Monate voraus. Vergleicht man diese Daten, wie in Abbildung 32 dargestellt, mit Daten in der Literatur, so zeigt sich auch hier eine signifikante Häufung der BPONJ nach dentoalveolären Eingriffen.



Darstellung in Prozent

Abbildung 32: Vergleich der Studienpopulation mit den Literaturdaten in Bezug auf einen vorangegangenen dento-alveolären Eingriff versus spontanes Auftreten der BPONJ

Der Kieferknochen ist durch eine relativ dünne Schleimhautschicht, vor allem lingual, vor der Mundflora geschützt. Das bedeutet aber auch, dass bereits kleine Wunden als Keimeintrittspforten fungieren können und eine Infektion des darunter liegenden Knochens resultieren kann. Diese Verletzungen können zum Beispiel aufgrund von Druckstellen durch schlecht sitzende Prothesen hervorgerufen werden [153]. Im vorliegenden Kollektiv hatten 33 Patienten (53,2%) einen künstlichen Zahnersatz. Von 33 Patienten befand sich bei 28 Patienten (84,9%, 45,2% des Gesamtkollektives) der Zahnersatz beziehungsweise die Prothese im Areal der BPONJ. Betrachtet man nun diese im intraoralen Raum vorkommenden Risikofaktoren, so zeigt sich im eigenen Kollektiv, dass 54 Patienten (87,1%) einen oder mehrere dieser Risikofaktoren (Zahn-erkrankung, dentoalveolärer Eingriff, Zahnersatz) aufwiesen. Marx et al. zeigten 2005, dass weitere Ursachen für eine BPONJ in einer Wurzelspitzenresektion, durch dentale Implantate, durch eine progrediente Parodontitis oder deren invasive Therapie begründet sein kann [125]. Für die Implantatversorgung bei Patienten mit oraler BP-Therapie gibt es derzeit trotz vieler Untersuchungen keinen Hinweis für ein erhöhtes Risiko der BPONJ-Entwicklung [8,71]. Die Empfehlung der DGZMK für Hochrisikopatienten mit intravenöser BP-Therapie aufgrund einer malignen Erkrankung orientiert auf einen Verzicht dentaler Implantate. Laut Piesold et al. sollte eine Implantatversorgung unter oder nach BP-Therapie vom individuellen Risikoprofil abhängig gemacht werden. Sie ist aber auch dann mit einem erhöhten Risiko für eine BPONJ assoziiert [153].

6.5.2 Exogene Risikofaktoren

Als weitere Risikofaktoren, die nicht im direkten Kontakt mit der Mundhöhle stehen und für die Entstehung einer BPONJ begünstigend wirken, können eine begleitende Kortikoidtherapie, Chemotherapie, Therapie mit immunmodulierenden Substanzen oder eine Radiatio des Kopf- Hals-Bereichs gelten [104,124,131,153]. 50 Patienten (80,7%) hatten einen oder mehrere „externe“ Risikofaktoren, wie Nikotinabusus, Alkoholabusus, Immuntherapie, Chemotherapie oder Kortikoidtherapie. Demgegenüber gab es nur drei Patienten (4,8%), bei denen sich keiner dieser Risikofaktoren nachweisen ließ.

Inwieweit diese Risikofaktoren mitursächlich für die Entstehung einer BPONJ sind, ist nicht endgültig geklärt. So werden sie in einem Teil der Publikationen als begünstigend für die Entstehung einer BPONJ genannt [153]. Jadu et al. berichtet von einem erhöhten BPONJ- Risiko für Patienten, die zusätzlich zu einer Bisphosphonattherapie Steroide,

Erythropoetin oder Zytostatika wie Cyclophosphamid erhalten [104]. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer BPONJ bei Patienten aufgezeigt werden, die Kortikosteroide allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten. In 69,4% der Fälle erfolgte eine Kortikoidtherapie, davon bei 40 Patienten (64,5%) in Kombination mit einer Zytostatikatherapie. Erythropoetin erhielt keiner der beobachteten Patienten, so dass hier keine Aussage getroffen werden kann. Bei den meisten Patienten, die mit BP behandelt werden, lässt sich aufgrund der Grunderkrankung eine Chemotherapie nicht vermeiden, die in der Regel durch eine Kortikosteroidtherapie begleitet wird. So erhalten fast alle Patienten mit maligner Grunderkrankung eine Chemotherapie mit Kortikosteroidbegleittherapie. Da eine Zytostatikatherapie stets auch gesundes Gewebe schädigt, können zahlreiche Nebenwirkungen je nach Wirksubstanz auftreten. Nebenwirkungen einer Zytostatikatherapie betreffen vor allem die Schleimhaut des Gastro- Intestinaltraktes sowie das Knochenmark. Es kann zu einer Myelosuppression mit Blutbildveränderungen, wie zum Beispiel einer Anämie und Beeinträchtigung der körpereigenen Abwehr kommen oder zur Ausbildung einer Stomatitis. Je nach eingesetztem Zytostatikum können weitere Nebenwirkungen auftreten.

Die verschiedenen Therapieschemata mit unterschiedlichsten Zytostatika sowie Komedikation der einzelnen Patienten mit deren Wechselwirkungen machten eine Auswertung bezüglich der Auswirkungen auf eine BPONJ-Erkrankung im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Es sollten in Zukunft jedoch gezielt Untersuchungen durchgeführt werden, die den Einfluss dieser Faktoren auf die Entstehung einer BPONJ genauer betrachten.

In einer Studie von 2008 berichtete Wessel et al. über Rauchen und Adipositas als zusätzliche Risikofaktoren der BPONJ [209]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kann hierzu keine Aussage getroffen werden, da die Angaben diesbezüglich unzureichend waren.

Bezüglich des Nikotinabusus gab es in knapp der Hälfte der Fälle (46,8%) keine Angabe. Als weitere Risikofaktoren werden eine Radiatio des Kopf-Halsbereiches, Alkoholabusus, Erkrankungen des Blut- und Gefäßsystems und Komedikation in Form von Immuntherapie oder Steoidtherapie angegeben [82]. Marx et al. konnten bei Patienten unter oraler BP-Therapie neben der bereits erwähnten Kortikoidtherapie auch eine rheumatoide Arthritis oder einen Diabetes mellitus als begünstigende Faktoren für die Entstehung einer BPONJ identifizieren [124]. All diese Faktoren beeinflussen die

Vaskularisation und die Sauerstoffversorgung und somit die Wundheilung des Kieferbereiches negativ, so dass hier von fördernden Voraussetzungen bei der Entstehung einer BPONJ ausgegangen werden kann.

88,7% der eigenen Kohorte erhielt neben der Bisphosphonattherapie weitere Medikamente aufgrund der Grunderkrankung oder weiterer Komorbiditäten. In 11,3% der Fälle war keine Komedikation dokumentiert. Bezieht man die Nebenerkrankungen mit daraus resultierender Hausmedikation als zusätzlichen Risikofaktor hinzu, so bestehen bei allen 53 Patienten (85,5%), bei denen bezüglich Kofaktoren der BPONJ eine vollständige Dokumentation vorhanden ist, ein oder mehrere Risikofaktoren.

Immunmodulierende Substanzen, die in der onkologischen Therapie und Osteoporosebehandlung eingesetzt werden, potenzieren die Wirkung von Bisphosphonaten bei der Ausbildung einer BPONJ und können zum Teil in der monotherapeutischen Anwendung zu einer BPONJ führen [66,92]. Im vorliegenden Kollektiv erhielt nur einer (1,6%) der vorgestellten Patienten eine immunmodulierende Therapie mit Sunitinib in Kombination mit Zoledronat, so dass hier kein Widerspruch zu den Aussagen von Fizazi et al. und Henry et al. besteht [66,92].

Weitere Aussagen zur BP-potenzierenden Wirkung oder Induktion von Kiefernekrosen durch Angiogenesehemmer und monoklonale Antikörper sind anhand unseres Patientengutes nicht möglich.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen „Hausmedikation“ und BPONJ konnte im vorliegenden Kollektiv ebenso wenig wie bei bereits publizierten Studien hergestellt werden [13,24,49,209].

6.6 Symptomatik

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers wird durch einen mehr als acht Wochen exponierten, intraoral frei liegenden, nekrotischen Knochen des Ober- und/oder Unterkiefers nach erfolgter oder unter laufender Bisphosphonattherapie charakterisiert [124]. Die Symptomatik des freiliegenden Knochens im Kieferbereich zeigte sich bei Vorstellung bei gut zwei Drittel (67,7%) der beobachteten Fälle. Hiervon waren ein Drittel beschwerdefrei, zwei Drittel (66,7%) gaben zusätzliche Symptome an. In 20 Fällen zeigte sich bei Vorstellung kein exponierter, intraoral liegender Knochen, jedoch andere Symptome der BPONJ, wie zum Beispiel Schmerzen, eine Schwellung des betroffenen Areals, Exsudation etc.. Bei weniger als 5% der Patienten zeigte sich bei Vorstellung eine Abszessbildung. Ein Vincent-Symptom, gleichbedeutend einer

Sensibilitätsstörung im Innervationsgebiet des Nervus alveolaris inferior, wurde ebenfalls von weniger als 5 % angegeben. Jeweils weniger als 5% der Patienten berichteten über Foetor ex ore, eine Kieferklemme, spontanen Zahnverlust, Zahnfleischschwund oder über Fieber.

Als Hauptsymptom bestätigte sich bei unseren Patienten in Übereinstimmung mit den Literaturangaben intraoral freiliegender Kieferknochen [167]. Weitere in der Literatur beschriebene Symptome zeigten sich deutlich seltener, auch wenn diese isoliert auftreten können und somit die Diagnosestellung erschweren.

Kennzeichnend für die BPONJ sind Sensibilitätsstörungen, Dysästhesien und Schmerzzustände unterschiedlicher Ausprägung im Bereich des N. alveolaris inferior, aber auch des N. infraorbitalis. Die Schmerzqualität der BPONJ wird auch in der Literatur im Vergleich mit ähnlichen entzündlichen Zuständen des oro-facialen Bereiches, wie der Osteoradionekrose, der Osteomyelitis des Kiefers oder der Alveolitis sicca, die stets durch eine starke Schmerzsymptomatik und Infektion gekennzeichnet sind, unterschiedlich gewichtet [2,81].

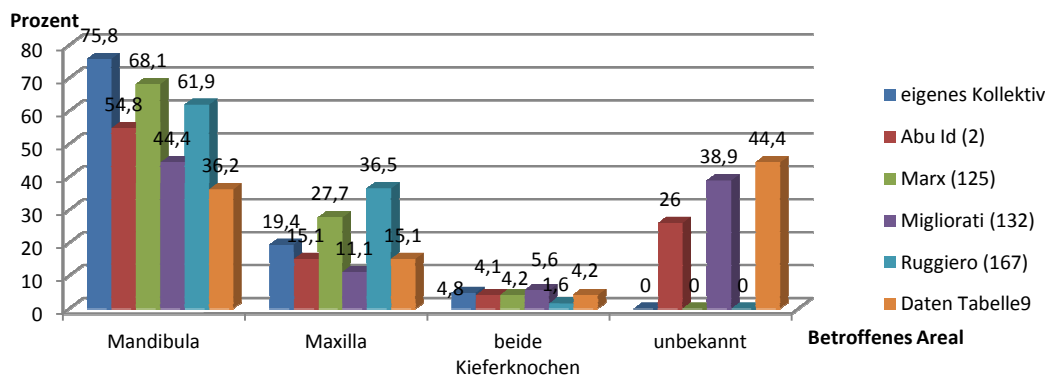
In unserem Patientengut war die Schmerzsymptomatik in einigen Fällen das einzige Hinweis gebende Symptom. Wir registrierten aber auch Fälle, in denen die Schmerzsymptomatik trotz ausgedehnter, klinisch erkennbarer Kiefernekrose nicht vorhanden war. Dafür zeigten sich weitere Symptome wie: Exsudation, Rötung, Schwellung des betroffenen Areals, Abszessbildung, Fistelbildung oder auch Zahnlockerung und spontaner Zahnverlust. Auch Foetor ex ore lag vor.

Das deckt sich mit den Angaben, dass Bisphosphonate oft bei Patienten eingesetzt werden, deren Grunderkrankung zu Knochenschmerzen führt und deren Behandlung mit BP nachweislich zu einer Reduktion der Schmerzsymptomatik führt [44]. Nach Heidenreich et al. konnte in klinischen Untersuchungen mittels intraartikulärer Injektion von Bisphosphonaten eine signifikante Hemmung der Freisetzung der Schmerzmediatoren nachgewiesen werden [89]. Ebenso wirken Bisphosphonate auf die im Knochen liegenden afferenten Nervenfasern. Sie bewirken eine verminderte Abgabe von neuro-modulierenden Substanzen und Neuropeptiden [153]. Somit scheinen Bisphosphonate eine ko-analgetische Wirkung zu entfalten. Ein weiterer Grund für den schmerzlosen beziehungsweise schmerzarmen Verlauf bietet die Komedikation. So erhalten Patienten mit Bisphosphonatmedikation aufgrund ihrer Grunderkrankung meist auch Analgetika zur Reduktion der ossären Schmerzen.

Otto et al. beschrieben 2009 in wenigen Fällen diese Symptomatik bereits im Frühstadium der BPONJ, so dass eine vom Patienten mit BP Medikation beschriebene Empfindungsstörung im oben genannten nervalen Versorgungsgebiet als Frühsymptom aufgefasst werden kann [145].

6.7 Lokalisation

In unserem Patientengut bestätigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur als häufigste Lokalisation der BPONJ ihr Auftreten im Bereich der Mandibula. In gut drei Viertel der Fälle (75,8%) war der Unterkiefer betroffen und ist damit sogar häufiger betroffen als von Marx, Ruggiero und anderen beschrieben (Abbildung 33) [2,125,132,167].



Darstellung in Prozent

Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung für die betroffenen Kieferknochen in Bezug auf verschiedene Studiendaten

Als Ursache für das gehäufte Auftreten der BPONJ im Unterkiefer wird eine erhöhte, kaukraftinduzierte Stoffwechselaktivität im Bereich der unteren Molaren diskutiert, die zu einer verdoppelten Knochenumsatzrate des Mandibularkammes im Vergleich zum Mandibularkanal führt. Im Vergleich zum Alveolarkamm der Maxilla zeigt sich sogar eine drei bis fünffache höhere Knochenumsatzrate. Dadurch akkumulieren Bisphosphonate verstärkt im Bereich in der Unterkieferprämolaren- und Molarenregion [27,101,212].

Betrachtet man die Häufigkeit der von einer BPONJ betroffenen Kieferregion in Beziehung zum jeweiligen Bisphosphonat, so fällt in unserem Kollektiv auf, dass eine Zoledronattherapie am häufigsten zu einer BPONJ sowohl des Ober- und Unterkiefers geführt hat (Abbildung 22). Das deckt sich mit der Aussage von Abu-Id et al. [3].

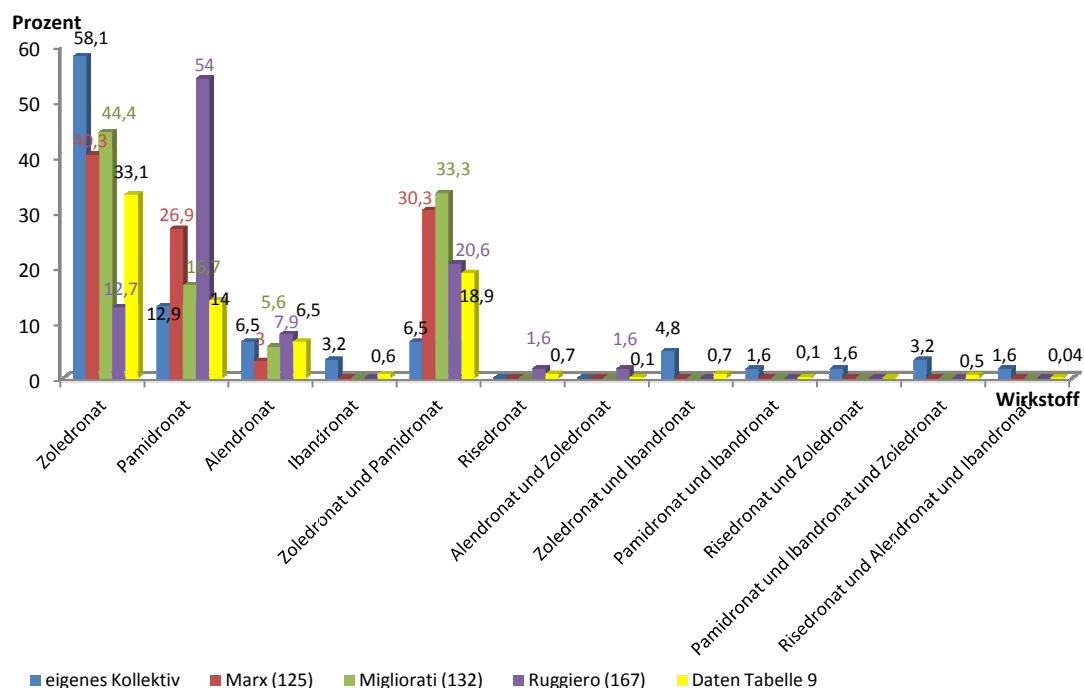
6.8 Bisphosphonatmedikation

Patienten, die mit hochpotenten intravenös verabreichten Bisphosphonaten, wie Zoledronat und Pamidronat behandelt wurden/werden, tragen das höchste Risiko für die Entwicklung einer BPONJ [3]. Im Gegensatz dazu haben Patienten, die eine orale Bisphosphonatmonotherapie mit z. B. Ibandronat oder Alendronat erhalten, ein geringes Risiko für die Ausbildung einer BPONJ. Dies wird durch zahlreiche Publikationen bestätigt und kann anhand der selbst erhobenen Daten reproduziert werden [79,105,125,168]. Von den beobachteten Patienten erhielten gut 90% intravenös Bisphosphonate, knapp 10% nahmen die Bisphosphonate oral ein und ein Patient (1,6%) gab an, sowohl oral als auch intravenös Bisphosphonate erhalten zu haben. Hoffmann et al. publizierten 2008 hochgerechnete Daten, nach denen etwa 86.000 Patienten im Jahr 2006 eine intravenöse Bisphosphonattherapie aufgrund einer malignen Tumorerkrankung erhielten [99]. Häussler et al. veröffentlichten 2006 Daten, nach denen ca. 740.000 Patienten im Jahr 2003 eine Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten erhielten [88]. Den größten Anteil an Patienten, die eine orale Bisphosphonattherapie erhalten, machen somit Osteoporoseerkrankte aus. Somit lässt sich ein Verhältnis von oraler zu intravenöser Medikation von 10:1 ableiten. Auf zehn Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie kommt ein Patient mit intravenöser Bisphosphonatmedikation. Demgegenüber ist die Inzidenz der BPONJ unter den Patienten mit intravenöser BP-Medikation um den Faktor zehn höher als bei oraler Applikation.

In unserem Patientengut erhielten über die Hälfte der Patienten (58,1%) ausschließlich Zoledronat. Die verbleibenden Patienten sind laut Anamnese jeweils mit Pamidronat, Alendronat, Ibandronat oder Switch-Therapien mit bis zu drei verschiedenen Bisphosphonaten behandelt worden. Patienten mit einer Zoledronattherapie erhielten zum großen Anteil 4mg Zoledronat in vier-wöchentlichem Applikationszyklus. In Einzelfällen erfolgte die Applikation der Standarddosis alle drei oder acht Wochen. Die Applikation von Pamidronat erfolgte je nach Präparat in einer Dosierung von 3mg alle vier Wochen, 30mg oder 60mg alle drei oder sechs Wochen. Hoff et al. konnten 2008 eine Studie präsentieren, in der Zoledronat ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose gegenüber Pamidronat aufwies [98]. Eine Studie von Durie et al. konnte ebenfalls belegen, dass die Prävalenz für eine BPONJ unter Zoledronat 10% und unter Pamidronat 4% beträgt und somit eine Zoledronattherapie gegenüber einer Pamidronattherapie mit einem mehr als doppelt so hohen Risiko für eine BPONJ einher geht [53]. Der Grund für das hohe Risiko für die Ausbildung einer

Osteonekrose unter Zoledronat scheint in dessen Pharmakologie begründet zu sein. So ist Zoledronat das Bisphosphonat mit der höchsten Affinität zum Knochen sowie der höchsten relativen Wirkpotenz und hat im Vergleich zu Etidronat eine relative Wirkpotenz von 20.000-100.000 [95]. Es fällt auf, dass die Kiefernekrose überwiegend mit Aminobisphosphonaten assoziiert ist. Alkylbisphosphonate, wie Clodronat oder Etidronat, scheinen nur sehr selten zu einer BPONJ zu führen. Im Fall der vorliegenden Erhebung wurde kein Patient registriert, der mit einem Alkylbisphosphonat behandelt wurde. Hoefert et al. konnten 2010 in einer retrospektiven Studie unter 46 Patienten drei Patienten nachweisen, die im Verlauf ihrer Behandlung Alkylbisphosphonate verabreicht bekommen hatten. Da jedoch in jedem Fall eine Switch-Therapie mit Aminobisphosphonaten statt gehabt hatte, ist eine eindeutige Zuordnung nicht möglich [97]. Ayllon et al. berichteten 2010 in einem Case Report ebenfalls von einem Patienten, der eine Switch Therapie mit Clodronat und Zoledronat verabreicht bekommen hatte [12]. In der Literatur sind BPONJ-Patienten mit Alkylbisphosphonattherapie Einzelfälle. Somit scheint für die Ausbildung einer BPONJ das Vorhandensein einer Aminogruppe eine wesentliche Bedeutung zu besitzen.

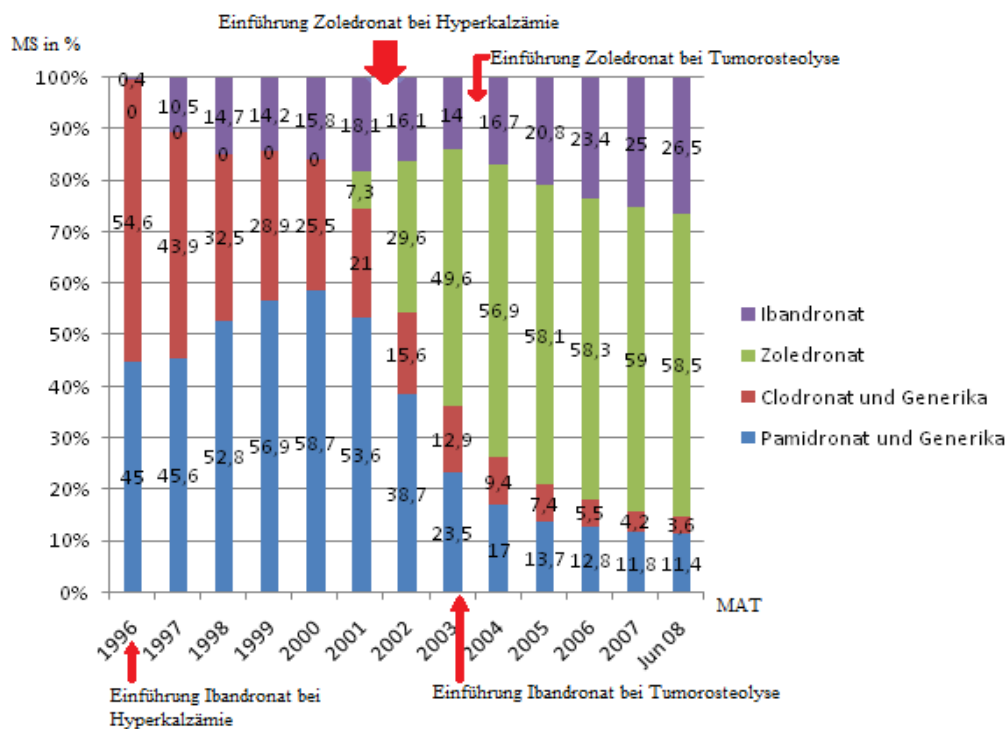
Bei den Patienten, die eine Switch-Therapie erhielten, stellt die Kombination der intravenösen Gabe von Pamidronat und Zoledronat das höchste Risiko für die Entstehung einer BPONJ dar (Abbildung 34).



Darstellung in Prozent

Abbildung 34: Verteilung der Bisphosphonatmedikation im eigenen Kollektiv (n=62) im Vergleich mit den Literaturdaten

Eine Ursache für das große Kollektiv an Patienten mit BPONJ aufgrund einer Zoledronattherapie könnte auch durch die hohe Verschreibungsrate bedingt sein. Dies kann Abbildung 35 entnommen werden. So konnte Piesold 2010 anhand von Daten (persönliche Mitteilung-Roche Pharma) des Institutes für medizinische Statistik Frankfurt am Main (Institut IMS) sowie Daten aus öffentlichen Apotheken und Krankenhäusern in Deutschland zeigen, dass seit Einführung der Zoledronattherapie bei Hyperkalzämie 2001 sowie der Zulassung von Zoledronat bei Tumorosteolyse 2003 Zoledronat den größten Marktanteil an den intravenösen Bisphosphonaten besitzt [151].



MAT: Jahr, MS: Wirkstoffgruppenanteil in Prozent

Abbildung 35: Bisphosphonate in der Onkologie-Marktverteilung der Wirkstoffgruppen im Zeitraum von 1996-2008

In Anlehnung an J. Piesold [151]

6.9 Induktionszeit

Laut Literatur ist Zoledronat das Bisphosphonat mit dem höchsten Risiko für eine BPONJ und weist die kürzeste Induktionszeit von der Erstapplikation bis zur Diagnosestellung auf [42, 125, 209]. Pamidronat ist ebenfalls ein hochpotentes, intravenös verabreichtes Aminobisphosphonat, das nach Zoledronat am zweit häufigsten eine BPONJ auslöst. Diese Verteilung ließ sich auch anhand des vorliegenden Kollektivs reproduzieren. So lag der höchste Anteil an Patienten, die im ersten Behandlungsjahr mit Bisphosphonaten eine BPONJ entwickelten, bei der Gruppe mit Zoledronattherapie (3

Patienten), gefolgt von Patienten mit Pamidronat- (1 Patient) und Ibandronattherapie (1 Patient). Die übrigen Patienten unseres Kollektivs mussten aufgrund der ungenauen Erfassung des Zeitraums zwischen erstmaliger BP-Applikation und Symptombeginn zusammengefasst werden. Sie spiegeln das Untersuchungskollektiv größer zwölf Monate wieder (n=57). Hier zeigte sich ebenfalls Zoledronat überproportional häufig, gefolgt von Pamidronat im Vergleich zu den anderen BP (Abbildung 29). Laut Dannemann et al. beträgt die Induktionszeit von Zoledronat bis zum Auftreten der BPONJ 31 Monate versus 40 Monate bei Pamidronat [42]. Melo et al. konnten über eine mediane Induktionszeit für Zoledronat von 17 Monaten, median 30,5 Monate für Pamidronat und median 36 Monate für eine Switch-Therapie mit Pamidronat und Zoledronat berichten [128].

Bamias et al. berichten über einen Anstieg der Prävalenz der BPONJ unter BP-Therapie von 1,5% im ersten Behandlungsjahr auf 7,7% im vierten Jahr der Therapie. Bei regelmäßiger Zoledronatapplikation kommt es zu einem Risikoanstieg von 1% im ersten Therapiejahr auf 21% im dritten Jahr der Behandlung. Demgegenüber beträgt das Risiko bei Therapie mit Pamidronat 0% in den ersten zwölf Monaten und steigt im dritten Jahr der Applikation auf 4% [17].

Boonyapakorn et al. stützen die Aussage, dass eine über einen längeren Zeitraum erfolgende BP-Therapie ein steigendes Risiko für die Entwicklung einer BPONJ aufweist. So ergab eine einjährige BP-Therapie ein um 1% erhöhtes Risiko, eine zweijährige Therapie ein um 10% ansteigendes Risiko und eine dreijährige Therapie ein um 20% erhöhtes Risiko für eine BPONJ [24].

Dass orale Bisphosphonate im Gegensatz zu intravenös applizierten Bisphosphonaten eine signifikant verlängerte Induktionszeit bis zum Auftreten einer BPONJ aufweisen (Lo et al. [117]), konnte anhand unserer Patientendaten nicht bestätigt werden. Die Patientenkohorte mit oraler BP Medikation (n=6) mit zum Teil stattgehabtem Präparatewechsel ist zu klein und inhomogen, um eine valide Aussage treffen zu können.

Betrachtet man die Zeit, die vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung verging, so zeigt sich, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten das Krankheitsbild innerhalb von zwei Monaten diagnostiziert wurde (siehe Tabelle 10).

6.10 Diagnostik

Den höchsten Stellenwert in der Diagnostik der Kiefernekrose nimmt neben der Anamnese die intraorale Inspektion und Exploration ein [82]. Auch wenn bei allen Patienten eine bildgebende Untersuchung obligatorisch ist, besitzt diese vor allem im Frühstadium des Krankheitsbildes nur eine eingeschränkte Bedeutung [24,82,212].

In unserem Patientengut kam im Rahmen der Erstvorstellung hauptsächlich die Panoramaschichtaufnahme zum Einsatz. Diese führte in 79,0% der Fälle zu einem Nachweis der BPONJ. Bei 16,1% der 62 Patienten wurde zusätzlich ein Computertomogramm durchgeführt. Das Computertomogramm zeigte in neun Fällen (14,5%) eindeutige Zeichen einer BPONJ, in zwei Fällen (3,2%) war auch das CT unauffällig. Das deckt sich mit der Aussage im Schrifttum, dass röntgenologische Strukturveränderungen im Frühstadium der Erkrankung nicht nachgewiesen werden können und erst im weiteren Verlauf relevant werden [24,212].

In 46 Fällen (74,2%) zeigten sich für die BPONJ typische unregelmäßig begrenzte Verschattungen, die einer Osteosklerose entsprechen, was sich mit den Ergebnissen von Treister et al. deckt. Die Autoren belegten 2009 bei einer Auswertung von Panoramaschichtaufnahmen, dass in BPONJ betroffenen Kieferknochen signifikant häufiger Sklerosierungen als in gesundem Knochen anzutreffen sind [199]. Dies ist Ausdruck für die Entwicklung einer Osteonekrose aufgrund einer unphysiologisch verdichteten Knochensubstanz [90]. In der Literatur wurde von Bisdas et al. (2006) sowie Treister et al. (2009) über gleichzeitig bestehende Osteolysen und Osteosklerosen im Kieferknochen berichtet, die sich sowohl im Computertomogramm als auch mittels Panoramaschichtaufnahme nachweisen ließen [22,199]. Anhand unseres Patientengutes konnten wir diesen Nachweis nicht führen.

Persistierende Alveolen, die zum Teil aufgrund einer bereits Monate zurück liegenden Zahnextraktion bestanden, zeigten sich bei sieben Patienten (11,3%). Offensichtlich induzieren die Antiresorptiva hypodynamischen Knochen mit einer erniedrigten Bone-remodeling Rate und Angiogenese, was zu einer Verhinderung der knöchernen Durchbauung der Alveole führt. Grötz et al. berichteten erstmals über eine verdickte Lamina dura der Alveolenwand bei der sogenannten persistierenden Alveole als charakteristisch für die BPONJ [80].

Der von Fleisher et al. als sensitiver Marker beschriebene, röntgenologisch nachweisbare erweiterte Periodontalspalt wurde in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten sicher bestimmt, da eine Differenzierung zwischen diesem und einer chronischen Paro-

odontitis marginalis nicht möglich ist [69,125]. Eine Sequesterbildung, die sich röntgenologisch durch mottenfraß-ähnliche, undeutlich begrenzte Verschattungen ohne oder mit verstärktem Randsaum präsentiert und eine fortgeschrittene Osteonekrose darstellt, konnte in dem vorliegenden Kollektiv bei einer Patientin mit nekrotisierender Maxilla nachgewiesen werden [167].

Ein Skelettszintigramm wurde bei keinem Patienten zur Diagnosesicherung durchgeführt, da die Diagnose klinisch, röntgenographisch und bioptisch gesichert war. Als unspezifische Zusatzuntersuchung kann sie durchaus ihre Berechtigung haben [158].

In der vorliegenden Studie konnte bei 56 Patienten (90,3%) die BPONJ nach klinischer oder bildgebender Diagnosestellung auch histologisch bestätigt werden. Da ein Großteil der behandelten Patienten aufgrund eines malignen Prozesses Bisphosphonate erhalten, sollte bei operativer Intervention stets ein feingeweblicher Ausschluß einer Metastase erfolgen, was bei der Datenerhebung einen Studienausschluß bedingte. Nach Hellstein und Marek 2005 wird die BPONJ histologisch oftmals als chronisch fortdauernde, teils eitrige oder nekrotische Osteomyelitis/Entzündung beschrieben [91]. Zum Teil wurden auch isolierte, entzündungsfreie Osteonekrosen vom Pathologen befundet.

Eine mikrobiologische Untersuchung wurde nicht veranlasst, da in der Literatur nur eine uncharakteristische Keimbesiedlung beschrieben wird [124,183]. Es finden sich oftmals Besiedlungen mit Actinomyceten, MRSA sowie Streptokokken neben einer Vielzahl anderer der Mundflora angehörender Keime, wie Fusobakterien, Bacillus spp., oder auch Treponema spp., die bei gesunden Patienten ebenfalls im Mundraum anzutreffen sind [24,125,183,212,215]. Bei Feststellung einer Infektion des oro-facialen Bereiches sollte zur Therapieoptimierung eine Keimidentifizierung mittels mikrobiologischer Kulturen erfolgen und anhand des vorliegenden Befundes die Antibiotikatherapie angepasst werden [167].

6.11 Therapie

Die Therapie unserer Patienten erfolgte überwiegend chirurgisch-operativ mit begleitenden konservativen Behandlungsmaßnahmen (91,9%), auch wenn die Empfehlungen der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) primär zu einer konservativen Therapie raten [166]. In unserem Patientenkollektiv wurden auch minimal invasive Eingriffe, wie Sequestrotomien und Wundanfrischung zu den chirurgisch-operativen Interventionen gerechnet. Rein konservative Maßnahmen wurden nur bei einem Patienten (1,6%) durchgeführt. In vier Fällen (6,5%)

wurde aufgrund des Krankheitszustandes oder des Fernbleibens des Patienten keine Therapie durchgeführt. Bei allen behandelten Patienten erfolgte ein Pausieren der BP-Therapie während der Behandlung der BPONJ, da es Hinweise gibt, dass durch ein Aussetzen der BP-Medikation eine Regeneration des Knochenstoffwechsels stattfindet [111,124]. Die begleitende konservative Therapie, die auch bei allen Patienten mit operativer Therapie durchgeführt wurde, erfolgte in Form einer hochdosierten Breit-spektrumantibiotikatherapie bis zum Abschluss der Wundheilung. Zusätzlich erfolgte eine lokale Wundpflege mit antiseptischer Mundspülung (Chlorhexidinlösung 0,1%), sowie bei unsicherem Heilungsverlauf die Wundbehandlung mittels okklusiver Salben (Solcoseryl®). Alle Patienten, einschließlich des konservativ Behandelten, wurden angewiesen, mechanische Belastungen der betroffenen Mundregion zu vermeiden. Dies wurde umgesetzt in Form von Prothesenkarenz, Schneuzverbot, Verabreichung flüssiger bis breiförmiger Kost bis zum Abschluß der Wundheilung und bei Patienten mit operativer Therapie durch überwiegend eine nasogastrale Sondenernährung. Im Rahmen der operativen Therapie erfolgte die vollständige Entfernung nekrotischen Knochens in Form einer Sequestrotomie, Kortikotomie oder partieller Resektion bei ausgedehntem Befund. Eine Kontinuitätsresektion der Mandibula war bei keinem Patienten notwendig. Es wurde darauf geachtet, in Kieferabschnitte mit sicherer Durchblutung zu gelangen, da nur so eine Heilung des betroffenen Areals erreicht werden kann. Mitbeteiligte, extraktionswürdige Zähne wurden entfernt, um spätere Eingriffe für die Patienten und zusätzliche Traumatisierung des vorgeschädigten Kieferknochens zu vermeiden. Grundsätzlich erfolgte die lokalplastische Deckung des Defektes. Postoperativ wurden die Fäden nicht vor dem zehnten postoperativen Tag entfernt, also prolongiert belassen, um die Wundheilung nicht zu gefährden in Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ [82]. Bei Patienten mit Wundheilungsstörungen im Sinne von Schleimhautdehiszenzen erfolgte eine engmaschige ambulante Nachsorge, bis sich eine geschlossene Schleimhaut zeigte. Die Nachbehandlung bestand bei diesen Patienten je nach Ausprägungsgrad der Dehiszenz aus den bereits oben genannten Maßnahmen.

6.12 Nachbeobachtung

An den Nachkontrollterminen konnte ein Teil der Patienten nicht nachuntersucht werden. Die Ursachen hierfür liegen zum einen im retrospektiven Studiendesign und zum anderen an der Mortalitätsrate. So erfolgte der erste Nachuntersuchungstermin zu einem Zeitpunkt, an dem 31,8% der bis dato bekannten Patienten aufgrund ihrer malignen Grunderkrankung bereits verstorben waren und bei vier Patienten (18,2%) keine Rückmeldung bezüglich der Aufforderung zur Nachuntersuchung erfolgte. Ein ähnliches Verhältnis ergab sich zum zweiten Kontrolltermin. So waren zu diesem Zeitpunkt 32,1% der erfassten Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung verstorben, jedoch lag der Anteil an Patienten, von denen keine Rückmeldung erfolgte, bei 39,3% und somit deutlich höher als bei dem ersten Nachuntersuchungstermin. Die Ursachen für die hohe Anzahl an fehlender Rückmeldung könnten in nicht bekannt gegebenen Todesfällen, einer nicht registrierten Adressänderung, ebenso wie mangelnder Compliance der Patienten in bezug auf Nachsorge liegen. Die Patienten, die an den Nachkontrollterminen teil nahmen, zeigten sich zum Großteil asymptomatisch (1. Termin: 9 von 11, 2. Termin: 13 von 16), was als Therapieerfolg gewertet werden kann. Es wurden jedoch bei beiden Nachsorgeuntersuchungen auch Rezidive festgestellt, wenn auch in geringer Fallzahl (1. Termin: zwei Patienten, 2. Termin: drei Patienten). Da die Teilnehmerzahlen im Rahmen der Nachuntersuchungen gering ausfielen, kann hier keine valide Aussage in Bezug auf Therapieerfolg sowie Rezidivhäufigkeit getroffen werden.

6.13 Prophylaxe und Prävention

Grötz et al. empfahlen bereits 2005, vor Therapiebeginn mit Bisphosphonaten durch die primär behandelnden Disziplinen (Onkologen, Allgemeinmediziner, Internisten etc.) eine prophylaktische Vorstellung bei einem Zahnarzt, Facharzt für Oralchirurgie oder Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg, der im Umgang mit dem Krankheitsbild der BPONJ geschult ist, zu veranlassen. Die zahnärztliche Sanierung sollte vor Beginn einer BP-Therapie durchgeführt werden [81]. Diese Empfehlung wurde in die S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen“ aufgenommen [82]. Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Kenntnis in den entsprechenden Fachgebieten über die BPONJ. Vor Applikationsbeginn sollten auch die Patienten ausreichend über die Möglichkeit der BPONJ-Entwicklung aufgeklärt werden. So zeigte sich auch bei dem vorliegenden

Kollektiv, dass informierte Patienten, die auf die mannigfaltigen Symptome der BPONJ reagierten und zeitnah ihren behandelnden Zahnarzt aufsuchten, von diesem eine rasche Überweisung an die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt erhielten und behandelt werden konnten. Im Auftrag des Arbeitskreises für supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) erfolgte die Erstellung eines konsentierten Laufzettels, der es dem Zahnarzt, Fachzahnarzt für Oralchirurgie oder Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie erlaubt, ein individuelles Risikoprofil bezüglich der BPONJ zusammen mit dem verordnenden Arzt zu erstellen (siehe Anhang Risikoprofil). Hier ist die Grunderkrankung des Patienten vermerkt und die Indikation für die BP-Therapie. Ebenso ersichtlich sind die Dringlichkeit der Therapie und die Art der Medikation.

Bevor eine BP-Therapie angesetzt wird, sollte durch den behandelnden Zahnarzt, Fachzahnarzt für Oralchirurgie oder Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eine Zahnsanierung und Beseitigung potenzieller Infektionsherde erfolgen. Bei Patienten mit Zahnersatz sollte dieser auf Druckstellen überprüft und diese, wenn vorhanden, entfernt werden. Werden bei der intraoralen Inspektion scharfe Kanten oder Exostosen festgestellt, müssen diese beseitigt werden. Durch diese Maßnahmen kann von zahnärztlicher Seite eine Risikominimierung erfolgen. Die oben genannten Maßnahmen sollten vor Beginn einer BP-Therapie abgeschlossen sein. Ripamonti konnte 2009 in einer Studie zeigen, dass Patienten ohne zahnärztliche Sanierung vor BP-Therapie ein BPONJ Risiko mit 3,3% gegenüber Patienten mit vorheriger zahnärztlicher Sanierung und Diagnostik mit 0,6% aufweisen [161]. Entsprechend des erstellten Risikoprofils sollten unter BP-Therapie regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von drei bis sechs Monaten erfolgen, um eine BPONJ möglichst im Frühstadium erkennen und behandeln zu können [81]. Diese Kontrollen wurden bei unserem Patientengut nach Abheilung der BPONJ vom behandelnden niedergelassenen Zahnarzt, Fachzahnarzt für Oralchirurgie oder Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie übernommen. Um eine Minimierung des Infektionsrisikos im oralen Raum zu erreichen, sollte den Patienten das Wissen und der praktische Umgang mit professioneller Mundhygiene vermittelt werden.

Sollte sich ein invasiver Eingriff unter BP-Therapie nicht vermeiden lassen, so ist es wichtig, möglichst atraumatisch und gewebeschonend vorzugehen. Aufgrund der Infektionsgefahr im Mundraum sowie des durch die BP-Therapie vorgeschädigten Gewebes sollte ein „speicheldichter Wundverschluss“ erfolgen [81]. Sekundär heilende

Wunden sind zu vermeiden [82]. Um den speicheldichten Wundverschluß bis zur Heilung zu gewährleisten, wurden bei den beobachteten Patienten die Fäden prolongiert belassen und frühestens am zehnten postoperativen Tag entfernt. Um die Besiedlung des abwehrgeschwächten Kieferknochens durch enorale Keime zu minimieren und somit die Gefahr eines entzündlichen Geschehens zu reduzieren, wurde bei unserem Kollektiv eine hochdosierte Breitspektrum Antibiotikatherapie bis zum Abschluss der Wundheilung durchgeführt. Trotzdem mussten 29,0% der Patienten nach erfolgter Primärbehandlung aufgrund eines Rezidivs erneut behandelt werden. Insofern ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach erfolgter operativer ONJ-Therapie eine höhere Rezidivrate im Langzeit-Recall zu verzeichnen, als sie von Stockmann und Mitarbeitern sowie Wilde et al. angegeben wurde [193,211]. Unsere Ergebnisse bestätigen jedoch die Feststellung, dass ein chirurgisches Vorgehen in Kombination mit einer breitspektrum-antibiotischen Abschirmung sowie entsprechender perioperativ veränderter Nahrungsaufnahme der rein konservativen Therapie der Kiefernekrose mit einer Heilungsrate von 23% überlegen ist [98]. Darüber hinaus bestätigen unsere Ergebnisse die Feststellung, dass die BPONJ ein schwer zu behandelndes Krankheitsbild darstellt [33,79,90,125,130,153,155,162,167,182,194].

7. Zusammenfassung

Im Jahr 2003 erfolgte erstmals die Berichterstattung über den Zusammenhang einer Bisphosphonattherapie und dem Auftreten einer Osteonekrose der Kieferknochen. Seitdem hat sich die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers zu einer schwerwiegenden und zunehmend bekannten Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie im klinischen Alltag entwickelt. Besonders die Gruppe der Patienten mit malignen Grunderkrankungen und intravenöser Therapie mit Aminobisphosphonaten ist hiervon betroffen. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse von Patientendaten mit bekannter BPONJ der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Helios Klinikum Erfurt und der Vergleich dieser Daten mit der Literatur, so dass mögliche Faktoren, die die Entstehung einer BPONJ begünstigen, identifiziert werden.

62 Fälle konnten bezüglich ihrer Grunderkrankungen, die zur Bisphosphonattherapie führten, verschiedener applizierter Bisphosphonate, Nebenerkrankungen, sowie Komedikationen und anderen Einflussfaktoren, wie Grunderkrankung und Folge-manifestation der BPONJ, zahnmedizinischen Vorerkrankungen und anderen potenziellen Risikofaktoren untersucht werden. Es erfolgte die Analyse verschiedener Frühsymptome, diagnostischer Methoden, wie Histologie und unterschiedlicher bildgebender Verfahren. Weiter konnten Therapieformen und die Einteilung der verschiedenen Stadien der BPONJ in Bezug auf das Outcome ausgewertet werden.

Die meisten Patienten erhielten eine intravenöse Therapie mit Aminobisphosphonaten aufgrund einer malignen Grunderkrankung.

In Übereinstimmung mit Literaturdaten zeigte sich auch in der vorliegenden Erhebung ein vorangegangener dentoalveolärer Eingriff als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer BPONJ. Besonderes Augenmerk sollte hier auf Zahnextraktionen gelegt werden, die unter laufender BP-Therapie stattgefunden haben. Weitere Faktoren, die zu einer BPONJ prädisponieren, sind eine Parodontitis marginalis oder apicalis sowie künstlicher Zahnersatz. Hier ist vor allem der Einsatz schlecht sitzender Prothesen gefährdend, ebenso wie eine schlechte Mundhygiene.

Anhand der Daten zeigte sich, dass sowohl histologische und radiologische Befunde ebenso wie klinische Erstsymptome unspezifisch sind. In den meisten Fällen konnte die Diagnose aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes gestellt werden. Zusätzlich ist eine ausführliche Anamnese eine unabdingbare Voraussetzung für die Feststellung von Zusammenhängen zwischen Risikofaktoren und BPONJ.

Patienten mit einer Bisphosphonattherapie können in 3 Risikogruppen eingeteilt werden. Verbunden mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer BPONJ ist eine intravenöse Bisphosphonattherapie aufgrund einer ossären Metastasierung oder einer multiplen Myelomerkrankung. Ein mittleres Risiko weisen Patienten mit einer intravenösen BP-Therapie auf, denen dieses wegen einer therapieinduzierten Osteoporose appliziert wurde.

Ein niedriges Risiko für die Entwicklung einer BPONJ haben Patienten, bei denen das BP aufgrund einer primären Osteoporose indiziert wurde.

Auffällig ist, dass eine BPONJ vor allem bei Patienten auftritt, die länger als zwölf Monate eine intravenöse Behandlung mit Zoledronat, Pamidronat oder beiden Wirkstoffen erhalten und eine bösartige Primärerkrankung mit ossärer Metastasierung aufweisen. Übereinstimmend mit anderen Studien konnte festgestellt werden, dass die BPONJ aus einer Interaktion multipler aufeinandertreffender Risikofaktoren resultiert. Ebenso bestätigte sich, dass in den meisten Fällen der Unterkiefer betroffen ist.

Seit dem Jahr 2010 liegen in den vorliegenden untersuchten Kollektiv sinkende Vorstellungszahlen von Patienten mit einer BPONJ vor, was auf einen positiven Einfluss prophylaktischer Maßnahmen zurück geführt wird. Dennoch müssen trotz zunehmender Aufklärung weiterhin Patienten mit dem Bild der BPONJ behandelt werden. Dies zeigt, dass weiterer Handlungsbedarf bezüglich Verbesserung von Prophylaxe, Prävention und Behandlung besteht.

Die möglichst schonende und vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens in Verbindung mit konservativen Maßnahmen weist die besten Ergebnisse auf [82]. Die Genesung von der BPONJ führt in den meisten Fällen zu einer Abnahme der Symptomatik. Im Gegensatz dazu bedingt eine persistierende oder voranschreitende BPONJ nicht zwingend die Zunahme von Symptomen.

Ein Therapiewechsel auf ein Medikament mit geringerem Risiko für die Entwicklung einer BPONJ sollte stets als Alternative für Patienten mit maligner Grunderkrankung und BP-Therapie überdacht werden. In zukünftigen Studien sollte geklärt werden, ob eine Unterbrechung der BP-Therapie bei Auftreten einer BPONJ sinnvoll ist und in welchen zeitlichen Abständen eine BP-Applikation aufgrund ihrer pharmakologischen Halbwertszeit von Monaten bis Jahren wirklich notwendig ist.

Alle betreffenden Fachrichtungen sollten miteinander kommunizieren, um gemeinsam eine effektive und optimale Langzeitbehandlung für betroffene Patienten zu gewährleisten.

8. Conclusion

In 2003 for the first time correlation was reported between the therapy of bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Since that time the bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) has become a serious and widely known problem in the daily clinical routine, especially in the therapy of patients with malignancies and intravenous application of aminobisphosphonates. The intention of this evaluation was to analyze the data of patients with BRONJ, to compare these information with data published in the literature and finally to identify all influencing factors. In 62 cases the different underlying diseases, applied bisphosphonates, comorbidities, comedication and other influencing factors, as primary BRONJ disease and following affections of BRONJ, loose of dentures and prosthetics and other potentially promoting criteria could be described. Variable primary symptoms, different diagnostic methods (histological and radiological), therapies and the classification of the stages of the BRONJ according to the outcome were analysed.

Most of the patients were affected by a malignant disease and received intravenous aminobisphosphonates.

In accordance with other studies published in the literature one of the most important risk factors for the development of a BRONJ seems to be a previous surgical treatment of the oral cavity, especially a previous tooth extraction. Further predispositions for the progress of a BRONJ are marginal or apical periodontitis, artificial dentition like prostheses and insufficient oral hygiene.

Further studies should explore whether BRONJ is caused by the antiangiogenetic effect of the BP or the different impacts of the drug remain bone. Histological and radiological diagnosis such as primary clinical symptoms are unspecific. In most cases the diagnosis could be proven following the clinical appearance. Apart from that an accurate medical history is necessary to establish a correlation.

Patients with bisphosphonate medication can be separated into a high risk, medium risk and low risk group. Associated with a high risk are patients with an intravenous bisphosphonate application and bone metastases or myeloma.

The medium risk group is characterized by intravenous bisphosphonate application due to a therapy induced osteoporosis.

The low risk group comprises patients with a bisphosphonate medication due to osteoporosis. It seems noteworthy that BRONJ is seen predominant in patients with an intravenous therapy with Pamidronate or Zoledronate lasting more than twelve months

and a malignant disease with metastases. According to the results of both the present and a multitude of published studies it is unanimously agreed that the development of BRONJ is related to an interaction of many different risk factors. In most cases BRONJ is located in the lower jaw.

As data show there is still need for action regarding prophylaxis, prevention and treatment of this disease pattern. Preferably a gentle and complete removal of the necrotic bone in association with conservative treatment will effect the best results.

Especially for patients treated with BP and a malignant disease it should be evaluated whether it can be useful to change to a drug associated with a lower risk for BRONJ. In addition it should be clarified whether it is reasonable to interrupt the BP medication in patients with an apparent BRONJ. Up to discussion is also how often BP really should be applied with regard to half life of this drug lasting for months and even years.

Interdisciplinary communication should aim at advancing and developing a corporate, long- term and well coordinated care of the affected patients. All fields should conduct causal research in matters of BRONJ because only an exact knowledge of this disease may lead to a successful and efficient therapy.

9. Patientendaten

Analyse des Patientengutes der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Plastische Operationen- des Helios Klinikum Erfurt vom November 2004 bis Dezember 2010

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Bisphosphonat	Dosierung	Präparate-wechsel vor Auftreten der BPONJ	Präparat 1	Dosierung	Dauer bis Auftreten erster Symptome der BPONJ	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis
1	B.B.	w	62	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	20 Monate	intravenös	4 wöchentlich	80 mg
2	K.D.	w	87	Alendronat	10 mg	nein	Fosamax	10 mg	23 Monate	oral	wöchentlich	920 mg
3	G.H.	m	63	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	22 Monate	intravenös	4 wöchentlich	88 mg
4	I.M.	w	67	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	unbekannt	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
5	R.P.	m	72	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	20 Monate	intravenös	4 wöchentlich	80 mg
6	M.P.	w	56	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	30 Monate	intravenös	4 wöchentlich	120 mg
7	C.P.	w	70	Alendronat	70 mg	nein	Fosavance	70 mg	> 12 Monate	oral	wöchentlich	unbekannt
8	C.W.	w	76	Pamidronat	unbekannt	ja	Aredia	unbekannt	51 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
9	I.S.	w	60	Pamidronat	unbekannt	ja	Aredia	unbekannt	1 Monat	intravenös	einmalig	unbekannt
10	W.P.	m	67	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	46 Monate	intravenös	4 wöchentlich	184 mg
11	M.H.	m	65	Zoledronat	4 mg	ja	Zometa	4 mg	19 Monate	intravenös	4 wöchentlich	76 mg
12	M.E.	w	72	Pamidronat	60 mg	ja	Aredia	60 mg	53 Monate	intravenös	6 wöchentlich	2120 mg
13	G.K.	w	57	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	25 Monate	intravenös	4 wöchentlich	100 mg
14	M.A.	w	69	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	20 Monate	intravenös	4 wöchentlich	80 mg
15	R.K.	m	71	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	26 Monate	intravenös	4 wöchentlich	104 mg
16	R.H.	w	67	Ibandronat	6 mg	nein	Bondronat	6 mg	7 Monate	intravenös	4 wöchentlich	42 mg
17	D.B.	m	75	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	36 Monate	intravenös	12 wöchentlich	48 mg
18	S.P.	w	36	Pamidronat	4 mg	ja	Aredia	unbekannt	27 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
19	G.G.	w	73	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	10 Monate	intravenös	4 wöchentlich	40 mg
20	B.P.	w	76	Ibandronat	6 mg	ja	Bondronat	6 mg	> 12 Monate	intravenös	6 wöchentlich	unbekannt

Nr.	Präparat 2	Dosierung	Dauer bis Auftreten erster Symptome der BPONJ	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis	Präparat 3	Dosierung	Dauer	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis
1						0 mg						0 mg
2						0 mg						0 mg
3						0 mg						0 mg
4						0 mg						0 mg
5						0 mg						0 mg
6						0 mg						0 mg
7						0 mg						0 mg
8	Bondronat	unbekannt	5 Monate	intravenös	3 wöchentlich	unbekannt						0 mg
9	Bondronat	unbekannt	12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt	Zometa	4 mg	10 Monate	intravenös	4 wöchentlich	40 mg
10						0 mg						0 mg
11	Aredia	unbekannt	10 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt						0 mg
12	Zometa	4 mg	17 Monate	intravenös	4 wöchentlich	68 mg						0 mg
13						0 mg						0 mg
14						0 mg						0 mg
15						0 mg						0 mg
16						0 mg						0 mg
17						0 mg						0 mg
18	Bondronat	6 mg	13 Monate	intravenös	4 wöchentlich	78 mg	Zometa	4 mg	45 Monate	intravenös	4 wöchentlich	180 mg
19						0 mg						0 mg
20	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	6 wöchentlich	unbekannt						0 mg

Nr.	Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung	Zahnärztl. Eingriffe unter BP-Gabe vor Auftreten der BPONJ	wenn ja, im Areal d. BPONJ	Lokalisation der BPONJ	Prothese o. künstl. Zahnersatz	wenn ja, im Areal der BPONJ	Zahnerkrankungen vor Diagnosestellung	Behandlungsart	Behandlungszeitraum bei Erstdiagnose
1	1 Monat	ja	ja	Mandibula links	nein		ja	operativ	> 12 Monate
2	2 Monate	nein		Mandibula links	ja	ja	nein	operativ	7 Monate
3	4 Monate	ja	ja	Maxilla links	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	1 Monat
4	unbekannt	nein		Mandibula beidseitig	ja	ja	unbekannt	operativ	1 Monat
5	sofort	nein		Mandibula beidseitig	ja	ja	nein	operativ	1 Monat
6	3 Monate	ja	ja	Maxilla rechts	ja	ja	ja	nicht möglich	keine
7	2 Jahre	ja	ja	Mandibula rechts	ja	ja	ja	operativ	> 12 Monate
8	9 Monate	ja	ja	Maxilla rechts	ja	ja	ja	operativ	1 Monat
9	2 Monate	ja	ja	Mandibula links	ja	ja	nein	operativ	> 12 Monate
10	4 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	1 Monat
11	1 Monat	ja	ja	Mandibula rechts	ja	nein	ja	operativ	2 Monate
12	19 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	ja	ja	ja	operativ	7 Monate
13	2 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	ja	ja	ja	operativ	1 Monat
14	5 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	nein	nein	ja	operativ	1 Monat
15	3 Monate	ja	nein	Mandibula beidseitig	ja	ja	ja	operativ	1 Monat
16	sofort	nein	nein	Mandibula links	ja	ja	nein	operativ	12 Monate
17	sofort	ja	ja	Mandibula rechts	ja	nein	ja	operativ	2 Monate
18	18 Monate	ja	ja	Mandibula links	nein	nein	ja	operativ	1 Monat
19	10 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	3 Monate
20	6 Monate	ja	ja	Maxilla links	ja	ja	ja	operativ	3 Monate

Nr.	Schweregrad-einteilung	Hauptsymptome bei Erstanamnese	histologisch gesicherte BPONJ	Grunderkrankung	Radiatio	Chemo-therapie	Kortikoid-therapie	Radiatio im Kopf-Hals-Bereich
1	II	exponierter Knochen, Exsudation,	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
2	II	Schmerz, Schwellung	ja	chronische rheumatoide Arthritis	nein	nein	ja	nein
3	II	exponierter Knochen, Schmerz, Rötung	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
4	II	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
5	II	exponierter Knochen, Schmerz, Rötung, Fistel	ja	Neurosarkom der linken Hüfte	ja	ja	ja	nein
6	II	exponierter Knochen, Exsudation	nein	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
7	II	exponierter Knochen, Fistel	ja	Osteoporose	ja	ja	ja	nein
8	II	exponierter Knochen, Schmerz, Exsudation, Zahnlockerung	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	nein	nein	nein	nein
9	II	exponierter Knochen, Schmerz, Schwellung, Rötung	ja	Plasmozytom	nein	ja	ja	nein
10	II	exponierter Knochen, Schmerz, Exsudation	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	nein	nein	nein	nein
11	II	exponierter Knochen, Schwellung	ja	ossär metastasiertes Bronchialkarzinom	nein	ja	ja	nein
12	II	exponierter Knochen, Schmerz, Schwellung	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	nein	nein	nein	nein
13	II	Schmerz, Exsudation	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	nein	nein	nein
14	II	exponierter Knochen, Schmerz	ja	Plasmozytom	nein	ja	ja	nein
15	III	exponierter Knochen	ja	Plasmozytom	nein	ja	ja	nein
16	III	Schmerz, Exsudation, Schwellung, Abszess	ja	ossär metastasiertes Nierenzellkarzinom	ja	nein	ja	nein
17	II	Schwellung	ja	Plasmozytom	nein	nein	nein	nein
18	II	exponierter Knochen, Schmerz, Exsudation, Schwellung, Kieferklemme	ja	ossär metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	ja	ja	ja	nein
19	I	exponierter Knochen, Zahnlockerung	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
20	I	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Ovarialkarzinom, Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein

Nr.	Nebenerkrankungen	Komedikation
1	keine dokumentiert	Femara
2	chron. Rheum. Arthritis, art. Hypertonie, Herzinsuff., chron. Niereninsuff.	Prednisolon, Mobec, Moxomidin, Carmen, Calcimagon, MTX, Folsäure
3	keine dokumentiert	Multosin, Ibuprofen, Ranitidin, MST, Sevredol
4	Osteochondrose, Spondylose, art. Hypertonie, Plexus Brachialis Parese	Amitryptilin, Durogesic, Actiq, Aromasin
5	Angina pectoris, Hüft-TEP rechts, rezidiv. Falx Meningeom	Indomet, Durogesic, Torem, Pantozol, Obsidan, Allopurinol, Kalzium
6	Lebererkrankung	Myocet, Zofran, Dexametason, Tavegil, Aromasin
7	Coxarthrose bds., pAVK, Osteoporose, Polyarthritis, abs. Arrhythmie, Hyperthyreose, Glaukom bds	Arava, Decortin, Pentalong, Blopress, Norvasc, Pantozol, Plavix, Trusopt, Lumigan, Furosemid, Concor
8	keine dokumentiert	Femara
9	art. Hypertonie, chron. Niereninsuffizienz	Beloc zok comp.
10	art. Hypertonie, chron. Schmerzsyndrom, Z. n. Magendurchbruch	Ramipril, Nifedipin, Ibuprofen, Tavor Tabs, Fentanyl Pflaster
11	Gonarthrose, art. Hypertonie	Nebilet
12	Diab. mell. Typ II, Hypothyreose, art. Hypertonie, pAVK	Corifeo, Atacand, Berlinsulin, Carvedilol, Arimidex, ASS
13	Reizdarm	Arimidex, Buscopan, Selenase, Cerucal
14	Diab. mell. Typ II, Niereninsuff. III, rheumat. Arthritis, art. Hypertonie	Acercomb, Norvasc, Humaninsulin, Oxygesic, Voltaren, Nexium
15	keine dokumentiert	Durogesic, Vomex, Furosemid, Glycerol supp., Urbason
16	degen. Sponylolithese, art. Hypertonie, Pannikulitis bei V.a. Kollagenose	Oxygesic, Novalgin, Movicol, Pantozol, Xipamid, Espumisan, Voltaren, Dexamethason, Lyrica, Amineurin, Moxy
17	Hepatosplenomegalie, Osteoporose, Fkt.XII Mangel, Harnstauungsniere, Z. n. Thrombose	Fragmin, Hydrea, Sympal
18	Ulcus duodeni	L-Thyroxin
19	art. Hypertonus, Pleurakarzinose mit Pleuraerguß	Spirocomp, Bisoprolol, Navelbine
20	Diab. mell. Typ II, Hypercholesterinämie	Maninil, Sortis, Belok Zok, Allopurinol, Femara

Nr.	Nikotinabusus	Alkoholabusus	bildgebender Nachweis der BPONJ bei Erstvorstellung	Bildgebendes Symptom	Vorstellung zur Rezidivbehandlung	Kieferzustand nach letzter Vorstellung	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung
1	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	unbekannt	unbekannt verzogen	unbekannt verzogen
2	nein	nein	Computertomographie	Verschattung	ja	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	unbekannt nicht erschienen
3	unbekannt	unbekannt	Computertomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	verstorben	verstorben
4	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	unbekannt	unbekannt verzogen	unbekannt verzogen
5	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	wahrgenommen, ohne Befund
6	unbekannt	unbekannt	Computertomogramm	Verschattung	nein	unbekannt	verstorben	verstorben
7	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	unbekannt nicht erschienen
8	nein	nein	Computertomographie	persistierende Alveole	nein	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	wahrgenommen, ohne Befund
9	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	verstorben
10	unbekannt	unbekannt	Computertomographie	unauffällig	nein	wiederhergestellt	verstorben	verstorben
11	ja	ja	Orthopantomogramm	persistierende Alveole	nein	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	verstorben
12	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	wahrgenommen, Rezidiv	unbekannt nicht erschienen
13	ja	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	verstorben
14	unbekannt	unbekannt	Keine	keine	nein	wiederhergestellt	verstorben	verstorben
15	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	verstorben	verstorben
16	nein	nein	Computertomographie	Verschattung	ja	unbekannt	wahrgenommen, ohne Befund	unbekannt nicht erschienen
17	nein	ja	Computertomographie	Verschattung	nein	wiederhergestellt	wahrgenommen, ohne Befund	verstorben
18	ja	nein	Orthopantomogramm	Osteolyse	ja	wiederhergestellt	wahrgenommen, Rezidiv	unbekannt nicht erschienen
19	unbekannt	unbekannt	Computertomographie	Osteolyse	nein	unbekannt	verstorben	verstorben
20	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	unbekannt nicht erschienen	wahrgenommen, ohne Befund

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Bisphosphonat	Dosierung	Präparate- wechsel vor Aufreten der BPONJ	Präparat 1	Dosierung	Dauer bis Auftreten erster Symptome der BPONJ	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis
21	N.G.	m	67	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	unbekannt	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
22	U.W.	w	66	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	49 Monate	intravenös	4 wöchentlich	196 mg
23	H.W.	w	54	Pamidronat	3 mg	nein	Pamidronat	3 mg	30 Monate	intravenös	4 wöchentlich	90 mg
24	M.W.	w	56	Pamidronat	60 mg	nein	Aredia	60 mg	> 12 Monate	intravenös	3 wöchentlich	unbekannt
25	R.B.	w	68	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	9 Monate	intravenös	unbekannt	unbekannt
26	B.S.	w	57	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	57 Monate	intravenös	4 wöchentlich	228 mg
27	E.S.	w	69	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
28	C.T.	w	72	Pamidronat	90 mg	nein	Aredia	90 mg	15 Monate	intravenös	3 wöchentlich	1800 mg
29	E.B.	w	68	Pamidronat	90 mg	nein	Pamidronat	90 mg	unbekannt	intravenös	unbekannt	unbekannt
30	U.G.	w	50	Alendronat	70 mg	nein	Fosavance	70 mg	> 12 Monate	oral	unbekannt	unbekannt
31	W.B.	m	79	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	34 Monate	intravenös	unbekannt	unbekannt
32	E.B.	w	67	Pamidronat	3 mg	nein	Pamidronat	3 mg	< 12 Monate	intravenös	unbekannt	unbekannt
33	E.U.	w	78	Zoledronat	4 mg	ja	Zometa	4 mg	47 Monate	intravenös	6 wöchentlich	124 mg
34	S.B.	w	62	Zoledronat	4 mg	ja	Zometa	4 mg	unbekannt	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
35	I.V.	w	73	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
36	I.K.	w	62	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	25 Monate	intravenös	4 wöchentlich	100 mg
37	V.S.	w	48	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	20 Monate	intravenös	12 wöchentlich	32 mg
38	W.S.	m	61	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	75 Monate	intravenös	4 wöchentlich	300 mg
39	R.F.	w	69	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	3 wöchentlich	unbekannt

Nr.	Präparat 2	Dosierung	Dauer bis Auftreten erster Symptome der BPONJ	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis	Präparat 3	Dosierung	Dauer	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis
21						0 mg						0 mg
22						0 mg						0 mg
23						0 mg						0 mg
24						0 mg						0 mg
25						0 mg						0 mg
26						0 mg						0 mg
27						0 mg						0 mg
28						0 mg						0 mg
29						0 mg						0 mg
30						0 mg						0 mg
31						0 mg						0 mg
32						0 mg						0 mg
33	Bondronat	unbekannt	10 Monate	intravenös	8 wöchentlich	unbekannt						0 mg
34	Pamidronat	90 mg	unbekannt	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt						0 mg
35						0 mg						0 mg
36						0 mg						0 mg
37						0 mg						0 mg
38						0 mg						0 mg
39						0 mg						0 mg

Nr.	Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung	Zahnärztl. Eingriffe unter BP-Gabe vor Auftreten der BPONJ	wenn ja, im Areal d. BPONJ	Lokalisation der BPONJ	Prothese o. künstl. Zahnersatz	wenn ja, im Areal der BPONJ	Zahnerkrankungen vor Diagnosestellung	Behandlungsart	Behandlungszeitraum bei Erstdiagnose
21	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Mandibula beidseitig	ja	ja	unbekannt	nicht möglich	keine
22	4 Monate	ja	ja	Mandibula beidseitig	ja	nein	ja	operativ	4 Monate
23	1 Monat	nein		Maxilla links	unbekannt	unbekannt	nein	operativ	3 Monate
24	unbekannt <1 Jahr	ja	ja	Maxilla links	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	6 Monate
25	10 Monate	nein		Mandibula links	nein		nein	operativ	2 Monate
26	5 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	nein		ja	operativ	12 Monate
27	ca. 1 Jahr	ja	ja	Mandibula beidseitig	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	10 Monate
28	10 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	ja	ja	ja	operativ	4 Monate
29	1 Monat	nein		Mandibula beidseitig	nein		ja	operativ	1 Monat
30	sofort	nein		Mandibula rechts	ja	ja	ja	operativ	1 Monat
31	10 Monate	nein		Mandibula links	ja	ja	nein	operativ	1 Monat
32	unbekannt <1 Jahr	unbekannt	unbekannt	Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	unbekannt	operativ	1 Monat
33	1 Monat	unbekannt	unbekannt	Mandibula links	ja	nein	unbekannt	operativ	1 Monat
34	<6 Monate	ja	ja	Mandibula links	ja	ja	ja	operativ	5 Monate
35	sofort	ja	ja	Mandibula beidseitig	ja	ja	ja	operativ	8 Monate
36	3 Monate	ja	ja	Mandibula beidseitig	ja	ja	nein	operativ	1 Monat
37	3 Monate	ja	ja	Mandibula links	ja	ja	ja	operativ	3 Monate
38	1 Monat	nein		Maxilla rechts	nein		ja	operativ	1 Monat
39	3 Monate	nein		Mandibula links	ja	ja	nein	konservativ	1 Monat

Nr.	Schweregrad-einteilung	Hauptsymptom bei Erstanamnese	histologisch gesicherte BPONJ	Grunderkrankung	Radiatio	Chemotherapie	Kortikoidtherapie	Radiatio im Kopf-Hals-Bereich
21	I	exponierter Knochen	ja	metastasiertes Magenkarzinom	ja	ja	ja	nein
22	I	exponierter Knochen, Exsudation	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	nein	ja	ja	nein
23	II	Zahnlockerung, Exsudation, Schmerz, Vincent Syndrom	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
24	II	exponierter Knochen, Schmerz, Zahnlockerung	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
25	II	Schmerz, Schwellung, Rötung, Zahnlockerung	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
26	I	Schmerz, Schwellung	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	nein	nein	nein
27	I	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	nein	ja	ja	nein
28	I	exponierter Knochen, Schmerz	nein	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	nein	nein	nein
29	I	Schmerz, Vincent Syndrom, Foetor ex ore	nein	Spondylosis deformans	ja	ja	ja	nein
30	II	Schmerz	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	ja	nein	nein	nein
31	II	Schmerz, Schwellung, Fistel	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
32	II	Exsudation	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	nein	ja	ja	nein
33	II	Exsudation, Fistel	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	ja
34	II	exponierter Knochen	ja	Plasmozytom	nein	ja	ja	nein
35	I	exponierter Knochen, Zahnlockerung, Abszess, spontaner Zahnverlust	ja	Plasmozytom	nein	ja	ja	nein
36	II	Exsudation, Schmerz, Schwellung, Rötung, Fieber	ja	Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
37	II	exponierter Knochen, Exsudation	ja	ossär metastasiertes Urothelkarzinom	nein	ja	ja	nein
38	II	Exsudation, Fistel, Zahnlockerung, Foetor ex ore	ja	ossär metastasiertes Urothelkarzinom	nein	ja	ja	nein
39	0	Schmerz	nein	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	Ja	nein

Nr.	Nebenerkrankungen	Komedikation
21	COPD, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, art. Hypertonie, vask. Myelopathie, Kardiomyopathie, Emphysem, Spinalkanalstenose	Xanef, Aquaphor, Corangin, Simvahexal, Casodex, Tavor, Tilidin, ASS
22	Epilepsie, art. Hypertonie	Carbamazepin, Etil-CT, Vit.B12
23	keine dokumentiert	Celebrex, Prednisolon, Ramipril, Toragama, Pantozol, Femara, Palladon, Lyrica, Navelbine
24	Z. n. Bandscheibenop.	Femara, Durogesic, Docetaxel
25	art. Hypertonus	Thyronajod, Obsidan, Triampur, Accupro, Pravastatin, Herceptin
26	keine dokumentiert	Aromasin
27	Hypothyreose	Femara, L-Thyroxin
28	art. Hypertonus, Diab. mell. Typ II, LWS-Versteifung	Metoprolol, Enahexal, Inegy, Doxepin, Femara, Magna
29	art. Hypertonus, chron. Schmerzsyndrom, Z. n. Lungenembolie, Z. n. Nierenteilresektion	Pantozol, Novalgin, Durogesic, Bifiteral, Falithrom, Aromasin
30	Spondylosis deformans, Gonarthrose	Dekristol, Calcium, Mukofalk, Loperamid
31	art. Hypertonus, Diab. mell. Typ II, Hyperlipidämie, Niereninsuff., Z. n. Schultertumorop.	Benalapril, Ranitidin, Falicard, Spasmex, Tramsolusin, Cyproteron, Metamizol
32	art. Hypertonie, Diab. mell. Typ II, Z. n. mehrfach Lungenembolie	ASS, Dexamethason, Furosemid, Valpro beta
33	keine dokumentiert	Diovan, Ferro sanol, Amlodipin, Timonil, Bisoprolol comp., Valoron, Tamoxifen, Nexium
34	chronisches Schmerzsyndrom	MST, Berlosin, Mirtazapin
35	art. Hypertonus, Diab. mell. Typ II	Beofenac
36	Diab. mell. Typ II, chron. Niereninsuff.	Belok Zok, Moxonidin, Captopril, Pantoprazol, Durogesic, Actrapid, Humaninsulin
37	Struma nodosa, art. Hypertonie, Herzrhythmusstörung	Selenase, Ramipril, Jodthyrox
38	Niereninsuff., Harnleiterstenose, Diab. mell. Typ II, art. Hypertonie, Hyperlipidämie, 3-Gefäß KHK, Gonarthrose	Godamed, Iscover, Atenolol, CoDiovan, Diclofenac, BicaNorm, Allopurinol, Selenase, Doxazosil, Carmen, Ezetrol, Fenofibrat, Pentalong
39	keine dokumentiert	keine dokumentiert

Nr.	Nikotinabusus	Alkoholabusus	bildgebender Nachweis der BPONJ bei Erstvorstellung	Bildgebendes Symptom	Vorstellung zur Rezidivbehandlung	Kieferzustand nach letzter Vorstellung	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung
21	nein	nein	Keine Bildgebung	keine	nein	wiederhergestellt	unbekannt nicht erschienen	wahrgenommen, ohne Befund
22	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	unbekannt	verstorben	verstorben
23	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
24	unbekannt	unbekannt	Computertomographie	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt verzogen
25	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
26	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	verstorben
27	ja	nein	Orthopantomogramm	Osteolyse	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
28	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Osteolyse	nein	unbekannt	noch nicht bekannt	unbekannt verzogen
29	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
30	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Osteolyse	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	verstorben
31	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
32	nein	nein	Computertomogramm	unauffällig	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
33	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt verzogen
34	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	persistierende Alveole	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt verzogen
35	ja	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
36	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	verstorben
37	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
38	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
39	nein	ja	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Bisphosphonat	Dosierung	Präparate- wechsel vor Aufreten der BPONJ	Präparat 1	Dosierung	Dauer bis Auftreten erster Symptome der BPONJ	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis
40	B.H.	w	68	Zoledronat	4 mg	ja	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
41	U.M.	w	58	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
42	K.A.	w	48	Risedronat	unbekannt	ja	Actonel	unbekannt	> 12 Monate	oral	täglich	unbekannt
43	I.H.	w	76	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	unbekannt	unbekannt
44	U.B.	w	39	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
45	H.V.	m	69	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	unbekannt	unbekannt
46	W.B.	m	68	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich, 8 wöchentlich	unbekannt
47	W.S.	m	55	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	11 Monate	intravenös	4 wöchentlich	44 mg
48	B.S.	m	58	Pamidronat	unbekannt	nein	Aredia	unbekannt	> 12 Monate	intravenös	wöchentlich	unbekannt
49	K.W.	m	69	Zoledronat	unbekannt	nein	Zometa	unbekannt	unbekannt	intravenös	unbekannt	unbekannt
50	P.S.	w	51	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	3 wöchentlich	unbekannt
51	M.K.	m	58	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
52	K.K.	m	73	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	unbekannt	unbekannt
53	A.G.	w	81	Alendronat	unbekannt	nein	Alendronat	unbekannt	unbekannt	oral	unbekannt	unbekannt
54	K.P.	w	42	Risedronat	5 mg	ja	Actonel	5 mg	> 12 Monate	oral	wöchentlich	unbekannt
55	F.S.	m	75	Zoledronat	unbekannt	nein	Zometa	unbekannt	unbekannt	intravenös	unbekannt	unbekannt
56	U.C.	w	45	Pamidronat	90 mg	nein	Pamidronat	90 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
57	M.S.	w	81	Ibandronat	3 mg	nein	Bonviva	3 mg	> 12 Monate	intravenös	3 monatlich	unbekannt
58	H.S.	m	70	Pamidronat	90 mg	nein	Aredia	90 mg	> 12 Monate	intravenös	3 wöchentlich	unbekannt
59	R.R.	m	70	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	15 Monate	intravenös	4 wöchentlich	60 mg
60	P.S.	m	67	Zoledronat	4 mg	ja	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
61	E.O.	w	55	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt
62	G.K.	m	60	Zoledronat	4 mg	nein	Zometa	4 mg	> 12 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt

Nr.	Präparat 2	Dosierung	Dauer bis Auftreten erster Symptome der BPONJ	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis	Präparat 3	Dosierung	Dauer	Gabe	Häufigkeit	Gesamtdosis
40	Bondronat	unbekannt	2 Monate	intravenös	4 wöchentlich	unbekannt						0 mg
41						unbekannt						0 mg
42	Fosamax	unbekannt	> 12 Monate	oral	wöchentlich	unbekannt	Bonviva	150 mg	< 12 Monate	oral	4 wöchentlich	unbekannt
43						0 mg						0 mg
44		unbekannt				unbekannt						0 mg
45						0 mg						0 mg
46						0 mg						0 mg
47						0 mg						0 mg
48						0 mg						0 mg
49						0 mg						0 mg
50						0 mg						0 mg
51	Zometa	3 mg				unbekannt						0 mg
52						0 mg						0 mg
53						0 mg						0 mg
54	Aclasta	5 mg	> 12 Monate	intravenös	jährlich	unbekannt						0 mg
55						0 mg						0 mg
56						0 mg						0 mg
57												
58												
59												
60	Aredia	90 mg	unbekannt	intravenös	unbekannt	unbekannt						
61												
62												

Nr.	Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung	Zahnärztl. Eingriffe unter BP-Gabe vor Auftreten der BPONJ	wenn ja, im Areal d. BPONJ	Lokalisation der BPONJ	Prothese o. künstl. Zahnersatz	wenn ja, im Areal der BPONJ	Zahnerkrankungen vor Diagnosestellung	Behandlungsart	Behandlungszeitraum bei Erstdiagnose
40	1 Monat	ja	ja	Maxilla rechts	nein		ja	operativ	1 Monat
41	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Mandibula rechts	nein		unbekannt	nicht möglich	keine
42	2 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	nein		ja	operativ	10 Monate
43	unbekannt	ja	ja	Mandibula beidseitig	unbekannt	unbekannt	nein	nicht möglich	keine
44	2 Monate	ja	ja	Maxilla rechts, Mandibula links	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	3 Monate
45	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	unbekannt	operativ	3 Monate
46	1 Monat	ja	ja	Maxilla links	ja	ja	ja	operativ	5 Monate
47	sofort	nein		Mandibula links	ja	ja	ja	operativ	1 Monat
48	sofort	ja	ja	Maxilla beidseitig	ja	ja	ja	operativ	7 Monate
49	2 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	2 Monate
50	unbekannt >1 Jahr	ja	ja	Mandibula links	ja	nein	ja	operativ	9 Monate
51	unbekannt < 1 Jahr	ja	ja	Maxilla links, Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	> 12 Monate
52	unbekannt < 1 Jahr	unbekannt	unbekannt	Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	unbekannt	operativ	6 Monate
53	unbekannt	unbekannt	unbekannt	Maxilla rechts	unbekannt	unbekannt	nein	operativ	1 Monat
54	5 Monate	ja	ja	Mandibula links	ja	ja	ja	operativ	3 Monate
55	5 Monate	ja	ja	Mandibula links	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	2 Monate
56	sofort	ja	ja	Mandibula rechts	unbekannt	unbekannt	ja	operativ	7 Monate
57	2 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	ja	ja	ja	operativ	1 Monate
58	4 Monate	nein		Mandibula rechts	ja	ja	nein	operativ	3 Monate
59	sofort	ja	ja	Maxilla links	ja	ja	ja	operativ	5 Monate
60	1 Monat	ja	ja	Mandibula links	nein		ja	operativ	7 Monate
61	5 Monate	ja	ja	Mandibula rechts	nein		ja	operativ	1 Monate
62	sofort	ja	ja	Maxilla links, Mandibula links	nein		ja	operativ	4 Monate

Nr.	Nebenerkrankungen	Comedikation
40	Hüft-TEP, art. Hypertonie	Movicol, Bisohehexal, Lyrica, Doxepin, Spisocomp, Palladon, Dexamethason, Femara, Arcoxia, Pantozol
41	keine dokumentiert	keine dokumentiert
42	Z. n. Strumektomie	Presomen, L-Thyrox, Citalopram
43	keine dokumentiert	keine dokumentiert
44	art. Hypertonie, Adipositas	Tramadol, Clomipramin
45	Herzrhythmusstörung, Z. n. Myokardinfarkt, Angina pectoris, Diab. mell. Typ II, Leberzirrhose	Digitoxin, Omebeta, Lisinopril, Obsidan, ASS, Spironolacton, Simvastatin, Moxodura, Amlodipin, Metformin, Bicalutin, Actrapid, Protaphane
46	art. Hypertonie, Z. n. Myokardinfarkt, Z. n. 3-fach ByPass	ASS, Lisinopril, Metoprolol, Simvastatin
47	keine dokumentiert	keine dokumentiert
48	art. Hypertonie, Diab. mell. Typ II, COPD, chron. Gastritis, rezidiv. Sinusitis, Z. n. Typanoplastik	keine dokumentiert
49	keine dokumentiert	keine dokumentiert
50	art. Hypertonie, Z. n. Apoplex, Z. n. Siebbeinosteom	Clopidogrel, Femara, Simvastatin, Ramipril, Metoprolol
51	art. Hypertonie, Herzinsuff.	Torem, Diovan, Carvedilol, ASS, ACC, Thomapyrin, Sutent
52	art. Hypertonie, Diab. mell. Typ II	Metformin, Ramplus, Glibenclamid, Amlodipin, Simvastatin, Allopurinol, Docetaxel, Dexamethason
53	COPD, art. Hypertonie, chron. Vorhofflimmern, Pacemaker	ASS
54	art. Hypertonie	Provas comb., Bisoprolol, Urbason, Arava, Voltaren, Pantozol
55	Z. n. mehrfach Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, Herzinsuffizienz, Angina pectoris, mehrfach Bypass	ASS
56	Hypothyreose, Angina pectoris, Herzrhythmusstörung	L-Thyroxin, Lyrica, Cymbalta, Tamoxifen, Bisoprolol, Fentanyl
57	art. Hypertonie, Angina pectoris, Hypothyreose	Durogesic, Tamoxifen
58	keine dokumentiert	Voltaren
59	art. Hypertonie	Ramipril,
60	art. Hypertonie, Diab. mell. Typ II	Provas comb.,
61	Diab. mell. Typ II, rheumatoide Arthritis	Bisoprolol, Tamoxifen, Pantozol, Herceptin
62	art. Hypertonie, Z. n. Bandscheibenprolaps	keine dokumentiert

Nr.	Schweregrad-einteilung	Hauptsymptom bei Erstanamnese	histologisch gesicherte BPNJ	Grunderkrankung	Radiatio	Chemo-therapie	Kortikoid-therapie	Radiatio im Kopf-Hals-Bereich
40	I	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	nein	ja	ja	nein
41	II	exponierter Knochen, Fistel	nein	ossär metastasiertes Mammakarzinom	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
42	II	Exsudation, Schwellung, Fistel	ja	Osteoporose	nein	nein	nein	nein
43	II	exponierter Knochen	nein	Nierenzellkarzinom	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
44	I	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	nein	nein	nein	nein
45	II	exponierter Knochen, Schwellung, Rötung, Foetor ex ore	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	ja	ja	ja	nein
46	II	exponierter Knochen, Schmerz	ja	Plasmozytom	nein	nein	nein	nein
47	II	Schmerz	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	nein	ja	ja	nein
48	II	exponierter Knochen, Schmerz, Schwellung, Fistel	ja	Plasmozytom	ja	ja	ja	ja
49	I	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
50	I	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
51	II	exponierter Knochen, Zahnfleischschwund	ja	metastasiertes Nierenzellkarzinom	ja	ja	ja	nein
52	I	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	nein	ja	ja	nein
53	II	exponierter Knochen	ja	Osteoporose	nein	nein	nein	nein
54	II	exponierter Knochen, Schmerz, Schwellung, Vincent Syndrom	ja	chronische rheumatoide Polyarthritis	nein	nein	ja	nein
55	II	Abszess	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	nein	nein	nein	unbekannt
56	II	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
57	I	Schmerz, Schwellung	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
58	I	exponierter Knochen, Schmerz	ja	Osteoporose	nein	nein	nein	nein
59	II	exponierter Knochen	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	ja	ja	ja	nein
60	II	exponierter Knochen, Schmerz, Exsudation	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	ja	ja	ja	nein
61	I	Schmerz, Schwellung, Exsudation	ja	ossär metastasiertes Mammakarzinom	ja	ja	ja	nein
62	I	exponierter Knochen, Schmerz	ja	ossär metastasiertes Prostatakarzinom	ja	ja	ja	nein

Nr.	Nikotin-abusus	Alkoholabusus	bildgebender Nachweis der BPNJ bei Erstvorstellung	Bildgebendes Symptom	Vorstellung zur Rezidiv-behandlung	Kieferzustand nach letzter Vorstellung	1. Nachuntersuchung	2. Nachuntersuchung
40	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	verstorben
41	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	unbekannt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
42	ja	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
43	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	unbekannt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
44	ja	unbekannt	Computertomographie	Verschattung	nein	unbekannt	noch nicht bekannt	verstorben
45	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	verstorben
46	nein	ja	Orthopantomogramm	persistierende Alveole	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
47	ja	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, Rezidiv
48	ja	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
49	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	persistierende Alveole	ja	unbekannt	noch nicht bekannt	verstorben
50	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	persistierende Alveole	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt verzogen
51	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, Rezidiv
52	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, ohne Befund
53	ja	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
54	ja	nein	Orthopantomogramm	persistierende Alveole	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	wahrgenommen, Rezidiv
55	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
56	unbekannt	unbekannt	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	unbekannt nicht erschienen
57	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	noch nicht bekannt
58	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	noch nicht bekannt
59	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	noch nicht bekannt
60	ja	ja	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	noch nicht bekannt
61	nein	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	ja	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	noch nicht bekannt
62	ja	nein	Orthopantomogramm	Verschattung	nein	wiederhergestellt	noch nicht bekannt	noch nicht bekannt

10 Literaturverzeichnis

1. Abu-Id MH; Biphosphonatassoziierte Osteonekrosen der Kiefer: eine klinische und histologische Studie [Dissertation] 2007; Kiel: Christian-Albrechts Universität
2. Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T; Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers; Mund Kiefer Gesichtschir 2006; 10: 73-81.
3. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T; "Bis-phossy jaws"-High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw"; J Craniomaxillofac Surg 2008; 36 (2): 95-103
4. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Ianetti G; Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw necrosis; J Craniofac Surg 2007; 18: 1071- 1075
5. Aguiar BD, Bohn SU, Cabrera SMA, Aguiar M; Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis; Ann Oncol 2007; 18: 556-560
6. Allegra A, Oteri G, Nastro E, Alonci A, Bellomo G, Del Fabro V, Quartarone E, Alati C, De Ponte FS, Cicciu D, Musolino C; Evaluation of circulating endothelial progenitor cells in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; Hematol Oncol 2007; 25 (4): 164-169
7. Allen MR, Burr DB; The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data; J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 61-70
8. Al-Nawas B, Kämmerer PW; Dentale Implantate bei Patienten mit Bisphosphonat Anamnese; ZZI 2010; 26 (1): 24-26

9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; „UAW-News“-International- Osteonekrosen des Kiefers unter Bisphosphonaten; Dtsch Arztebl 2004; 101 (31-32): 1843-1843
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; „Aus der UAW Datenbank“- Psychiatrische UAW unter Bisphosphonat-Therapie: Verwirrtheit nach Einnahme von Alendronsäure (Fosamax); Dtsch Arztebl 2005; 102 (50): 2506-2506
11. Arzneimittelschnellinformation; Bisphosphonate und Knochennekrosen; Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2005; 48: 506-507
12. Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano JP, Oudard S; Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile; Ann Oncol 2009; 20 (3): 600-601
13. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T; Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: Clinical features and risk factors; J Clin Oncol 2006; 24 (6): 945-952
14. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C; Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates; Oral Oncol 2008; 44 (11): 1088-1089
15. Bagan JV, Jiménez Y, Hernandez S, Murillo J, Diaz JM, Poveda R, Carbonell E, Sanchis JM, Gavalda C, Scully C; Osteonecrosis of the jaws by intravenous bisphosphonates and osteoradionecrosis: a comparative study; Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009; 14 (12): 616-619

16. Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM; Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases; *Oral Oncol* 2006; 42: 327-329
17. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA ; Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors ; *J Clin Oncol* 2005; 23 (34): 8580-8587
18. Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Descroix V, Goudot P, Ruhin B; Jaw osteonecrosis induced by oral biphosphonates: 12 cases ; *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2010, 111 (4): 196-202
19. Bartl R; Osteoporose lokal betrachtet in: Osteoporose; Hrsg. Bartl R; Vierte Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag 2011, 258-284
20. Bartl R; Bisphosphonate in: Bisphosphonat Manual; Hrsg. Bartl R, Tresckow E, Bartl C; Berlin Heidelberg: Springer Verlag 2006, 41-94
21. Berenson JR, Yellin O, Crowley J, Makary A, Gravenor DS, Yang HH, Upadhyaya GH, Flinn IW, Staszewski H, Tiffany NM, Sanani S, Farber CM, Morganstein N, Bolejack V, Nassir Y, Hilger JD, Sefaradi A, Shamouelian A, Swift RA; Prognostic factors and jaw and renal complications among multiple myeloma patients treated with zoledronic acid; *Am J Hematol* 2011; 86 (1): 25-30
22. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG; Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients; *Clin Radiol* 2008; 63 (1): 71-77

23. Bonomi M, Nortilli R, Molino A, Sava T, Santo A, Caldara A, Cetto GL; Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis; *Med Oncol* 2010; 27 (2): 224-229
24. 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: 857-869
25. Bornstein MM, Oberli K, Stauffer E, Buser D; Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Maxilla; *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006; 116: 1035-1042
26. Brown ML, O'Connor MK, Hung JC, Hayostek RJ; Technical aspects of bone scintigraphy; *Radiol Clin North Am* 1993; 31 (4): 721-730
27. Brunski JB; In vivo bone response to biochemical loading at the bone/dental-implant interface; *Adv Dent Res* 1999; 13: 99-119
28. Cafro AM, Barbarano L, Nosari AM, D'Avanzo G, Nichelatti M, Bibas M, Gaglioti D, Taroni A, Riva F, Morra E, Andriani A; Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Definition and management of the risk related to zoledronic acid; *Clin Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 111-116
29. Calvo-Villas JM, Tapia Torres M, Govantes Rodriguez J, Carreter de Granda E, Sicilia Guillen F; Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma during and after treatment with zoledronic acid; *Med Clin* 2006; 127 (15): 576-579
30. Capalbo S, Delia M, Diomede D; Jaw osteonecrosis associated with use of bisphosphonates and chemotherapy: paradoxical complication of treatment of bone lesions in multiple myeloma patients; *Int J Hematol* 2006; 85: 439-442.

31. Carlson ER, Basile JD; The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws; *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 85-95
32. Carter GD, Goss AN; Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws; *Aust Dent J* 2003; 48: 268-268
33. Carter G, Goss AN, Doeckel C; Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association; *Med J Aust* 2005; 182 (8): 413-415
34. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI; Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes; *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 23-30
35. Chaturvedi P, Pai PS, Chaukar DA, Gupta S, D'Cruz AK; Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw masquerading as tumor: a word of caution for oral surgeons and oncologists; *Europ J Surg Oncol* 2010; 36 (6): 541-545
36. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R; Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws; *Dentomaxillofac Rad* 2006; 35: 236-243
37. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Achalos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV; Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone; *Oncol* 2009; 76: 209-211
38. Coleman RE; Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity; *Clin Cancer Res* 2006; 12 (20): 6243-6246
39. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M; A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma; *Leuk* 2007; 21 (7): 1545-1548

40. Cossío PI, Macián AC, Ceballos JLP, Nicas JP, Gutiérrez, Pérez JL; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma; *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13 (1): 52-57
41. Crawford BS, Mc Nulty RM, Kraut EH, Turowski RC; Extended use of intravenous bisphosphonate therapy for the prevention of skeletal complications in patients with cancer; *Canc Investig* 2009; 27: 984-988
42. Dannemann C, Zwahlen R, Grätz KW; Clinical experiences with bisphosphonate induced osteochemonecrosis of the jaws; *Swiss Med Wkly* 2006; 136 (31-32): 504-509
43. Diel I; Anwendung von Bisphosphonaten bei Patienten mit Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom; Hrsg. Deutsche Krebsgesellschaft e. V; Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008; München Wien New York: Zuckerschwerdt Verlag, 371-375
44. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA; Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen; *J Oncol* 2005; 5: 6-11
45. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, Gollan C, Bastert G, Sohn C, Schuetz F; Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up; *Ann Oncol* 2008; 19 (12): 2007-2011
46. Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G; Bisphosphonates and the prevention of metastasis: first evidences from preclinical and clinical studies; *Cancer* 2000; 88: 3080-3088
47. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G; Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment; *New Engl J Med* 1998; 339 (6): 357-363

48. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D; Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases; *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 588-593
49. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A; Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid; *Haematol* 2006; 91 (7): 968-971
50. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A; Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid; *Ann Oncol* 2009; 20: 117-120
51. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP; Bone turnover in elderly canine mandible and tibia; *J Dent Res* 1997; 76: 336-336
52. Donoghue M; Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw; *Med J Aust* 2005; 183 (3): 163-164
53. Durie BG, Katz M, Crowley J; Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates; *New Engl J Med* 2005; 353 (1): 99-102
54. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Bilkenroth U; Ossäre Nekrosen im MKG-Bereich durch Bisphosphonate; *J DGPW* 2005; 32: 97-97
55. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, Marx R, Ruggiero S, Dimopoulos M, Raisch DW, Singhal S, Carson K, Obadina E, Trifilio S, West D, Mehta J, Bennett CL; Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw; *Lancet Oncol* 2008; 9 (12): 1166-1172

56. 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: 393-398
57. English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, Price DK, Figg WD; A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer; *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 579-583
58. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M; Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110 (5): 593-596
59. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, Riedel ER, Carlson DL, Schoder H, Farooki A, Fornier M, Halpern JL, Tunick SJ, Huryn JM; Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy; *Oncologist* 2008; 13: 911-920
60. Farrugia M, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R; Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates; *Laryngoscope* 2006; 116: 115-120
61. Favia G, Pilolli P, Maiorano E; Osteonecrosis of the jaw correlated to bisphosphonate therapy in non-oncologic patients: clinicopathological features of 24 patients; *J Rheumatol* 2009; 36 (12): 2780-2787
62. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N; Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series; *Am J Med* 2010; 123 (11): 1060-1064

63. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, Solomayer EF, Wallwiener D, Krimmel M; Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies; *Gynecol Oncol* 2009; 112: 605-609
64. Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M, Mundlos S, Seibel MJ, Fratzl P; Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie; *Dtsch Arztebl* 2006; 103 (46): A 3078-3080
65. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G; Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment; *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123-1128
66. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C; Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study; *Lancet* 2011; 377: 813-822
67. Fleisch H; Bisphosphonates: mechanisms of action; *Endocr Rev* 1989; 19 (1): 80-100
68. Fleisch H, Russell RG, Francis MD; Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo; *Science* 1969; 165 (899): 1262-1264
69. Fleisher KE, Welsh G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS; Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110: 509-516

70. Flockerzi V; Calciumstoffwechsel; Hrsg. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K; Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie 2009; Zehnte Aufl. München: Urban und Fischer, 734-734
71. Fugazotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A; Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices; J Periodontol 2007; 1664-1669
72. Garcia Saenz JA, Lopez Tarruella S, Garcia Paredes B, Rodriguez Lajusticia L, Villalobos L, Diaz Rubio E; Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid; Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12 (5): 351-356
73. Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM; Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention; Med J Aust 2005; 183(10): 549-550
74. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, Mylin A, Gluud C, Juliusson G, Gregersen H, Hjorth-Hansen H, Nesthus I, Dahl IM, Westin J, Nielsen JL, Knudsen LM, Ahlberg L, Hjorth M, Abildgaard N, Andersen NF, Linder O, Wisløff F; Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial; Lancet Oncol 2010; 11 (10): 973-982
75. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, Jakesz R, Seifert M, Hubalek M, Bjelic-Radisic V, Samonigg H, Tausch C, Eidtmann H, Steger G, Kwasny W, Dubsky P, Fridrik M, Fitzal F, Stierer M, Rucklinger E, Greil R, Marth C; Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer; New Engl J Med 2009; 360 (7): 679-691

76. Goranova-Marinova VS, Pechalova-Petrova PF, Goranov SG; Osteonecrosis of the jaw in patients on bisphosphonate treatment. Review of literature with contribution of a case of multiple myeloma; *Folia Med* 2009; 51 (4): 53-57
77. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Reckner CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF; Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial; *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 32-40
78. Green JR, Muller K, Jaeggi KA; Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound; *J Bone Miner Res* 1994; 9 (5): 745-751
79. Greenberg MS; Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98 (3): 259-260
80. Grötz KA, Al-Nawas B; Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ?; *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64 (10): 1571-1572
81. Grötz KA, Diel IJ; Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie; *Im Focus Onkologie* 2005; 3: 52-55
82. Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B; S3-Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen 2012; www.awmforg/leitlinien/detail/ll/007-091.html
83. Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF; Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years; *Oncologist* 2005; 10: 842-848
84. Haidar A, Jonler M, Folkmar TB, Lund L; Bisphosphonate (zoledronic acid)-induced osteonecrosis of the jaw; *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 442-444

85. Hallquist Viale P, Lin A; Exposed Bone in Oral Cavities; Clin J Oncol Nurs 2005; 9 (3): 355-357
86. Hansen T, Kirkpatrick CJ, Walter C, Kunkel M; Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis-a paradoxical observation?; Virchows Arch 2006; 449 (4): 448-454
87. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ; Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis; J Oral Pathol Med 2006; 35: 155-160
88. Häussler B, Gothe H, Mandiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D; Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland: Ergebnisse der BoneEVA- Studie; Dtsch Arztebl 2006; 103 (39): A 2452-2458
89. Heidenreich A; Stellenwert der Bisphosphonate in der Tumorthherapie: Effektivität und Nebenwirkungen; Forum DKG 2006; 13-15
90. Hellstein JW, Marek CL; Bis-phossy jaw, Phossy jaw, and the 21st century: Bisphosphonate-associated complications of the jaws; J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 1563-1565
91. 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

92. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H; Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma; *J Clin Oncol* 2011; 29 (9): 1125-1132
93. Hermes D, Trübger D; Spezifische Kiefernekrosen unter Bisphosphonattherapie; *Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt* 2009; 3: 70-74
94. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB, Schaefer PL, Alberts S, Liu H, Kahanic S, Mazurczak MA, Nikcevich DA, Loprinzi CL; Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after Tamoxifen-N03CC; *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 603-609
95. Hoefert S, Eufinger H; Mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich; *Zahnärztl Mittl* 2004; 19: 50-54
96. Hoefert S, Eufinger H; Kieferknochennekrosen als mögliche unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten; *Mund Kiefer Gesichtschir* 2005; 9: 233-238
97. Hoefert S, Eufinger H; Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69 (2): 362-380
98. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN; 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

99. Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G; Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany; *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17 (9): 896-903
100. Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi HS, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK; Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia; *Osteoporos Int* 2010; 21 (5): 847-53
101. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y; Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs; *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 1243-1249
102. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C, Amadori D; Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study; *Oncologist* 2008; 13: 330-336
103. Iimura Y, Kaneko H, Hasegawa N, Takahashi Y, Shoji Y, Kawabata M; A case of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in a patient with bone metastasis of breast cancer; *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37 (9): 1791-1793
104. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L; A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients; *Ann Oncol* 2007; 18 (12): 2015-2019
105. Jeffcoat MK; Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone; *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21: 349-353
106. Katz H; Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases; *J Endod* 2005; 31: 831-834

107. Kelleher FC, Mc Kenna M, Collins CD, Crown JP; A potential anatomic cause of mandibular osteonecrosis in patients receiving bisphosphonate treatment; *Mayo Clin Proc* 2007; 82 (1): 134-134
108. Kingsley LA, Fournier PG, Chirgwin JM, Guise TA; Molecular biology of bone metastasis; *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2609-2617
109. Krimmel M, Ferring I, Hoffmann J, Gülicher D, Reinert S; Klinischer Verlauf und Strategien in der Behandlung der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose der Kiefer; *Dtsch Zahnärztl Z/ Sonderheft* 2005; 333: 93-93
110. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S; Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial; *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-3321
111. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A; Clinical investigation of c-terminal cross- linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws; *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1167-1173
112. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, Patrikidou A, Triaridis S; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case- control study of risk factors in breast cancer patients; *J Clin Oncol* 2008; 26: 4634-4638
113. La Verde N, Bareggi C, Garassino M, Borgonovo K, Sburlati P, Pedretti D, Bianchi C, Perrone S, Mihali D, Cobelli S, Mantica C, Rizzo A, Farina G; Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution; *Support Care Cancer* 2008; 16: 1311- 1315

114. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, Yahalom R, Taicher S, Yarom N; Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates; *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (9): 2241-2247
115. 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: 850-855
116. Lin JH; Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties; *Bone* 1996; 18 (2): 75-85
117. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, Mc Closkey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS; Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure; *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 243-253
118. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O; Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity; *Am J Med* 2004; 117: 440-441
119. Maerevoet M, Martin C, Duck L; Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates; *N Engl J Med* 2005, 353: 99-102
120. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos L, Antoniadis K, Delaroudis S; Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals; *Am J Otolaryngol* 2007; 28: 158-163
121. Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JH, Aguirre A; Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws; *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1669-1674

122. Marx RE; Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic; *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1118
123. Marx R.E; Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws; *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 107-119
124. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ; Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment; *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-2410
125. 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
126. 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
127. Mehrotra B, Ruggiero SL; Bisphosphonate related osteonecrosis (BRON) of the jaw: single institutional update; *Blood* 2005; 106: Abstract 291
128. Melo MD, Obeid G; Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy; *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1675-1681
129. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Giudotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E; Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: A report of twenty-nine cases; *Acta Biomed* 2006; 77 (2): 109-117
130. Migliorati CA; Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis; *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4253-4254

131. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Sook-Bin Woo; Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis; *J Am Dent Assoc* 2005; 136: 1658-1668
132. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM; Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005; 104 (1): 83-93
133. Mönkkönen J; A one year follow-up study of the distribution of ¹⁴C-clodronate in mice and rats; *Pharmacol Toxicol* 1988; 62 (1): 51-53
134. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Ambrosini MT, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P; Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates; *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (11): 2156-2162
135. Moos R, Caspar CB, Thürlimann B, Angst R, Inauen R, Greil R, Bergstrom B, Schmieding K, Pecherstorfer M; Renal safety profiles of ibandronate 6 mg infused over 15 and 60 min: a randomized, open-label; *Ann Oncol* 2008; 19 (7): 1266-1270
136. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA, National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Study Group; First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial; *Lancet* 2010; 376 (9757): 1989-1999
137. Mortensen M, Lawson W, Montazem A; Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: presentation of seven cases and literature review; *Laryngoscope* 2007; 117: 30-34

138. Mueck AO, Seeger H; Hormone und Statine - Was spricht für eine Kombination?; Journal für Menopause-Ausgabe für Österreich 2002; 9 (3): 14-25
139. Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hölzle F; Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction; J Craniomaxillofac Surg 2009; 37: 291-297
140. Murad OM, Arora S, Farag AF, Guber HA; Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a retrospective study; Endocr Pract 2007, 13: 232-238
141. Nelson MVB; Special precautions; Br Dent J 2005; 198 (10): 628-628
142. O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC; Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator; J Oral Maxillofac Surg 2009; 67:1363-1372
143. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ; Osteonecrosis of jaw in patient with hormone- refractory prostate cancer treated with zoledronic acid; Urology 2005; 66 (3): 658.e1-658.e3
144. Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, Gilardino MO, Aglietta M; Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis; Acta Oncol 2007; 46 (5): 664-668
145. Otto S, Hafner S, Ehrenfeld M, Pautke C; Der besondere Fall-Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Unterkiefers; ZM 2009; 99 (21 A): 54-54
146. Park W, Kim NK, Kim MY, Rhee YM, Kim HJ; Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of bisphosphonates in Asian population: five cases; Osteoporos Int 2010; 21 (3): 527-533

147. Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischer T, Kreutzer K, Steiner T, Weitz J, Otto S, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Kolk A; Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy; *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (1): 125-129

148. Pavkovic M, Petrushevska G, Jovanovic R, Karanfilski O, Cevreska L, Stankovic S, Stojanovic A; Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates; *Prilozi* 2010; 31: 39-49

149. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foa R; Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients; *Haematologica* 2007; 92: 1289-1290

150. 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

151. Piesold JU; Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen- Diagnose und Therapie, Persönliche Mitteilung; Interdisziplinäres Symposium „Knochenmetastasentherapie - eine interdisziplinäre Herausforderung; Vivantes Klinikum Hellersdorf 2010

152. Piesold JU, Grötz KA; Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose unter Berücksichtigung des alternden Menschen-Prophylaxe, Therapie und Stand der Leitlinienentwicklung, Jahrestagung des Landesverbandes Thüringen der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- u. Gesichtschirurgie-Weimar unter Verwendung von Daten des GEKID e.V. mit dem Robert-Koch Institut (2006), Statistisches Bundesamt 2010

153. Piesold JU, Grötz KA, Al-Nawas B; Osteonekrose der Kiefer unter Bisphosphonat- Langzeittherapie; *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10 (5): 287-300

154. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM; Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy; *Oral Dis* 2005; 11: 365-369
155. Pogrel MA; Bisphosphonates and Bone Necrosis; *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 391-392
156. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, Tidy A, Rosenqvist K, Smith I, Ottestad L, Legault S, Pajunen M, Nevantaus A, Mannisto E, Suovuori A, Atula S, Nevalainen J, Pylkkanen L; Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer; *J Clin Oncol* 2002; 20 (15): 3219-3224
157. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, Quarta G, Stelitano C, Caparotti G, Luminari S, Musto P, Natale D, Broglia C, Cuoghi A, Dini D, Di Tonno P, Leonardi G, Pianezze G, Pitini V, Polimeno G, Ponchio L, Masini L, Musso M, Spriano M, Pollastri G; Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients; *Leuk Lymphoma* 2007; 48 (1): 56-64
158. Pschyrembel-Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage; Hrsg. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG Berlin, New York 2001
159. Purcell PM, Boyd IW; Bisphosphonates and Osteonecrosis of the jaw; *M J Aust* 2005; 182 (8): 417-418
160. Resch H; Neues aus der Osteoporosetherapie; *Journal für Menopause-Ausgabe für Österreich* 2004; 11 (3): 25-29

161. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E; Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan; *Ann Oncol* 2009; 20: 137-145
162. Robinson NA, Yeo JF; Bisphosphonates-a word of caution; *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 48-49
163. Roche Pharma; Avastin: Berichte über das Auftreten von Kiefernekrosen; *Dtsch Arztebl* 2010; 107 (50): B 2152-2152
164. Roodman D; Mechanism of bone metastasis; *N Engl J Med* 2004; 350: 1655-1664
165. Rote Liste® 2009-Arzneimittelverzeichnis für Deutschland; Hrsg. Rote Liste® Service GmbH; Frankfurt am Main 2009
166. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update; *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2-12
167. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL; Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases; *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534
168. Runnebaum IB, Camara O, Koch I, Egbe A; Neues in der Brustkrebsbehandlung; *Ärzteblatt Thüringen* 2010; 9: 484-488
169. Saad F; Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer; *Clin Prostate Cancer* 2005; 4: 31-37

170. Saarto T, Bloomquist C, Virkkunen P, Elomaa I; No reduction of bone metastases with adjuvant clodronate treatment in node positive breast cancer patients; *Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: Abstract 489
171. Saarto T, Bloomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I; Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial; *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 10-17
172. Salzmann R, Hoza J, Perina V, Starek I; Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review; *Otol Neurotol* 2013; 34 (2): 209-213
173. Sambrook PN, Ebeling P; Osteonecrosis of the jaw; *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 97-101
174. Sanna G, Zampino MG, Pelosi G; Jaw avascular bone necrosis associated with long- term use of bisphosphonates; *Ann Oncol* 2005; 16: 1207-1208
175. Sarasquete ME, Garcia- Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillon MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosinol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro I, Lahuerta JJ, Gonzalez M, San Miguel JF; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis; *Blood* 2008; 112: 2709-2712
176. Sarathy AP, Bourgeois SL, Goodell GG; Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports; *J Endod* 2005; 31 (10): 759-763, 835-836
177. Sarin J, De Rossi SS, Akintoye SO; Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw-osteonecrosis; *Oral Diseases* 2008; 14(3): 277-285

178. Schelosky S; Monoklonaler Antikörper für den Knochenschutz; SZO 2009; 5: 24-25
179. Schirmer I, Peters H, Reichart PA, Dürkop H; Bisphosphonate und Osteonekrosen im Kieferbereich; Mund Kiefer Gesichtschir 2005; 9: 239-245
180. Schultze-Siegmund N; Antikörper bremst Knochenabbau; Dtsch Arztebl 2010; 107 (3): 98-98
181. Schuster M, Dymek J; Oral cavity avascular bone necrosis – a newly recognized complication of intravenous (iv) bisphosphonate therapy in cancer patients; Blood 2004; 104: 4905-4905
182. Schwartz HC; Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation; J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 763-764
183. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF; Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry; J Am Dent Assoc 2009; 140: 61-66
184. Sehbai SA, Mirza MA, Ericson SG, Marano GD, Hurst MK, Abraham J; Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy: tips for the practicing oncologist; Comm Oncol 2007; 4 (1): 1-11
185. Seitz S, Buchholz S, Ortmann O; Bisphosphonate in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms; Journal Onkologie 2010; 10 (3): 142-142
186. Setabutr D, Hales NW, Kreml GA; Necrotizing fasciitis secondary to bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw; Am J Otolaryngol 2010; 31: 127-129
187. Siegmund-Schultze N; Bisphosphonat senkt Mortalität; Dtsch Arztebl 2011; 108 (37): A 1924-1924

188. Small EJ; Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer; *J Clin Oncol* 2003; 21 (23): 4277-4284
189. Smeets R, Maciejewski O, Bartz C, Jänicke S, Riediger D, Gerhards F; Kiefernekrosen unter systemischer Bisphosphonattherapie bei ossär metastasiertem Mammakarzinomen; *DGPW-Mitteilungen* 2007; 19 (35): 54-59
190. Smith A, Kressley A, Saif MW; Oral osteonecrosis associated with the use of zoledronic acid: first case of a patient with advanced pancreatic cancer and bone metastases; *J Pancreas* 2009; 10 (2): 212-214
191. Starck WJ, Epker B; Failure of osseointegrated dental implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis-a case report; *J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 74-76
192. Steiner B, Lenz JH, Gundlach KKH, Freund M; Kieferosteonekrosen unter Bisphosphonattherapie: Diagnostik und Therapie; *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2142-2145
193. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E; 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: 449-460
194. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A; Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study; *J Clin Oncol* 2010; 28: 5132-5139

195. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S; Incidence and risk factors of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw; *Head Neck* 2009; 31: 202-206
196. Tarasoff P, Csermak K; Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients; *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-1239
197. Thakkar S, Isada C, Englund K; Bisphosphonate therapy associated with an increased incidence of mandibular/maxillary osteomyelitis in multiple myeloma patients; *Blood* 2004; 104: 4925-4925
198. Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Tacchetti P, Di Raimondo F, Catalano L, D'Arco A, Ronconi S, Cellini C, Offidani M, Perrone G, Ceccolini M, Brioli A, Tura S, Baccarani M, Cavo M; Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone; *Blood* 2006; 108 (12): 3951-3952
199. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S; Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws; *Oral Dis* 2009; 15: 88-92
200. Truong SV, Chang LC, Berger TG; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw presenting as a cutaneous dental sinus tract: a case report and review of the literature; *J Am Acad Dermatol* 2010, 62 (4): 672-676
201. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katadritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K; Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; *J Clin Oncol* 2009; 27: 5356-5362
202. Vanucchi AM, Ficarra G, Antonioli E, Bosi A; Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma; *Br J Haematol* 2005; 128: 738-738

203. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA; Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients; *Cancer* 2009; 1631-1637
204. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W; Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients; *Head Face Med* 2010; 6: 11-11
205. Walter C, Grötz KA, Kunkel M, Al- Nawas B; Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis; *Support Care Cancer* 2007; 15: 197-202
206. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA; Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy; *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61: 1104-1107
207. 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
208. Weinstein RS; True strength; *J Bone Miner Res* 2000; 15:621-625
209. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI; Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study; *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 625-631
210. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S; Bisphosphonate-induced osteopetrosis; *N Engl J Med* 2003; 349: 457-463
211. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A; The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111 (2): 153-163

212. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR; Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws; *Ann Int Med* 2006; 144: 753-761
213. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR; Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid; *J Pharmacol Exp Therap* 2002; 302: 1055-1061
214. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, Watzinger F, Schicho K, Ewers R, Millesi G; Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw; *Head Neck* 2008; 30: 1224-1230
215. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J; Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy; *Am J Hematol* 2006; 81: 73-75
216. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E; Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients; *Br J Hematol* 2006; 134 (6): 620-623
217. Zuazaga DP, Crelgo JG, Gorbea RM, Perez AE, Lopez CS; Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of three cases; *Med Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* 2006; 11: 76-81

11 Anhang

11.1 Tabelle 8: Inzidenz der BPONJ nach epidemiologischen Studien und Fallberichten 2003-2011 (Autoren in alphabetischer Reihenfolge)

Studie/ Fallbericht Jahr Studiendesign (Referenz)	Fallzahl BPONJ n Gesamtfallzahl (n)	Geschlecht n		Grunderkrankung	Lokalisation der BPONJ	Lokale Ursache der Osteonekrose n (%)*	Bisphosphonat- Medikation
		m	w				
Abu-Id et al. 2006 retrospektiv [2]	73	24	49	Mammaka. (n = 24) Plasmozytom (n = 20) Prostataka. (n = 5) andere Tumoren (n = 2) Osteoporose (n = 2) Paget (n = 1) n.e. (n = 19)	Mandibula (n = 40) Maxilla (n = 11) beides (n = 3)	38 (52)	Pamidronat und/ oder Zoledronat (n = 68) n = 5 n. e.
Agrillo et al., 2007 retrospektiv [4]	58	19	39	Myelom (n = 38) Mammaka. (n = 16) Prostataka. (n = 1) Blasenka. (n = 1) Rheumatoide Arthritis (n = 1) Nierenzellka. (n = 1)	Mandibula (n = 32) Maxilla (n = 16) beides (n = 10)	38 (65,5)	n.e.
Aguiar et al., 2007 retrospektiv [5]	6 (67)	1	5	Lymphom (n = 1) Mammaka. (n = 4) Lungenka. (n = 1)	Mandibula (n = 2) Maxilla (n = 3) beides (n = 1)	3 (50)	Zoledronat (n = 6)

Allegra et al., 2008 prospektiv [6]	8 (16)	4	4	Myelom (n = 6) Mammaka. (n = 2)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 7) Zoledronat und Pamidronat (n = 1)
Ayllon et al. 2010 Case report [12]	2	1	1	Nierenzellka. (n = 1) Mammaka. (n = 1)	n.e.	2 (100)	Zoledronat (n = 1) Zoledronat und Clodronat (n = 1)
Badros et al. 2006 retrospektiv [13]	22 (90)	17	5	Multipl. Myelom (n = 22)	Mandibula (n = 15) Maxilla (n = 2) beides (n = 5)	12 (55)	Zoledronat (n = 2) Pamidronat und Zoledronat (n = 17) Pamidronat (n = 3)
Bagan et al. 2006, retrospektiv [16]	20	5	15	Mammaka. (n = 10) Myelom (n = 9) Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 11) Maxilla (n = 1) beides (n = 8)	11 (55)	Zoledronat (n = 9) Pamidronat und Zoledronat (n = 6) Pamidronat (n = 5)
Bagan et al., 2009, retrospektiv [15]	53 (73)	20	33	Myelom (n = 21) Mammaka. (n = 25) Prostataka. (n = 5) Lungenka. (n = 1) Nierenzellka. (n = 1)	n.e.	35 (66)	Zoledronat (n = 18) Zoledronat und Pamidronat (n = 33) Pamidronat (n = 2)
Bamias et al. 2005 retrospektiv [17]	17 (252)	10	7	Myelom (n = 11) Prostataka. (n = 3) Mammaka. (n = 2) andere Neoplasien (n = 1)	Mandibula (n = 14) Maxilla (n = 3)	13 (76)	Pamidronat und Zoledronat (n = 9) Zoledronat (n = 7) Zoledronat und Ibandronat (n = 1)

Barrier et al., 2010 Case report [18]	12 (12)	2	10	Mammaka. (n = 1) Osteoporose (n = 11)		9 (75)	Alendronat (n = 6) Risedronat (n = 5)
Berenson et al. 2011, retrospektiv [21]	14 (300)	n.e.	n.e.	Multiplés Myelom (n = 14)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 14)
Bisdas et al., 2008 prospektiv [22]	32	13	19	Myelom (n = 9) Mammaka. (n = 11) Prostataka. (n = 4) Nierenzellka. (n = 4) Osteoporose (n = 2) Polyarthritits (n = 2)	n.e.	24 (75)	Zoledronat (n = 17) Alendronat (n = 11) Ibandronat (n = 4)
Bonomi et al. 2010 retrospektiv [23]	10 (398)	3	7	Multiplés Myelom (n = 2) Mammaka. (n = 7) Prostataka. (n = 1)	n.e.	3 (30)	Zoledronat (n = 3) Pamidronat (n = 2) Pamidronat und Zoledronat (n = 4) Pamidronat und Zoledronat und Clodronat (n = 1)
Boonyapakorn et al, 2008 prospektiv [24]	22 (80)	11	11	Myelom (n = 10) Mammaka. (n = 6) Urothelka. (n = 1) Prostataka. (n = 1) Nasopharynxka. (n = 1) Lymphom (n = 1) Lungenka. (n = 1) Rectumka. (n = 1)	Mandibula (n = 13) Maxilla (n = 6) beides (n = 3)	17 (77)	Zoledronat (n = 14) Zoledronat und Pamidronat (n = 4) Pamidronat (n = 3) Ibandronat und Zoledronat (n = 1)

Bornstein et al. 2006, Case report [25]	1	/	1	n.e.	Maxilla (n = 1)	0 (0)	Risedronat (n = 1)
Cafro et al., 2008 retrospektiv [28]	17 (105)	4	13	Myelom (n = 17)	Mandibula (n = 10) Maxilla (n = 7)	11 (64,7)	Zoledronat (n = 3) Pamidronat und Zoledronat (n = 14)
Calvo Villas et al. 2006 retrospektiv [29]	7 (64)	2	5	Multipl. Myelom (n = 7)	Mandibula (n = 4) Maxilla (n = 3)	0 (0)	Zoledronat (n = 4) Pamidronat und Zoledronat (n = 3)
Capalbo et al. 2006 retrospektiv [30]	9 (9)	3	6	Multipl. Myelom (n = 9)	Mandibula (n = 6) Maxilla (n = 3)	9 (100)	Zoledronat (n = 4) Pamidronat (n = 2) Pamidronat und Zoledronat (n = 3)
Carlson et al., 2009 prospektiv [31]	82	24	58	n.e.	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 29) Zoledronat und Pamidronat (n = 13) Pamidronat (n = 10) Alendronat (n = 25) Risedronat (n = 3) Alendronat und Risedronat (n = 2)
Carter et al. 2003 retrospektiv [32]	5 (5)	3	2	Multipl. Myelom (n = 2) Morbus Paget (n = 3)	Maxilla (n = 4) beides (n = 1)	4(80)	Pamidronat (n = 4) Alendronat (n = 1)

Chaturvedi et al. 2010; prospektiv [35]	5	3	2	Multiples myelom (n = 2) Mammaka. (n = 2) Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 4) Maxilla (n = 1)	3 (60)	Zoledronat (n = 3) Pamidronat und Zoledronat und orales BP n.e. (n = 1) Zoledronat und orales BP n.e. (n = 1)
Chiandussi et al., 2006, prospektiv [36]	11	n.e.	n.e.	Myelom (n = 4) Mammaka. (n = 5) n.e. (n = 2)	Mandibula (n = 7) Maxilla (n = 3) beides (n = 1)	4 (36,4)	Zoledronat (n = 11)
Christodoulou et al., 2009, retrospektiv [37]	5 (116)	3	2	Mammaka. (n = 2) Prostataka. (n = 1) Kolonka. (n = 1) Nierenzellka. (n = 1)	n.e.	2 (66,7)	Zoledronat (n = 4) Ibandronat (n = 1)
Corso et al. 2007 retrospektiv [39]	7 (106)	n.e.	n.e.	Multiples Myelom (n = 7)	n.e.	n.e.	Zoledronat Zoledronat und Pamidronat
Cossio et al. 2008 prospektiv [40]	4 (4)	1	3	Multiples Myelom (n = 4)	Mandibula (n = 3) Maxilla (n = 1)	4 (100)	Zoledronat (n = 4)
Crawford et al., 2009, retrospektiv [41]	4 (126)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Dannemann et al. 2006, retrospektiv [42]	14	8	6	Mammaka. (n = 6) Multiples Myelom (n = 7) Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 9) Maxilla (n = 2) beides (n = 3)	11 (79)	Pamidronat und Zoledronat (n = 5) Zoledronat (n = 8) Zoledronat und Pamidronat (n = 1)

Dimitrakopoulos et al. 2006 retrospektiv [48]	11 (11)	5	6	Myelom (n = 5) Mammaka. (n = 1) Prostataka. (n = 2) Lungenka. (n = 1) Neuroendokriner Tumor (n = 1) Fibröse Dysplasie (n = 1)	Mandibula (n = 7) Maxilla (n = 3) beides (n = 1)	8 (73)	Zoledronat (n = 6) Zoledronat und Pamidronat (n = 4) Pamidronat und Ibandronat und Zoledronat (n = 1)
Dimopoulos et al. 2006 prospektiv [49]	15 (202)	9	6	Multiplés Myelom (n = 15)	Mandibula (n = 13) Maxilla (n = 2)	10 (67)	Zoledronat (n = 7) Pamidronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 6) Zoledronat und Ibandronat (n = 1)
Dimopoulos et al., 2009, retrospektiv [50]	16 (128)	7	9	Myelom (n = 16)	Mandibula (n = 13) Maxilla (n = 2) beides (n = 1)	12 (75)	Zoledronat (n = 16)
Durie et al. 2005, retrospektiv [53]	75 (1203)	n.e.	n.e.	Mammaka. (n = 13) Multiplés Myelom (n = 62)	n. e.	59 (79)	Zoledronat Pamidronat
Eckert et al. 2005 prospektiv [54]	5	2	3	Mammaka. (n = 3) Prostataka. (n = 2)	n. e.	n.e.	n.e.
Elad et al., 2006 retrospektiv [56]	57	16	41	Myelom (n = 22) n.e. (n = 29) Osteoporose (n = 6)	Mandibula (n = 34) Maxilla (n = 23)	45 (78,9)	Pamidronat (n = 34) Zoledronat (n = 18) Alendronat (n = 5)

English et al. 2010, prospektiv [57]	17 (100)	17	/	Prostataka. (n = 17)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 16) Zoledronat und Alendronat (n = 1)
Epstein et al. 2010, Case report [58]	6	1	5	Osteoporose (n = 2) maligne Grunderkrankung n.e. (n = 4)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 2) Pamidronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 1) Ibandronat und Alendronat (n = 1) Alendronat (n = 1)
Estilo et al., 2008 retrospektiv [59]	28 (310)	n.e.	n.e.	Myelom (n = 6) Mammaka. (n = 18) Prostataka. (n = 4)	Mandibula (n = 16) Maxilla (n = 10) beides (n = 2)	17 (60,7)	Pamidronat (n = 4) Zoledronat (n = 10) Pamidronat und Zoledronat (n = 14)
Farrugia et al., 2006 retrospektiv [60]	23	n.e.	n.e.	Myelom (n = 9) Mammaka. (n = 6) Prostataka. (n = 2) M. Paget oder Osteoporose (n = 6)	Mandibula (n = 13) Maxilla (n = 10)	9 (39)	Zoledronat (n = 11) Pamidronat und Zoledronat (n = 3) Pamidronat (n = 4) Alendronat (n = 5)
Favia et al 2009 retrospektiv [61]	24 (102)	n.e.	n.e.	Osteoporose (n = 20) n.e. (n = 4)	n.e.	n.e.	n.e.

Fedele et al., 2010 retrospektiv [62]	96 (332)	30	66	Multiples Myelom (n = 43) Mammaka. (n = 19) Osteoporose (n = 25) Prostataka. (n = 5) Nierenzellka. (n = 4)	n.e.	0 (0)	Zoledronat (n = 40) Zoledronat und Pamidronat (n = 12) Alendronat (n = 18) Clodronat (n = 4) Pamidronat (n = 13) Ibandronat (n = 1) Alendronat und Zoledronat (n = 1) Pamidronat und Clodronat (n = 1) Alnedronat und Pamidronat (n = 1) Zoledronat und Clodronat (n = 2) Zoledronat und Ibandronat (n = 2) Pamidronat und Zoledronat und Alendronat und Ibandronat (n = 1)
Fehm et al., 2009, retrospektiv [63]	10 (345)	n.e.	n.e.	Mammaka. (n = 10)	Mandibula (n = 7) Maxilla (n = 2) beides (n = 1)	6 (60)	Zoledronat (n = 7) Zoledronat und Pamidronat (n = 2) Zoledronat, Pamidronat und Clodronat (n = 1)
Ficarra et al 2005 prospektiv [65]	9 (9)	3	6	Mammaka. (n = 3) Multiples myelom (n = 3) Non Hodgkin Lymphom (n = 1) Bronchialka. (n = 1) Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 7) beides (n = 2)	9 (100)	Zoledronat (n = 6) Pamidronat und Zoledronat (n = 3)
Garcia et al. 2007 Case report 2005 [72]	3 (104)	3	/	Prostataka. (n = 3)	n.e.	2 (67)	Zoledronat (n = 3)

Gibbs et al., 2005 Case report [73]	8	5	3	Myelom (n = 5) Mammaka. (n = 2) Prostataka. (n = 1)	n.e.	7 (87,5)	Zoledronat (n = 3) Pamidronat und Zoledronat (n = 4) Pamidronat (n = 1)
Gimsing et al. 2010 prospektiv [74]	10 (504)	n.e.	n.e.	Multiplés myelom (n = 10)	n.e.	n.e.	Pamidronat (n = 10)
Goranova et al. 2010, Case report [76]	1	1	/	Multiplés myelom (n = 1)	n.e.	n.e.	Pamidronat und Zoledronat (n = 1)
Grbic et al. 2008, prospektiv [77]	1 (3875)	0	1	Osteoporose (n = 1)	Mandibula (n = 1)	1 (100)	Zoledronat (n = 1)
Guarneri et al. 2005 retrospektiv [83]	3 (57)	/	3	Mammaka. (n = 3)	n.e.	1 (33)	Pamidronat und Zoledronat (n = 2) Zoledronat (n = 1)
Haidar et al. 2009, retrospektiv [84]	2 (53)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	1 (50)	Zoledronat (n = 2)
Hallquist Viale et al. 2005 Case report [85]	1 (1)	/	1	Bronchialka. (n = 1)	Mandibula (n = 1)	0 (0)	Zoledronat (n = 1)

Hansen et al, 2006 retrospektiv [86]	8	4	4	Myelom (n = 5) Mammaka. (n = 3)	Mandibula (n = 5) Maxilla (n = 3)	6 (75)	Zoledronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 6) n.e. (n = 1)
Hines et al. 2009, prospektiv [94]	1 (558)	/	1	Mammaka. (n = 1)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 1)
Hoefert und Eufinger 2005 prospektiv [96]	7 (7)	3	4	Osteoporose (n = 1) Mammaka. (n = 1) Prostataka. (n = 1) Multiples Myelom (n = 3) Multiples Myelom und Prostataka. und Tonsillenka. (n = 1)	Mandibula (n = 6) Maxilla (n = 1)	3 (43)	Alendronat (n = 1) Pamidronat (n = 2) Pamidronat und Zoledronat (n = 2) Clodronat und Pamidronat (n = 1) Ibandronat und Zoledronat (n = 1)
Hoefert et al. 2011 retrospektiv [97]	47, lt. Studie 46 Patienten, bei genauerer Betrachtung 47 Fälle (133)	12	35	Multiples Myelom (n = 9) Mammaka. (n = 25) Prostataka. (n = 4) Mammaka. und Kolonka. (n = 2) Hodgkin (n = 2) Nierenzellka. (n = 2) Multiples Myelom und Mammaka. (n = 1) Multiples Myelom und Colonka. (n = 1) Lungenka. (n = 1)	Mandibula (n = 34) Maxilla (n = 9) beides (n = 4)	33 (70,2)	Zoledronat (n = 19) Zoledronat und Pamidronat (n = 7) Pamidronat (n = 5) Pamidronat und Zoledronat und Ibandronat (n = 2) Ibandronat (n = 5) Clodronat und Zoledronat (n = 2) Alendronat und Zoledronat (n = 1) Clodronat und Pamidronat und Zoledronat (n = 1) Ibandronat und Pamidronat (n = 1) Etidronat und Zoledronat und Pamidronat (n = 1) Ibandronat und Zoledronat (n = 3)

Hoff et al., 2008 retrospektiv [98]	29(3994)	8	21	Myelom (n = 13) Mammaka. (n = 16)	Mandibula (n = 20) Maxilla (n = 9)	16 (55,2)	Zoledronat (n = 9) Zoledronat und Pamidronat (n = 13) Pamidronat (n = 7)
Hong et al. 2010, retrospektiv [100]	27	2	25	Osteoporose (n = 24) n.e. (n = 3)	Mandibula (n = 17) Maxilla (n =7) n.e. (n = 3)	15 (55,6)	Alendronat (n = 16) Alendronat und Risedronat (n = 4) Alendronat und Risedronat und Ibandronat (n = 1) Risedronat (n = 2) Zoldronat (n = 2) Pamidronat (n = 1) n.e. (n = 1)
Ibrahim et al., 2008, retrospektiv [102]	8 (539)	2	6	Myelom (n = 2) Mammaka. (n = 5) Hepatozell.ka. (n = 1)	n.e.	4 (50)	Zoledronat (n = 6) Zoledronat und Pamidronat (n = 2)
Iimura et al. 2010, Case report [103]	1 (1)	/	1	Mammaka. (n = 1)	Mandibula (n = 1)	0 (0)	Pamidronat und Zoledronat (n = 1)
Jadu et al. 2007 retrospektiv [104]	24 (775)	n.e.	n.e.	Multiples Myelom (n = 24)	Mandibula (n = 16) Maxilla (n = 4) beides (n = 4)	15 (63)	Pamidronat (n =24)
Katz et al. 2005 retrospektiv [106]	3 (3)	2	1	Multiples Myelom (n = 2) Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 1) Maxilla (n =2)	1 (33)	Zoledronat (n = 2) Pamidronat und Zoledronat (n = 1)

Kelleher et al. 2007 Case report [107]	1(1)	/	1	Mammaka. (n = 1)	Mandibula (n = 1)	1(100)	Zoledronat (n = 1)
Krimmel et al. 2005, retrospektiv [109]	25	6	19	Mammaka. (n = 15) Plasmozytom (n = 6) Prostataka. (n = 3) Osteoporose (n = 1)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 16) Pamidronat (n = 4) n.e. (n = 5)
Kunchur et al. 2009 prospektiv [111]	15 (222 , insgesamt 348 mit und ohne BP- Therapie)	5	10	Multipl. Myelom (n = 2) Prostataka. (n = 3) Morbus Paget (n = 2) Osteoporose (n = 8)	n.e.	12 (80)	Zoledronat (n = 4) Risedronat(n = 3) Pamidronat (n = 2) Alendronat (n = 6)
La Verde et al. 2008, retrospektiv [113]	16 (186)	8	8	n.e.	n.e.	8 (50)	Pamidronat und Zoledronat (n = 16)
Lazarovici et al. 2010, prospektiv [114]	18 (78)	n.e.	n.e.	n.e.	Mandibula (n = 8) Maxilla (n = 10)	18(100)	Alendronat (n = 3) Zoledronat (n = 5) Pamidronat (n = 5) Alendronat und Risedronat (n = 1) Zoledronat und Clodronat (n = 1) Pamidronat und Clodronat (n = 1) n.e. (n = 2)

Lazarovici et al 2009, retrospektiv [115]	101	35	66	Multiples Myelom (n = 43) Mammaka. (n = 28) Prostataka. (n = 9) andere maligne Erkrankungen (n = 5) n.e. (n = 16)	Mandibula (n = 50) Maxilla (n = 31) beides (n = 10) Gaumen (n = 1) n.e. (n = 9)	54 (53,5)	Zoledronat (n = 31) Zoledronat und Pamidronat (n = 23) Pamidronat (n = 30) Alendronat (n = 16) n.e. (n = 1)
Lo et al, 2010 retrospektiv [117]	9 (8572)	n.e.	n.e.	n.e.	Mandibula (n = 4) Maxilla (n = 5)	4 (44,4)	n.e.
Lugassy et al. 2004, Case report [118]	3 (3)	n.e.	n.e.	Multiple Myelom (n = 3)	Mandibula (n = 3)	1 (33)	Pamidronat (n.e.) Zoledronat (n.e.)
Maerevoet et al. 2005 retrospektiv [119]	9 (194)	n.e.	n.e.	Mammaka. (n = 5) Multiples Myelom (n = 4)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 3) Pamidronat und Zoledronat (n = 6)
Magopoulos et al., 2007, retrospektiv [120]	60	28	32	Myelom (n = 32) Mammaka. (n = 18) Prostataka. (n = 5) Lungenka. (n = 2) Neuroendokriner Tumor (n = 1) Fibröse Dysplasie (n = 1) Amyloidose (n = 1)	Mandibula (n = 30) Maxilla (n = 22) beides (n = 8)	41 (68,3)	Zoledronat (n = 33) Zoledronat und Pamidronat (n = 24) Pamidronat und Ibandronat und Zoledronat (n = 3)
Markiewicz et al. 2005 Case report [121]	1 (1)	/	1	Mammaka. (n = 1)	Mandibula (n = 1)	1 (100)	Zoledronat (n = 1)

Marx et al., 2007 prospektiv [124]	30	/	30	Osteopenie (n = 16) Osteoporose (n = 14)	Mandibula (n = 29) Maxilla (n = 1)	15 (50)	Alendronat (n = 27) Risedronat (n = 3)
Marx et al. 2005 retrospektiv [125]	119 (119)	n. e.	n. e.	Multipl. Myelom (n = 62) Mammaka. (n = 50) Prostata. (n = 4) Osteoporose (n = 3)	Mandibula (n = 81) Maxilla (n = 33) beides (n = 5)	55 (46)	Zoledronat (n = 48) Pamidronat und Zoledronat (n = 36) Pamidronat (n = 32) Alendronat (n = 3)
Mavrokki et al. 2007 retrospektiv 2004-2005 [126]	158	n.e.	n.e.	Osteoporose (n.e.) Morbus Paget (n.e.) maligne Erkrankungen (n.e.)	n.e.	115 (73)	Zoledronat Pamidronat Alendronat
Mehrotra et al. 2005 retrospektiv [127]	102 (102)	31	71	Multipl. Myelom (n = 40) Mammaka. (n = 39) Prostata. (n = 6) Uterines Leiomyosarkom (n = 1) Osteoporose (n = 14) Bindegewebserkrankung (n = 2)	n.e.	40 (39)	Pamidronat (n = 28) Zoledronat (n = 29) Pamidronat und Zoledronat (n = 31) orale Bisphosphonate (n = 14)
Melo und Obeid 2005, retrospektiv [128]	11 (11)	7	4	Myelom (n = 7) Mammaka. (n = 3) Lungenka. (n = 1)	Mandibula (n = 8) Maxilla (n = 2) beides (n = 1)	9 (82)	Zoledronat (n = 4) Pamidronat (n = 4) Pamidronat und Zoledronat (n = 3)

Merigo et al. 2006 Case report [129]	29	8	21	Mammaka.(n = 10) Multiples Myelom (n = 12) Osteoporose (n = 3) Pleuramesotheliom (n =1) Osteoporose (n = 2) Mamma- und Nierenzellka. (n = 1)	Mandibula (n = 20) Maxilla (n = 7) beides (n = 2)	15 (51,7)	Zoledronat (n = 17) Pamidronat und Zoledronat (n = 12)
Migliorati et al. 2005 retrospektiv [132]	18	4	14	Mammaka. (n = 10) Myelom (n = 3) Prostataka. (n = 2) Ovarialka. (n = 1) Ovarial-/Mammaka. (n = 1) Osteoporose (n = 1)	Mandibula (n = 8) Maxilla (n = 2) beides (n = 1) unbekannt (n = 7)	6 (33)	Zoledronat (n = 8) Pamidronat und Zoledronat (n = 6) Pamidronat (n = 3) Alendronat (n = 1)
Montefusco et al, 2008 retrospektiv [134]	9 (178)	n.e.	n.e.	Myelom (n = 9)	n.e.	8 (88,9)	n.e.
Moos et al., 2008 prospektiv [135]	1 (127)	/	1	Mammakarzinom (n = 1)	n.e.	n.e.	Ibandronat (n = 1)
Morgan et al. 2010 prospektiv [136]	38 (1960)	n.e.	n.e.	Multiples Myelom (n = 38)	n.e.	6 (16)	Zoledronat (n = 35) Clodronat (n = 3)
Mortensen et al., 2007, retrospektiv [137]	7	n.e.	n.e.	Myelom (n = 4) Mammaka. (n = 3)	Mandibula (n = 3) Maxilla (n = 4)	7 (100)	Zoledronat (n = 4) Pamidronat (n = 3)

Mücke et al., 2009, Case report [139]	2	/	2	Myelom (n = 1) Mammaka. (n = 1)	Mandibula (n = 2)	1 (50) n.e. (n = 1)	Zoledronat (n = 2)
Murad et al., 2007 retrospektiv [140]	2 (983)	2	/	Myelom (n =1) Myelom und Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 1) Maxilla (n = 1)	2 (100)	Pamidronat und Zoledronat (n = 2)
Nelson 2005 Case report [141]	1	/	1	Mammaka. (n = 1)	Maxilla (n = 1)	0 (0)	Zoledronat (n = 1)
O’Ryan et al. 2009 retrospektiv [142]	59	25	34	Multiples Myelom (n = 20) Mammaka. (n = 26) Prostataka. (n = 9) andere maligne Erkrankungen (n = 4)	Mandibula (n = 44) Maxilla (n = 10) beides (n = 5)	42 (71,2)	Zoledronat (n = 22) Zoledronat und Pamidronat (n = 12) Pamidronat (n = 18) Alendronat mit Zoledronat und Pamidronat (n = 7)
Olson et al. 2005 Case report [143]	1 (1)	1	/	Prostataka. (n =1)	Mandibula (n = 1)	1 (100)	Zoledronat (n =1)
Ortega et al. 2007 retrospektiv [144]	6 (52)	6	/	Prostataka. (n =6)	Mandibula (n = 5) Maxilla (n = 1)	3 (50)	Zoledronat (n = 6)
Otto et al., 2009 Case Report [145]	1	/	1	Mammaka. (n = 1)	Mandibula (n =1)	0 (0)	Zoledronat und Ibandronat (n = 1)

Park et al. 2010 Case Report [146]	5	/	5	Osteoporose (n = 5)	Mandibula (n = 4) Maxilla (n = 1)	4 (80)	Alendronat (n = 5)
Pautke et al. 2010 Case report [147]	2	1	1	Mammaka. (n = 1) Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 1) Maxilla (n = 1)	2 (100)	Zoledronat (n = 2)
Pavkovic et al., 2010 retrospektiv [148]	2 (190)	1	1	Multipl. Myelom (n = 2)	n.e.	0(0)	Ibandronat (n = 1) Ibandronat und Pamidronat (n = 1)
Petrucci et al., 2007 retrospektiv [149]	12 (311)	3	9	Myelom (n = 12)	n.e.	10 (83,3)	Zoledronat (n = 7) Zoledronat und Pamidronat (n = 5)
Phal et al. 2007 retrospektiv [150]	15	4	11	Mammaka. (n = 6) Osteoporose (n = 4) Myelom (n = 3) Prostataka. (n = 2)	Mandibula (n = 11) Maxilla (n = 4)	7 (46,7)	Zoledronat (n = 5) Pamidronat (n = 1) Alendronat (n = 4) Pamidronat und Zoledronat (n = 2) Zoledronat und Pamidronat und Alendronat (n = 1) Clodronat und Pamidronat (n = 1) Alendronat und i.v. BP n.e. (n = 1)
Pires et al. 2005 retrospektiv [154]	12	9	3	Mammaka. (n = 6) Myelom (n = 4) Prostataka. (n = 1) Lungenka. (n = 1)	Mandibula (n = 8) Maxilla (n = 3) beides (n = 1)	8 (67)	Pamidronat und Zoledronat (n = 5) Pamidronat (n = 4) Zoledronat (n = 3)

Pozzi et al. 2007 retrospektiv [157]	35	n.e.	n.e.	Myelom (n =35)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n.e.) Zoledronat und Pamidronat (n.e.)
Purcell and Boyd 2005 retrospektiv [159]	13 (13)	7	6	Mammaka. (n = 5) Prostataka. (n = 4) Myelom (n = 3) Osteoporose (n = 1)	Mandibula (n = 4) Maxilla (n = 2) unbekannt (n = 7)	5 (38)	Zoledronat (n = 9) Pamidronat (n = 2) Pamidronat und Zoledronat (n = 1) Alendronat (n = 1)
Ripamonti et al., 2008, retrospektiv [161]	28 (966)	2	26	Endometriumka. (n = 1) Mammaka. (n = 21) Prostataka. (n = 1) Nierenzellka. (n = 1) Urothelka. (n = 1) Lungenka. (n = 1) Non- Hodgkin Lymphom (n = 1) Gastrointestinaler Stromatumor (n = 1)	Mandibula (n = 20) Maxilla (n = 7) beides (n = 1)	25 (89,3)	Zoledronat (n = 9) Zoledronat und Pamidronat (n = 9) Pamidronat (n = 10)
Ruggiero et al. 2004 retrospektiv [167]	63 (63)	18	45	Multipl. Myelom (n = 29) Mammaka. (n = 21) Prostataka. (n = 3) Lungenka. (n = 1) Uterines Leiomyosarkom (n = 1) Leukämie (n = 1) Osteoporose (n = 7)	Mandibula (n = 39) Maxilla (n = 23) beides (n = 1)	54 (86)	Pamidronat (n = 34) Zoledronat (n = 9) Pamidronat und Zoledronat (n = 13) Alendronat (n = 5) Risedronat (n = 1) Alendronat und Zoledronat (n = 1)

Sanna et al. 2005 prospektiv [174]	10	n.e.	n.e.	Mammaka. (n = 10)	Mandibula (n = 9) Maxilla (n = 1)	4 (40)	Pamidronat, Zoledronat, n. e.
Sarathy et al. 2005 Case report [176]	2 (2)	2	/	Prostata. (n = 2)	Maxilla (n = 2)	0 (0)	Zoledronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 1)
Schirmer et al. 2005 retrospektiv [179]	6 (6)	4	2	Mammaka. (n = 2) Myelom (n = 4)	Mandibula (n = 4) Maxilla (n = 1) Beides (n = 1)	4 (67)	Pamidronat (n = 2) Zoledronat (n = 2) Bondronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 1)
Schuster et al. 2004 Case report [181]	2 (2)	1	1	Myelom (n = 2)	n.e.	0 (0)	Pamidronat und Zoledronat (n = 2)
Schwartz et al. 2004 retrospektiv [182]	15	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.	Pamidronat, Zoledronat, n. e.
Sedghizadeh et al. 2009 retrospektiv [183]	9 (208)	/	9	Osteoporose (n = 9)	Mandibula (n = 7) Maxilla (n = 2)	4 (44)	Alendronat (n = 9)

Sehbai et al. 2007 retrospektiv [184]	3 (3)	2	1	Mammaka. (n = 1) Multiples Myelom (n = 2)	Mandibula (n = 1) Maxilla (n = 2)	0 (0)	Zoledronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 2)
Setabutr et al. 2010 Case report [186]	1	/	1	Mammaka. (n=1)	Mandibula (n = 1)	1 (100)	Zoledronat (n = 1)
Smeets et al. 2007, Case report [189]	2	/	2	Mammaka. (n = 2)	Mandibula (n = 1) beides (n = 1)	2 (100)	Zoledronat (n = 2)
Smith et al., 2009 Case report [190]	1	1	/	Pankreaska.(n = 1)	n.e.	n.e.	Zoledronat (n = 1)
Starck et al. 1995 Case report [191]	1	/	1	Osteoporose (n = 1)	Mandibula (n = 1)	1 (100)	Etidronat (n = 1)
Stockmann et al. 2009 prospektiv [193]	50	24	26	Mammaka. (n = 21) Myelom (n = 12) Prostataka. (n = 15) n.e. (n = 1) Osteoporose (n = 1)	Mandibula (n = 36) Maxilla (n = 13) beides (n = 1)	25 (50)	Zoledronat (n = 39) Zoledronat und Pamidronat (n = 1) Pamidronat (n = 9) Zoledronat und Ibandronat (n = 1)

Stumpe et al. 2008 retrospektiv [195]	6 (638)	n.e.	n.e.	Myelom (n = 3) Mammaka. (n = 1) Prostataka. (n = 1) Nierenzellka. (n = 1)	Mandibula (n = 5) Maxilla (n = 1)	4 (66,7)	Pamidronat (n = 4) Pamidronat und Zoledronat (n = 2)
Thakkar et al. retrospektiv 2004 [197]	14	n. e.	n. e.	Myelom (n = 14)	n. e.	n. e.	Pamidronat, Zoledronat, n. e.
Tosi et al. 2006 retrospektiv [198]	9 (259)	n.e.	n.e.	Myelom (n = 9)	Mandibula (n = 6)	n.e.	Zoledronat (n = 9)
Treister et al., 2009 retrospektiv [199]	39	24	15	Myelom (n = 25) Mammaka. (n = 6) Prostataka. (n = 4) Morbus Gaucher (n = 1) Osteoporose (n = 1) Lungenka. (n = 1) Lungen- und Prostataka. (n = 1)	n.e.	n.e.	n.e.
Truong et al. 2010 Case report [200]	1	/	1	Mammaka. (n = 1)	Mandibula (n = 1)	0 (0)	Zoledronat (n = 1)
Vahntsevanos et al., 2009, retrospektiv [201]	80 (1621)	n.e.	n.e.	Myelom (n = 46) Mammaka. (n = 32) Prostataka. (n = 2)	n.e.	65 (81,3)	Zoledronat (n = 51) Pamidronat (n = 1) Ibandronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 15) Zoledronat und Ibandronat (n = 2)

Vanucchi et al. 2005 Case report [202]	1 (1)	1	/	Myelom (n = 1)	Mandibula (n = 1)	1 (100)	Zoledronat (n = 1)
Walter et al. 2009 retrospektiv [203]	4 (75)	n.e.	n.e.	Mammaka. (n = 4)	n.e.	2 (50)	Zoledronat (n = 3) Zoledronat und Pamidronat und Ibandronat (n = 1)
Walter et al. 2010 retrospektiv [204]	16 (78)	9	7	Myelom (n = 16)	Mandibula (n = 5) Maxilla (n = 5) beides (n = 6)	12 (75)	Zoledronat (n = 4) Pamidronat und Zoledronat (n = 9) Ibandronat und Zoledronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat und Ibandronat (n = 2)
Walter et al. 2007 01/2000- 03/2005 retrospektiv [205]	17 (166)	5	12	Plasmozytom (n = 9) Mammaka. (n = 7) Prostataka. (n = 1)	Mandibula (n = 12) Maxilla (n = 3) beides (n = 1)	11 (65)	Pamidronat und Zoledronat (n = 10) Zoledronat (n = 4) Pamidronat (n = 1) Ibandronat und Zoledronat (n = 2)
Wang et al. 2003 retrospektiv [206]	3 (3)	/	3	Mammaka. (n = 3)	Mandibula (n = 1) Maxilla (n = 2)	2 (67)	Pamidronat (n = 3)
Wang et al. 2007 retrospektiv [207]	15 (447)	n.e.	n.e.	Myelom (n = 11) Mammaka. (n = 2) Prostataka. (n = 2)	n.e.	n.e.	Pamidronat, Zoledronat oder Pamidronat und Zoledronat (n.e.)

Wessel et al. 2008, retrospektiv [209]	30	15	15	Myelom (n = 12) Mammaka. (n = 11) Prostataka. (n = 4) Nierenzellka. (n = 1) Lungenka. (n = 2)	n.e.	16 (53,3)	Zoledronat (n = 16) Zoledronat und Pamidronat (n = 10) Pamidronat (n = 4)
Wilde et al. 2010, retrospektiv [211]	24 (24)	12	12	Myelom (n = 7) Mammaka. (n = 6) Prostataka. (n = 7) Schilddrüsenka. (n = 1) Nierenzellka. (n = 1) Hodgkin Lymphom (n = 1) Non- Hodgkin Lymphom (n = 1)	Mandibula (n = 12) Maxilla (n = 9) beides (n = 3)	18 (75)	Zoledronat (n = 14) Zoledronat und Ibandronat (n = 3) Zoledronat und Pamidronat (n = 3) Zoledronat und Pamidronat und Ibandronat (n = 4)
Wutzl et al., 2008 prospektiv [214]	58	20	38	Myelom (n = 28) Mammaka. (n = 17) Histiocytose X (n = 1) Prostataka. (n = 3) Bronchialka. (n = 2) Analka.(n = 1) Schilddrüsenka. (n = 1) Osteoporose (n = 5)	Mandibula (n = 36) Maxilla (n = 12) beide (n = 10)	n.e.	Zoledronat (n = 29) Zoledronat und Pamidronat (n = 11) Pamidronat (n = 8) Alendronat (n = 1) Ibandronat und Risedronat und Zoledronat(n = 2)
Zarychanski et al. 2006 Case report [215]	12	7	5	Myelom (n = 10) Mammaka. (n = 1) Nierenka. (n = 1)	Mandibula (n = 10) Maxilla (n = 1) beides (n = 1)	7 (58)	Pamidronat (n = 12)

Zervas et al. 2006 retrospektiv [216]	28 (254)	16	12	Myelom (n = 28)	Mandibula (n = 13) Maxilla (n = 15)	13 (46)	Zoledronat (n = 6) Pamidronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 21)
Zuazaga et al. 2006 Case report [217]	3 (3)	1	2	Myelom (n = 1) Mammaka. (n = 2)	Mandibula (n = 3)	3 (100)	Zoledronat (n = 1) Pamidronat (n = 1) Pamidronat und Zoledronat (n = 1)

Legende: m = männlich

w = weiblich

BPONJ = Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw

(deutsch: Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers)

n. e. = nicht genauer erörtert

* = Zahnextraktion und/ oder vorangegangener chirurgischer Eingriff

-ka. = -karzinom

11.2 Tabelle 9: Zusammenfassung der Literaturübersicht

Variable	Patienten, n (%)
männliche Patienten	658 (25,3)
weibliche Patienten	1139 (43,9)
Geschlecht nicht weiter spezifiziert	800 (30,8)
Fallzahl BPONJ absolut	2597 (100)
Fallzahl gesamt (Patienten mit BP-Medikation)	34433
<i>Grunderkrankung</i>	
Multiples Myelom/Myelom/Plasmozytom	1092 (42,0)
Mammakarzinom	658 (25,3)
Osteoporose	174 (6,7)
Prostatakarzinom	168 (6,5)
Nierenzellkarzinom	19 (0,7)
Lungenkarzinom/Bronchialkarzinom	18 (0,7)
maligne Grunderkrankung ohne genaue Spezifizierung	16 (0,6)
Osteopenie	16 (0,6)
Pankreaskarzinom	15 (0,6)
Lymphom/Hodgkin Lymphom/Non Hodgkin Lymphom	8 (0,3)
Morbus Paget oder Osteoporose	6 (0,2)
Morbus Paget	6 (0,2)
Blasenkarzinom/Urothelkarzinom	3 (0,1)
Rheumatoide Arthritis/Polyarthritis	3 (0,1)
Schilddrüsenkarzinom	2 (0,1)
Uterines Leiomyosarkom	2 (0,1)
Bindegewebserkrankung	2 (0,1)
Neuroendokriner Tumor	2 (0,1)
Fibröse Dysplasie	2 (0,1)
Mammakarzinom und Kolonkarzinom	2 (0,1)
Nasopharynxkarzinom	1 (0,04)
Rectumkarzinom	1 (0,04)
Hepatozelluläres Karzinom	1 (0,04)
Multiples Myelom und Mammakarzinom	1 (0,04)
Multiples Myelom und Prostatakarzinom und	1 (0,04)

Tonsillenkarcinom	
Kolonkarcinom	1 (0,04)
Multiples Myelom und Kolonkarcinom	1 (0,04)
Histiocytose X	1 (0,04)
Lungen- und Prostatakarcinom	1 (0,04)
Analkarcinom	1 (0,04)
Amyloidose	1 (0,04)
Mamma- und Nierenzellkarcinom	1 (0,04)
Pleuramesotheliom	1 (0,04)
Ovarialkarcinom	1 (0,04)
Ovarial- und Mammakarcinom	1 (0,04)
Multiples Myelom und Prostatakarcinom	1 (0,04)
Endometriumkarcinom	1 (0,04)
Gastrointestinaler Stromatumor	1 (0,04)
Leukämie	1 (0,04)
Morbus Gaucher	1 (0,04)
Grunderkrankung unbekannt	363 (14,0)
maligne Grunderkrankung	2014 (77,5)
benigne Grunderkrankung	220 (8,5)
<i>betroffener Kieferknochen</i>	
Mandibula	939 (36,2)
Maxilla	393 (15,1)
beide	110 (4,2)
Gaumen	1 (0,04)
n. e.	1154 (44,4)
<i>Bisphosphonatmedikation</i>	
Zoledronat	859 (33,1)
Pamidronat	364 (14,0)
Pamidronat und Zoledronat	491(18,9)
Alendronat	170 (6,5)
Pamidronat und/oder Zoledronat	68 (2,6)
Ibandronat und Zoledronat	19 (0,7)
Risedronat	18 (0,7)

orales BP n.e.	14 (0,5)
Ibandronat	15 (0,6)
Pamidronat und Ibandronat und Zolderonat	13 (0,5)
Pamidronat, Zoledronat und Alendronat	8 (0,3)
Clodronat	7 (0,3)
Alendronat und Risedronat	7 (0,3)
Zoledronat und Clodronat	6 (0,2)
Clodronat und Pamidronat	1(0,04)
Pamidronat und Zoledronat und Clodronat	3 (0,1)
Zoledronat oder Alendronat	3 (0,1)
Risedronat und Ibandronat und Zoledronat	2 (0,1)
Alendronat und Zoledronat	3 (0,1)
Etidronat	1 (0,04)
Ibandronat und Alendronat	1 (0,04)
Pamidronat und Clodronat	1 (0,04)
Pamidronat und Ibandronat	2 (0,1)
Pamidronat und Etidronat und Zoledronat	1 (0,04)
Pamidronat und Alendronat und Zoledronat und Ibandronat	1 (0,04)
Pamidronat und Alendronat	1 (0,04)
Ibandronat und Risedronat und Alendronat	1 (0,04)
Pamidronat und Zoledronat und orales BP n.e.	1 (0,04)
Zoledronat und orales BP n.e.	1 (0,04)
Alendronat und i.v. BP n.e.	1 (0,04)
Bisphosphonate, nicht weiter spezifiziert	513 (19,8)
Zahnextraktion und/ oder vorangegangener chirurgischer Eingriff	1312 (50,5)
spontanes Auftreten der Osteonekrose	884 (34,0)
Ursache der Osteonekrose nicht erörtert	401 (15,5)

11.3

Tabelle 10: Zusammenfassung der Fallübersicht

Variable	Patienten, n (%)*
Fallzahl absolut	62 (100)
weibliche Patienten	41 (66,1)
männliche Patienten	21 (33,9)
<i>Grunderkrankung</i>	
maligne Grunderkrankung	55 (88,7)
benigne Grunderkrankung	7 (11,3)
Mammakarzinom	26 (41,9)
Prostatakarzinom	11 (17,7)
Multiples Myelom	8 (12,9)
Osteoporose	4 (6,5)
Nierenzellkarzinom	3 (4,8)
Urothelkarzinom	2 (3,2)
Rheumatoide Arthritis	2 (3,2)
Neurosarkom	1 (1,6)
Magenkarzinom	1 (1,6)
Bronchialkarzinom	1 (1,6)
Ovarialkarzinom und Mammakarzinom	1 (1,6)
Schilddrüsenkarzinom	1 (1,6)
Spondylosis deformans	1 (1,6)
<i>Nebenerkrankungen (berechnet für n=62)</i>	
kardiovaskuläre Vorerkrankung	37 (59,7)
Stoffwechselerkrankung	17 (27,4)
chronische Erkrankung des Knochen- und Gelenksystems	15 (24,2)
keine dokumentiert	13 (21,0)
Nephropathie	8 (12,9)
Schilddrüsenenerkrankung	6 (9,7)
Erkrankung des Nervensystems	6 (9,7)
Atemwegserkrankung	4 (6,5)
rheumatische Erkrankung	3 (4,8)

gastrointestinale Erkrankung	3 (4,8)
Koagulopathie	3 (4,8)
Hepatopathie	2 (3,2)
Adipositas	1 (1,6)
Autoimmunerkrankung	1 (1,6)
Z.n. Siebbeinosteom	1 (1,6)
rezidivierende Sinusitis, Z.,n. Tympanoplastik	1 (1,6)
<i>mittleres Alter</i> (Altersverteilung: 36-87 Lebensjahre), Median 67 Lebensjahre	64,6 Lebensjahre
Patienten mit Präparatewechsel	12 (19,4)
Patienten ohne Präparatewechsel	50 (80,6)
<i>Bisphosphonatmedikation</i>	
Zoledronat	36 (58,1)
Pamidronat	8 (12,9)
Alendronat	4 (6,5)
Zoledronat ► Pamidronat	3 (4,8)
Pamidronat ► Ibandronat ► Zoledronat	2 (3,2)
Zoledronat ► Ibandronat	2 (3,2)
Ibandronat	2 (3,2)
Pamidronat ► Ibandronat	1 (1,6)
Pamidronat ► Zoledronat	1 (1,6)
Ibandronat ► Zoledronat	1 (1,6)
Risedronat ► Zoledronat	1 (1,6)
Risedronat ► Alendronat ► Ibandronat	1 (1,6)
<i>Applikation</i>	
intravenös	56 (90,3)
oral	5 (8,1)
intravenös und oral	1 (1,6)
<i>mittlere verabreichte Gesamtdosis bis zum Auftreten der ersten Symptome</i>	
Zoledronat: 110,8mg	17 (27,4)
Zoledronat: unbekannte Gesamtdosis	18 (29,0)
Pamidronat: 945mg	2 (3,2)

Pamidronat: unbekannte Gesamtdosis	6 (9,7)
Alendronat: 920mg	1 (1,6)
Alendronat: unbekannte Gesamtdosis	3 (4,8)
Pamidronat ► Ibandronat: unbekannte Gesamtdosis	1 (1,6)
Zoledronat ► Pamidronat: unbekannte Gesamtdosis	3 (4,8)
Zoledronat ► Ibandronat: unbekannte Gesamtdosis	2 (3,2)
Ibandronat: 42mg	2 (3,2)
Pamidronat ► Ibandronat ► Zoledronat: unbekannte Gesamtdosis	2(3,2)
Pamidronat 2120mg► Zoledronat 68mg	1 (1,6)
Ibandronat ► Zoledronat: unbekannte Gesamtdosis	1 (1,6)
Risedronat ► Zoledronat: unbekannte Gesamtdosis	1 (1,6)
Risedronat ► Alendronat ► Ibandronat: unbekannte Gesamtdosis	1 (1,6)
Gesamtdosis bekannt	22 (35,5)
Gesamtdosis unbekannt	40 (64,5)
<i>mittlere Zeitdauer von Bisphosphonattherapiebeginn bis Symptombeginn</i>	
Applikationsdauer unbekannt	7 (12,5)
Zoledronat	5 (8,1)
Pamidronat	1 (1,6)
Alendronat	1 (1,6)
Applikationsdauer > 12 Monate	50 (80,6)
Zoledronat	29 (46,8)
Pamidronat	6 (9,7)
Alendronat	3 (4,8)
Ibandronat	2 (3,2)
Zoledronat ► Pamidronat	2 (3,2)
Zoledronat ► Ibandronat	2 (3,2)
Pamidronat ► Ibandronat ► Zoledronat	2 (3,2)
Risedronat ► Alendronat ► Ibandronat	1 (1,6)
Risedronat ► Zoledronat	1 (1,6)
Pamidronat ► Ibandronat	1 (1,6)
Pamidronat ► Zoledronat	1 (1,6)
Applikationsdauer < 12 Monate	5 (8,1)
Zoledronat	3 (4,8)

Ibandronat	1 (1,6)
Pamidronat	1 (1,6)
<i>mittlere Zeitdauer von Symptombeginn bis Diagnosstellung</i>	
Monate: 4,0 (Streubreite sofort- 24 Monate), Median: 2 Monate	49 (79,0)
unbekannt	6 (9,7)
genaue Zeitdauer unbekannt: < 1 Jahr	4 (6,5)
genaue Zeitdauer unbekannt: > 1 Jahr	2 (3,2)
genaue Zeitdauer unbekannt: < 6 Monate	1 (1,6)
histologischer Nachweis einer BPONJ	56 (90,3)
<i>Symptom bei Erstanamnese</i>	
freiliegender Knochen	42 (67,7)
freiliegender Knochen mit zusätzlichen Symptomen	28 (45,2)
freiliegender Knochen ohne zusätzliche Symptomen	14 (22,6)
Schmerz	29 (46,8)
Schwellung	17 (27,4)
Exsudation	17 (27,4)
Fistelbildung	8 (12,9)
Rötung	6 (9,7)
Zahnlockerung	6 (9,7)
Abszess	3 (4,8)
Vincent Syndrom	3 (4,8)
Foetor ex ore	3 (4,8)
Zahnfleischschwund	1 (1,6)
Kieferklemme	1 (1,6)
spontaner Zahnverlust	1 (1,6)
Fieber	1 (1,6)
<i>schweregradspezifische Gradeinteilung der BPONJ nach Ruggiero(2009)</i>	
0	1 (1,6)
I	18 (29,0)
II	41 (66,1)
III	2 (3,2)
IV	0 (0)
<i>zahnärztliche Eingriffe vor Auftreten der BPONJ</i>	

ja, im Areal der BPONJ	41 (66,1)
ja, aber nicht im Areal der BPONJ	1 (1,6)
nein, spontanes Auftreten der BPONJ	13(21,0)
unbekannt	7 (11,3)
<i>Lokalisation der Osteonekrose</i>	
Mandibula	47 (75,8)
Maxilla	12 (19,4)
Maxilla und Mandibula	3 (4,8)
<i>Prothese o. künstlicher Zahnersatz</i>	
ja, im Areal der BPONJ	28 (45,2)
ja, aber nicht im Areal der BPONJ	5 (8,1)
nein	13 (21,0)
unbekannt	16 (25,8)
<i>Zahnerkrankung vor Diagnosestellung der BPONJ</i>	
ja	43 (69,4)
nein	12 (19,4)
unbekannt	7 (11,3)
<i>Chemotherapie</i>	
ja	40 (64,5)
nein	17 (27,4)
unbekannt	5 (8,1)
<i>Kortikoidbehandlung</i>	
ja	43 (69,4)
nein	14 (22,6)
unbekannt	5 (8,1)
<i>Radiatio</i>	
ja	31 (50,0)
nein	26 (41,9)
unbekannt	5 (8,1)
<i>Radiatio im Kopf-/Halsbereich</i>	
ja	2 (3,2)
nein	55 (88,7)
unbekannt	5 (8,1)

<i>Hausmedikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der BPONJ</i>	
Antihypertensiva	29 (46,8)
Analgetika	26 (41,9)
antihormonelle Therapie	22 (35,5)
Antikoagulantien	15 (24,2)
Antazida	15 (24,2)
Diuretika	11 (17,7)
Psychopharmaka	10 (16,1)
Lipidsenker	10 (16,1)
Kortikoidtherapie	9 (14,5)
Nahrungsergänzungsmittel	9 (14,5)
Chemotherapeutika	7 (11,3)
Schilddrüsenhormonsubstitution	6 (9,7)
keine Nebenmedikation dokumentiert	6 (9,7)
Antirheumatika	5 (8,1)
orale Antidiabetika	5 (8,1)
Insulintherapie	4 (6,5)
Urikostatika	4 (6,5)
Laxantien	4 (6,5)
Antiepileptikum	3 (4,8)
Antiemetika	3 (4,8)
Mukolytika	2 (3,2)
Spasmolytika	2 (3,2)
Antikörpertherapie	2 (3,2)
Carminativa	1 (1,6)
Augentropfen zur Glaukomtherapie	1 (1,6)
Antidiarrhoeikum	1 (1,6)
Alpha- Rezeptorblocker bei BPH (benigne Prostatahyperplasie)	1 (1,6)
Herzglykosid	1 (1,6)
Östrogen Therapie	1 (1,6)
Angiogenesehemmer	1 (1,6)
Antihypotonika	1 (1,6)
Antihistaminikum	1 (1,6)

<i>Nikotinabusus</i>	
ja	13 (21,0)
nein	20 (32,3)
unbekannt	29 (46,8)
<i>Alkoholabusus</i>	
ja	5 (8,1)
nein	26 (41,9)
unbekannt	31 (50,0)
<i>BPONJ-Nachweis mittels Bildgebung bei Erstvorstellung</i>	
Orthopantomogramm	49 (79,0)
Orthopantomogramm und CT unauffällig	2 (3,2)
Computertomogramm	11 (17,7)
keine Bildgebung vorhanden	2 (3,2)
<i>bildgebender Befund</i>	
Verschattung (Osteosklerose)	46 (74,2)
persistierende Alveole	7 (11,3)
Aufhellung (Osteolyse)	5 (8,5)
unauffällig	2 (3,2)
nicht vorhanden	2 (3,2)
<i>Behandlungsart</i>	
operativ	57 (91,9)
konservativ	1 (1,6)
nicht möglich	4 (6,5)
<i>histologisch gesicherte BPONJ</i>	
ja	56 (90,3)
nein	6 (9,7)
<i>mittlerer Behandlungszeitraum bei Erstdiagnose</i>	
3,5 Monate (Streuung 1- 12 Monate), Median: 2 Monate	54 (87,1)
> 12 Monate	4 (6,5)
ohne Therapie	4 (6,5)
<i>Vorstellung zur Rezidivtherapie der Osteonekrose</i>	
ja	18 (29,0)
nein	44 (71,0)

<i>Kieferzustand nach letzter Vorstellung (Krankenblattangabe)</i>	
wiederhergestellt	51 (82,3)
unbekannt	11 (17,7)
<i>Teilnahme 1. Nachuntersuchung (Patienten Nr. 1- 22 bekannt, n=22)</i>	
wahrgenommen, Kiefer ohne pathologischem Befund	9 (40,9)
wahrgenommen, Rezidiv der BPNJ festgestellt	2 (9,1)
unbekannt verzogen	2 (9,1)
unbekannt nicht erschienen	2 (9,1)
verstorben	7 (31,8)
<i>Teilnahme 2. Nachuntersuchung (Patienten Nr. 1- 22, n=22)</i>	
wahrgenommen, Kiefer ohne pathologischem Befund	4 (18,2)
wahrgenommen, Rezidiv der BPNJ festgestellt	0 (0)
unbekannt verzogen	2 (9,1)
unbekannt nicht erschienen	5 (22,7)
verstorben	11 (50)
<i>Teilnahme 2. Nachuntersuchung (Patienten Nr. 1- 56 bekannt, n=56)</i>	
wahrgenommen, Kiefer ohne pathologischem Befund	13 (23,2)
wahrgenommen, Rezidiv der BPNJ festgestellt	3 (5,4)
unbekannt verzogen	7 (12,5)
unbekannt nicht erschienen	15 (26,8)
verstorben	18 (32,1)

* Prozent gerundet auf eine Kommastelle

11.4 Datenblatt: Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers

Nr.	
Name, Vorname (Geburtsname)	
Geburtsdatum	
Alter bei Diagnosestellung	
Geschlecht	

Allgemeine Vorgeschichte:

Allgemeine Vorerkrankung	Krankheitsbeginn	Therapie	Therapiezeitraum	Gesundheitszustand

Zahnärztliche Vorgeschichte/ Zahnstatus:

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Legende: f= fehlt, k= Karies, p= Parodontitis apikalis, K= Kronenversorgung, F= Füllungstherapie, i= Implantat, B= Brückenglied

Spezielle Vorgeschichte:

	Ja	Nein	Erkrankung/ Eingriffe	Lokalisation/Therapie	Datum	Zur Zeit aktiv	
						J	N
Zahnerkrankung							
Zahnärztliche Eingriffe							
Früheres Trauma/ Kieferfraktur							

Sonstiges/ Bemerkungen:

Osteonekrosen des Kiefers: Diagnostik und Behandlung

Bisphosphonat	Bezeichnung:		Dosierung:	
	Applikation (oral, i.v.):			
	Häufigkeit (wöchentlich, monatlich):			
	Medikationsdauer:			
Symptombeginn				
Art der Symptome				
Datum der Diagnose				
Lokalisation				
Begleitende Faktoren (z. B. Zahnextraktion)				
Art der Diagnosestellung	klinisch	Biopsie	Bildgebung	Sonstiges
Details zur Diagnosestellung				
Beschwerden und Klagen zur Zeit der Untersuchung				
Klinische Symptomatik zur Zeit der Untersuchung				
Röntgenaufnahmen und –befund zur Zeit der Untersuchung				
Therapie/ Behandlungszeitraum				

(genaue Daten)			
Ausgang	wiederhergestellt	Fortlaufende Therapie	unbekannt

Datum:

11.5: Fragebogen- Kiefernekrose

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

1. Haben Sie schon einmal über einen längeren Zeitraum eines/ mehrere dieser
Medikamente eingenommen?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, welches/ welche?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

Fosamax?	Bonefos?	Pamidro-cell?
Fosavance?	Clodron?	Pamiphos?
Pamidronat?	Beta?	Ribodronat?
Zometa?	Ostac?	Alendron?
Aredia?	Etidron?	Tevanate?
Bondronat?	Skelid?	Bonviva?
Didronel?	Actonel?	Diphos?
Aclasta?	Etidronat?	Pamidron?

Wie haben Sie das Medikament verabreicht bekommen?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

als Infusion (Venentropf)? als Tablette?

In welcher Dosierung haben Sie das Medikament verabreicht bekommen?

(Bitte mg oder ml Angabe)

Wie oft mussten Sie das Medikament einnehmen?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

täglich?

1 mal pro Woche?

1 mal pro Monat?

alle 6 Wochen?

wenn keins der oben genannten zutrifft, bitte hier? Angabe machen: _____

In welchem Zeitraum haben Sie das Medikament eingenommen?

(Bitte Monat und Jahr angeben)

von _____ bis _____

2. Nehmen Sie weitere Medikamente dauerhaft ein?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, welche, wie häufig/ wie oft?

3. Waren Sie schon einmal ernsthaft krank?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, woran waren/ sind Sie erkrankt und seit wann?

4. Wurden Sie schon einmal operiert?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, wann und was für eine Operation?

5. Haben/ hatten Sie eine Tumorerkrankung?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Was für eine Tumorerkrankung ist/war das?

Seit wann besteht die Erkrankung bzw. wann war diese Erkrankung?

Wie wird bzw. wurde die Erkrankung behandelt?

6. Sind durch diese Tumorerkrankung bei ihnen Absiedlungen/Knochenmetastasen entstanden?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, seit wann sind die Metastasen bekannt und wie werden sie behandelt?

7. Ist bei Ihnen eine Osteoporose/Knochenerweichung bekannt?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, seit wann besteht diese und wie wird sie behandelt?

8. Haben/ hatten Sie eine Zahnerkrankung in den letzten 5 Jahren?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, was war das für eine Zahnerkrankung?

Wann trat sie auf?

Wie wurde die Erkrankung behandelt?

War die Therapie erfolgreich?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

9. Wurden Ihnen in den letzten 5 Jahren Zähne entfernt?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, wann?

Wo wurden die Zähne entfernt?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

linker Oberkiefer?

rechter Oberkiefer?

linker Unterkiefer?

rechter Unterkiefer?

Sind die Wunden der Zahnentfernung gut abgeheilt?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

10. Wurden bei Ihnen in den letzten 5 Jahren andere zahnärztliche Eingriffe vorgenommen?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, was waren das für Eingriffe?

Wann waren die Eingriffe?

Sind die Wunden gut geheilt?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

11. Hatten Sie schon einmal einen Kieferbruch?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

Wenn ja, wann war dieser Bruch und was führte dazu?

12. Tragen Sie eine herausnehmbare Prothese oder festen Zahnersatz oder Implantate?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja?

nein?

herausnehmbare Vollprothese?

herausnehmbare Teilprothese:?

künstliche Zahnkrone?

Implantate?

feste Zahnbrücke?

linker Oberkiefer?

rechter Oberkiefer?

linker? Unterkiefer

rechter Unterkiefer?

13. Wann haben die Beschwerden der Kieferentzündung, wegen der Sie in die Mund-, Kiefer- u. Gesichtschirurgie des HELIOS Klinikum Erfurt überwiesen wurden begonnen?

Wo hatten Sie die Beschwerden?

Wie äußerten sich die Beschwerden vor Aufnahme in die Klinik?

Wie äußerten sich die Beschwerden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik?

Wie wurde das bei Ihnen festgestellte Krankheitsbild behandelt?

Wie lange dauerte die Behandlung?

(in Monaten)

14. Kam es nach vollständiger Genesung zu erneuten Beschwerden?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja?

nein?

Wenn ja, wann traten die Beschwerden auf und wie wurde das Krankheitsbild behandelt?

15. Gelten Sie als, zurzeit von diesem Krankheitsbild, geheilt?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

16. Rauchen Sie bzw. haben Sie schon einmal über einen längeren Zeitraum geraucht?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

ja? nein?

17. Trinken Sie Alkohol?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

nie? selten? gelegentlich? täglich?

18. Haben Sie schon einmal eine oder mehrere der unten aufgeführten Behandlungen erhalten?

(Bitte entsprechend ankreuzen)

Chemotherapie? Bestrahlung? Kortison- bzw.? Kortikoidtherapie

Vielen Dank für ihre Mitarbeit.

11.6: Patientenuntersuchung

Name:

Extraorale Inspektion:

Seitendifferenzen:

Palpation:

Facialisauffälligkeiten: peripher

zentral

Labialisgefühl:

Trigeminusdruckpunkte:

Intraorale Inspektion:

Mundöffnung (in cm):

Inspektion/ Palpation Vestibulum oris:

Inspektion/ Palpation Zungenoberseite:

Inspektion/ Palpation Zungenunterseite:

Inspektion/ Palpation Gaumen:

Inspektion/ Palpation Mundboden:

Inspektion/ Palpation Rachenring:

Inspektion/ Palpation Tonsillen:

Schleimhautauffälligkeiten Mandibula li.:

Schleimhautauffälligkeiten Mandibula re.:

Schleimhautauffälligkeiten Maxilla li.:

Schleimhautauffälligkeiten Maxilla re.:

Foetor ex ore: ja nein

Zahnstatus:

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Legende: f= fehlt, k= Karies, p= Parodontitis apikalis, K= Kronenversorgung,
F= Füllungstherapie, i= Implantat, B= Brückenglied

OPG= Orthopantomogramm

NNH= Aufnahme bei V. a. Sinusitis bzw. Fisteln

12 Abkürzungen

BPONJ	Bisphosphonat- assoziierte Osteonekrose des Kiefers
TGF- β	Transforming growth factor beta
SRE	Skeletal related events
AG	Arbeitsgemeinschaft
IgG2	Immunglobulin G2
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B- Ligand
MTS	Metastasen
BP	Bisphosphonate
BMP	Bone morphogenetic protein
Ca ⁺⁺	Kalzium
Rkt.	Reaktion
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ONJ	Osteonekrose des Kiefers
i.d.R	in der Regel
ggf.	gegebenenfalls
bzw.	beziehungsweise
CTX	C-terminales Kollagen Typ I
SNP	Small nuclear protein
PA-Spalt	Parodontalspalt
z. B.	zum Beispiel
β FGF	basic fibroblast growth factor
VEGF	vascular endothelial growth factor
MTS	Metastasen
US	United States
USA	United States of America
V. a.	Verdacht auf
etc.	et cetera
N	Anzahl der Patienten
RF	Risikofaktor
ca.	circa
OPG	Orthopantomogramm

13 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geburtsdatum 25.10.1982
Geburtsort Erfurt
Familienstand verheiratet
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulausbildung

1989 - 1991 Polytechnische Oberschule 7, Erfurt
1991 - 1993 Graf-Zeppelin Grundschule, Erfurt
1993 - 2001 Gutenberg-Gymnasium, Erfurt
Abitur 2001

Studium

10/2001 bis 12/2008 Studium der Humanmedizin an der
Philipps-Universität Marburg
8/2004 Physikum
12/2008 Staatsexamen

Famulaturen

8/2005 Gynäkologie und Geburtshilfe: Praxis Dr. med. V. Piesold, Erfurt
3/2006 Gynäkologie und Geburtshilfe: Helios Klinikum Erfurt
9/2006 Orthopädie: Helios Klinikum Erfurt
3/2007 Chirurgie: Hospital Universitario San Juan de Alicante/ Spanien

Praktisches Jahr

8/2007- 7/2008 1. Tertial: Innere Medizin, Klinikum Kassel
2. Tertial: Chirurgie, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital Bangkok (Thailand)
3. Tertial: Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinik Marburg

1/2009- 10/2013 Assistenzärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des
Katholischen Krankenhauses „St. Johann Nepomuk“, Erfurt
Chefärztin Dr. med. U. Mahnert

Seit Oktober 2013 Assistenzärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des
Sophien-Hufeland Klinikum, Weimar
Chefarzt Dr. med. J. Herrmann

14 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg

Arnold	Moosdorf
Aumüller	Mutters
Barth	Mueller
Basler	Neubauer
Baum	Oertel
Baumann	Plant
Bette	Printz
Czubayko	Remschmidt
Daut	Renz
del Rey	Röhm
Eilers	Rothmund
Feuser	Ruchholtz
Gerdes	Schäfer
Gudermann	Schnabel
Holst	Schmidt
Junclas	Seitz
Keller	Steiniger
Kill	Stiletto
Lill	Teymoortash
Lohoff	Vogelmeier
Klose	Wagner
Koolman	Weihe
Lohoff	Wennemuth
Maisch	Werner
Moll	Westermann

15 Danksagung

Ich möchte all jenen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Durchführung dieser Dissertation hilfreich unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. A. Neff, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Philipps- Universität Marburg, für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, das Promotionsvorhaben an der TU Marburg zu realisieren.

Besonderer Dankbarkeit gebührt meinem Betreuer und Vater Herrn PD Dr. J. U. Piesold für die Konzeption der Arbeit, die zur Verfügung gestellten Patienten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Helios Klinikum Erfurt sowie für die engagierte Betreuung und Unterstützung bei der Konzeption und Durchführung dieser Arbeit.

Danken möchte ich aber auch meiner Familie, dabei vor allem meinen Eltern, meinem Ehemann und meiner Tochter sowie meinen Großeltern die mich während der Durchführung dieser Arbeit stets motiviert und unterstützt haben.

16 Ehrenwörtliche Erklärung

„Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose Literaturübersicht und Analyse des Patientengutes eines Hauses der Maximalversorgung am Beispiel der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Plastische Operationen- am Helios Klinikum Erfurt“

unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. A. Neff sowie unter Betreuung durch Herrn PD Dr. J. U. Piesold ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Erfurt, 30.10.2013

(Daniela Heller)