

Diplomarbeit

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens und das Risikobewusstsein Bisphosphonat verschreibender Mediziner in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung

eingereicht von

Dr. med. univ. Sebastian Groß

geboren am 18.09.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse

OA Dr. Stephan Acham

Graz, 05.03.2014

Dr. Sebastian Groß

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 05.03.2014

Dr. Sebastian Groß

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der Übersicht und der besseren Lesbarkeit wird in weiterer Folge auf geschlechtergetrennte Formulierungen verzichtet. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich Formulierungen mit Verwendung des generischen Maskulinums gleichermaßen auf das männliche und das weibliche Geschlecht beziehen.

Danksagung

Zu Beginn möchte mich bei Prof. DDr. Norbert Jakse und OA Dr. Stephan Acham für die Möglichkeit der Durchführung und die ausgezeichnete Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Sie standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Außerdem möchte ich mich bei Dipl.-Ing. Irene Mischak für ihre Unterstützung und die Durchführung der statistischen Auswertung bedanken. Mein weiterer Dank gilt OA Dr. Sebastian Kühl und Dr. Alba Flury von der Universität Basel für die gute Zusammenarbeit. Weiters danke ich Mag. Florian Joos für die Hilfe im Zusammenhang mit der Sammlung der Adressdaten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meiner Freundin, meinen Freunden und meinen Kollegen für ihre Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Gleichheitsgrundsatz.....	3
Danksagung.....	4
Inhaltsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Zusammenfassung.....	10
Abstract.....	11
1. Einleitung	12
1.1. Ziel dieser Arbeit.....	12
1.2. Geschichtlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand	13
1.3. Bisphosphonate.....	15
1.3.1. Chemie.....	15
1.3.2. Pharmakologie	16
1.3.3. Indikationen.....	17
1.3.4. Präparate und Darreichungsform.....	19
1.3.5. Nebenwirkungen	19
1.4. Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose (BRONJ).....	22
1.4.1. Definition	22
1.4.2. Epidemiologie.....	22
1.4.3. Ätiologie	23
1.4.4. Pathogenese	24
1.4.5. Risikofaktoren.....	26
1.4.6. Klinik	29
1.4.6.1. Einteilung nach der AAOMS	29
1.4.6.2. Diagnostik und Verlauf.....	32
1.4.7. Prävention	34
1.4.8. Therapie	35
1.4.9. Therapiekonzept am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie Graz	37
2. Material und Methoden.....	39
3. Ergebnisse	41
4. Diskussion.....	51
5. Schlussfolgerung	57
Literaturverzeichnis	58
Anhang 1: Fragebogen	66
Anhang 2: ASORS-Laufzettel	70

Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Anz.	Anzahl
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BP	Bisphosphonate
BRONJ	bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw, die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens
bzw.	beziehungsweise
CHX	Chlorhexidindigluconat
CT	Computertomographie
i.v.	intravenös
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
ORN	Osteoradionekrose
PET	Positronenemissionstomographie
p.o.	per os
VEGF	vascular endothelial growth factor
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Strukturformel von Pyrophosphat (links) und Grundstruktur der Bisphosphonate (rechts) (Fleisch 1998).....	15
Abbildung 2: Strukturformel von Etidronat (Nicht-Aminobisphosphonat) (Fleisch 1998).....	15
Abbildung 3: Strukturformel von Alendronat (Aminobisphosphonat) (Fleisch 1998)	16
Abbildung 4: die wichtigsten Risikofaktoren der BRONJ (Dannemann et al. 2008)	28
Abbildung 5: BRONJ Stadium 0 (oben: submandibuläre Schwellung bei unauffälligem intraoralen Befund; unten: intraorale Fistel) (Rugani 2012)	30
Abbildung 6: BRONJ Stadium 1 (Rugani 2012).....	30
Abbildung 7: BRONJ Stadium 2 (Rugani 2012).....	31
Abbildung 8: BRONJ Stadium 3 (Rugani 2012).....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wirkstoffe und Präparate aus der Gruppe der Bisphosphonate, modifiziert nach (Dannemann et al. 2008; Coxon et al. 2006).....	19
Tabelle 2: Gesamtzahlen der Fachärzte der ausgewählten Disziplinen in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung, absolute Zahlen (Quelle: Ärzteverzeichnis der österreichischen Ärztekammer und Personalverzeichnis der Medizinischen Universitätsklinik Graz, Stand: November 2013)	40
Tabelle 3: Fachärzte der ausgewählten Disziplinen in Graz und Graz-Umgebung deren E-Mail-Adresse ermittelt werden konnte, absolute Zahlen	40
Tabelle 4: Die Geschlechterverteilung unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen.....	41
Tabelle 5: Die Verteilung der Fachdisziplinen und der Bezirke unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen	41
Tabelle 6: Die Verteilung der Arbeitsplätze unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen.....	42
Tabelle 7: Verteilung der Anzahl der Berufsjahre unter den Befragten, absolute und relative Zahlen.....	42
Tabelle 8: Verteilung des Studienorts unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen	42
Tabelle 9: Die Verteilung der Bundesländer, in welchem die Facharztausbildung absolviert wurde, absolute und relative Zahlen	43
Tabelle 10: Anteile der Bisphosphonat verschreibenden Fachärzte nach Fächern, absolute und relative Zahlen	43
Tabelle 11: Indikationen für die Verordnung von BP nach Fachdisziplin, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)	44
Tabelle 12: Verteilung der Verordnungshäufigkeit von BP in den Fachdisziplinen, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie).....	45
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Verabreichungsform der BP unter den befragten Fachärzten nach Fächern, absolute und relative Zahlen	45
Tabelle 14: Häufigkeiten der Verordnung der Wirkstoffe nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)	46

Tabelle 15: Häufigkeiten der bekannten Nebenwirkungen nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)	47
Tabelle 16: Häufigkeiten der prätherapeutischen enoralen Untersuchung und des prätherapeutischen zahnärztlichen Konsiliums nach Fächern, absolute und relative Zahlen (US: enorale Untersuchung, ÜW: Überweisung zum Zahnarzt)	48
Tabelle 17: Häufigkeit der prätherapeutischen enoralen Untersuchung und des prätherapeutischen zahnärztlichen Konsiliums nach Regionen, absolute und relative Zahlen (US: enorale Untersuchung, ÜW: Überweisung zum Zahnarzt)	48
Tabelle 18: Bekannte zahnärztliche Risikoeingriffe in Verbindung mit einer BP-Therapie nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie).....	49
Tabelle 19: Verteilung der geschätzten Prävalenz der BRONJ innerhalb des Patientenkollektivs des jeweiligen Facharztes nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie).....	49
Tabelle 20: Ort an den eine BRONJ überwiesen wird nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie).....	50

Zusammenfassung

Einleitung: Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens (BRONJ) ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkung der medikamentösen Therapie mittels Bisphosphonaten (BP). Die Therapie dieser Erkrankung gestaltet sich als schwierig und eine Heilung ist häufig nicht möglich. Aus diesem Grund ist das Risikobewusstsein jener Mediziner, welche BP verordnen von besonderer Bedeutung. Diese Ärzte können durch das Veranlassen präventiver Maßnahmen, maßgeblich zur Verhütung der BRONJ beitragen. Eine Vergleichsstudie zum Risikobewusstsein der BP verschreibenden Fachärzte bezüglich der BRONJ wurde an der Universität Basel durchgeführt.

Material und Methoden: Insgesamt wurden 725 Allgemeinmediziner und Fachärzte der Gynäkologie, der Inneren Medizin, der Urologie, der Orthopädie und der Unfallchirurgie aus den Bezirken Graz und Graz-Umgebung zum Thema BRONJ und zu präventiven Maßnahmen befragt. Die Befragung fand via Internet in digitaler und anonymisierter Form statt.

Ergebnisse: Die Rücklaufquote betrug 22,5%. Insgesamt nahmen 163 Mediziner an der Studie teil. 86,2% aller BP verordnenden Fachärzte gaben an die Osteonekrose des Kiefers als Nebenwirkung der BP-Therapie zu kennen. 27,7% aller befragten Fachärzte, welche BP verordnen führen selbst eine enorale Untersuchung vor Beginn der Therapie durch. 20% überweisen ihre Patienten zu einer zahnärztlichen Untersuchung vor dem Behandlungsbeginn. 63,1% nennen die zahnärztliche Implantation, 56,2% die Extraktion eines Zahnes als Risikoeingriff in Verbindung mit einer BP-Therapie.

Diskussion: Der Anteil der BP verordnenden Ärzte unter den Befragten ist hoch. Auch der Bekanntheitsgrad der BRONJ scheint hoch zu sein. Gleichzeitig besteht jedoch Unsicherheit bezüglich der Einstufung des Risikos für eine BRONJ sowie der zahnärztlichen Risikoeingriffe während einer BP-Therapie. Außerdem werden präventive Maßnahmen zur Verhütung der BRONJ nur von einem Viertel der befragten Fachärzte veranlasst.

Schlussfolgerung: Die Maßnahmen zur Prävention der BRONJ werden häufig von jenen Fachärzten, welche BP-Behandlungen einleiten, vernachlässigt. Zwischen den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie und der schweizerischen Vergleichsarbeit zeigen sich keine bedeutenden Unterschiede.

Abstract

Introduction: The bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a rare, though severe adverse effect of the medical treatment using bisphosphonates (BP). The treatment of this disease is difficult, a definite healing in most cases not possible. For this reason the risk awareness of doctors prescribing bisphosphonates is of particular importance. Those physicians can essentially avoid the BRONJ by inducing preventive measures. A comparative study concerning the risk awareness for BRONJ of BP prescribing physicians was performed at the University of Basel.

Methods: A total number of 725 physicians, including general practitioners, gynaecologists, internists, urologists, orthopaedic surgeons and trauma surgeons from the city of Graz and the surrounding area of Graz have been interviewed about BRONJ and their preventive measures. The survey was realised through digital and anonymised online interviews.

Results: The rate of return was 22,5%. Overall 163 physicians participated in the study. Concerning the specialists, who prescribe BP, 86,2% name the osteonecrosis of the jaw as a known adverse effect of the bisphosphonate medication. 27,7% of the interviewed consultants prescribing BP carry out an investigation of the oral cavity by themselves before initiating bisphosphonate therapy. 20% refer their patients to a dental examination before starting the treatment. 63,1% mention the dental implantation, 56,2% the tooth extraction as a potential risk factor in association with bisphosphonate medication.

Discussion: Within the group of surveyed physicians the rate of BP prescription is high. Also the level of knowledge regarding the BRONJ seems to be high. At the same time the interviewed doctors are uncertain about rating the risk of developing a BRONJ and they are not sure about dental therapies that put the patients receiving BP therapy at risk for BRONJ. Measures to prevent the BRONJ are arranged only by one quarter of the physicians prescribing bisphosphonates.

Conclusion: The necessary measures to prevent the BRONJ are frequently neglected by bisphosphonate prescribing consultants. Reviewing the study in comparison with the swiss study there are no significant differences in the results of the interviews.

1. Einleitung

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens (BRONJ) ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkung der medikamentösen Therapie mittels Bisphosphonaten (BP). Die Erkrankung zeigt häufig einen subklinischen Beginn und geht anschließend in einen chronischen Verlauf mit oft schwerwiegenden Konsequenzen für den Patienten über. Auch die Therapie gestaltet sich oft als schwierig und in vielen Fällen kann eine vollständige Ausheilung der Erkrankung nicht erreicht werden. Aus diesem Grund ist die Prävention und die Früherkennung der BRONJ von besonderer Bedeutung. (Grötz et al. 2012)

Eine wichtige Rolle in Bezug auf Prävention und Früherkennung der BRONJ wird jenen Ärzten zuteil, welche die medikamentöse Therapie mittels Bisphosphonaten einleiten. Dabei handelt sich um Fachärzte aus den Fachgebieten der Gynäkologie, der Urologie, der Allgemeinmedizin, der Inneren Medizin, der Unfallchirurgie und der Orthopädie. Mittlerweise gilt es als erwiesen, dass eine fachärztliche Untersuchung durch den Zahnarzt mit einer zahnmedizinischen Sanierung vor der Einleitung einer Therapie mittels Bisphosphonaten zur Reduktion des BRONJ-Risikos führt. (Dimopoulos et al. 2009; Ripamonti et al. 2009) Um auftretende negative Auswirkungen der Bisphosphonattherapie zu minimieren und gegebenenfalls ehest möglich zu erkennen müssen die verschreibenden Ärzte über die Risiken der von ihnen eingeleiteten Therapie aufgeklärt sein und entsprechende präventive Maßnahmen einleiten. (Grötz et al. 2012)

1.1. Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist den Kenntnisstand jener Fachärzte gegenüber der BRONJ festzustellen, welche Bisphosphonate verschreiben. Der Informationsstand der genannten Mediziner ist entscheidend für die Umsetzung präventiver Maßnahmen zur Verhütung der BRONJ. Es soll ermittelt werden, wie hoch das Risikobewusstsein BP verschreibender Mediziner gegenüber der

BRONJ ist. Außerdem sollen Aussagen darüber ermöglicht werden, welche präventiven Maßnahmen in welcher Häufigkeit durchgeführt werden. Eine Vergleichsstudie zu diesem Thema wurde im Jahr 2011 in der Schweiz durchgeführt. (Flury 2011) Die Ergebnisse aus der hier vorliegenden Arbeit und der Studie aus der Schweiz sollen miteinander verglichen werden.

1.2. Geschichtlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand

Im Jahre 2003 beschrieb Robert E. Marx eine Erkrankung, welche scheinbar bis zu diesem Zeitpunkt noch niemals beobachtet worden war. Er beobachtete bei 36 Patienten freiliegende und schmerzhafte Knochenareale im Bereich der Maxilla und der Mandibula. Unter den Weichteildefekten war ein weißlicher und avital erscheinender Knochen zu sehen. Außerdem zeigte sich die Erkrankung resistent gegen jegliche chirurgische Intervention. Marx stellte eine Gemeinsamkeit innerhalb des Patientenkollektivs fest: die intravenöse Therapie mittels Bisphosphonaten (Pamidronat oder Zoledronat). Er summierte die von ihm beobachteten Symptome und benannte die Erkrankung als eine „durch Bisphosphonate ausgelöste avaskuläre Nekrose des Kieferknochens“. Marx vermutete schon im Jahr 2003 einen Zusammenhang zwischen einem vorangegangenen oralen Trauma (z.B. Extraktion eines Zahnes) und einer Therapie mittels Bisphosphonaten. Außerdem erkannte er die Schwierigkeiten in der Therapie der Erkrankung und nannte die Prävention als wichtiges Prinzip. (Marx 2003) Bereits ein Jahr später publizierte Ruggiero eine Fallreihe mit Patienten mit den gleichen Symptomen, wie sie Marx beschrieben hatte. (Ruggiero et al. 2004)

Rückblickend lässt sich sagen, dass eine der von Marx beschriebenen klinischen Symptomatik sehr ähnliche Erkrankung bereits im 19. Jahrhundert unter dem Namen „Phosphornekrose“ bekannt war. Die Phosphornekrose trat bei Menschen auf, welche in Zündholzfabriken arbeiteten und tagtäglich dem Einfluss von weißem Phosphor ausgesetzt waren. (Stockman 1899; Karbe 1976) Das klinische Erscheinungsbild, welches aus den damaligen Publikationen hervorgeht, lässt sich

mit dem heutigen Erscheinungsbild der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens (BRONJ) durchaus vergleichen. Es ist davon auszugehen, dass es sich damals wie heute um dieselben pathophysiologischen Zusammenhänge handelt.

Seit den beiden Publikationen von Marx und Ruggiero aus den Jahren 2003 und 2004 ist die „Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens“ (BRONJ) Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Forschung und Diskussion. Dies zeigt sich auch anhand der hohen Anzahl der Publikationen in den vergangenen Jahren. (Estilo et al. 2008; Marx et al. 2005; Woo et al. 2006) In einem Review von Sebastian Kühl zum Thema BRONJ wurde die Anzahl an veröffentlichten wissenschaftlichen Artikeln im Jahr 2007 mit 158 beziffert. Im Jahr 2008 wurden 160 und 2009 bereits 173 Publikationen zu diesem Thema gezählt. (Kühl et al. 2012)

Obwohl der exakte Mechanismus zur Entstehung der BRONJ noch nicht ausreichend geklärt ist, zeigen wissenschaftliche Untersuchungen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Bisphosphonattherapie und BRONJ. Somit gilt die BRONJ heute als eine anerkannte und schwerwiegende Nebenwirkung einer Bisphosphonattherapie. (Ruggiero 2011)

1.3. Bisphosphonate

1.3.1. Chemie

Bisphosphonate (BP) sind chemisch stabile Analoga des Pyrophosphates. Die chemische Stabilität wird durch den Ersatz des Sauerstoffatoms zwischen den beiden Phosphatgruppen (P-O-P) durch ein Kohlenstoffatom erreicht (P-C-P) (siehe Abbildung 1). Dadurch sind Bisphosphonate im menschlichen Körper hydrolytisch nicht spaltbar und besitzen somit eine lange Halbwertszeit. Unterschiedliche Gruppen an den beiden Seitenketten (R1 und R2) der Grundstruktur sind für die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der Bisphosphonate verantwortlich. Man unterscheidet im wesentlichen Nicht-Aminobisphosphonate und Aminobisphosphonate (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3). Durch die Aminogruppe an der Seitenkette R2 wird die pharmakologische Wirkpotenz um ein Vielfaches gesteigert. (Coxon et al. 2006; Russell 2011; Dominguez et al. 2011)

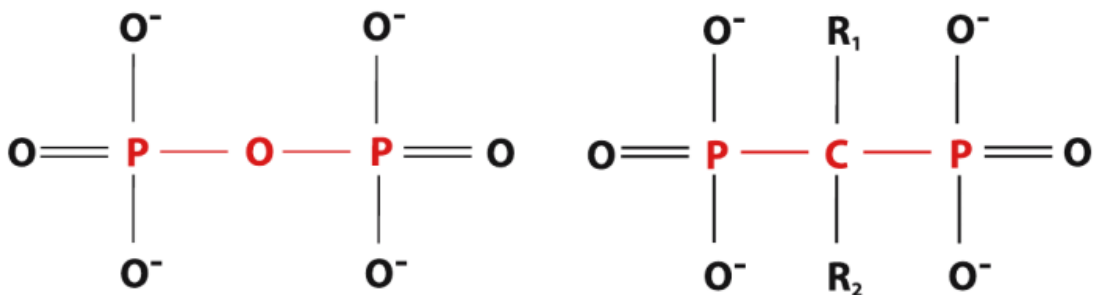


Abbildung 1 Strukturformel von Pyrophosphat (links) und Grundstruktur der Bisphosphonate (rechts) (Fleisch 1998)

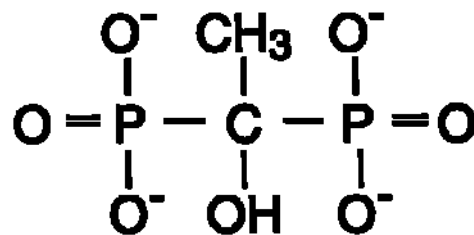


Abbildung 2: Strukturformel von Etidronat (Nicht-Aminobisphosphonat) (Fleisch 1998)

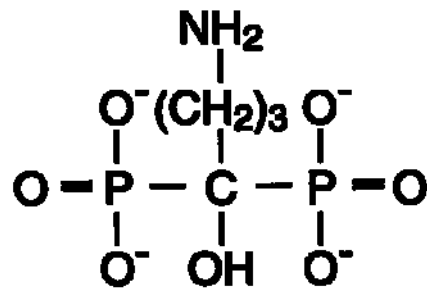


Abbildung 3: Strukturformel von Alendronat (Aminobisphosphonat) (Fleisch 1998)

1.3.2. Pharmakologie

Grundsätzlich ist die orale Bioverfügbarkeit der BP äußerst gering. Zwischen 1 und 2,5% der oral eingenommenen Menge der BP wird über den Darm resorbiert. Gelangen BP durch die Resorption über den Darm, oder durch die intravenöse Verabreichung ins Blut werden sie an Plasmaproteine (hauptsächlich Albumin) gebunden und verteilen sich über den Kreislauf im gesamten Körper. BP haben eine besonders hohe Bindungsaffinität gegenüber Hydroxylapatit. Im Bereich des kapillären Endstromgebietes des Knochens binden BP hochselektiv und irreversibel an das Hydroxylapatit des Knochens. Dadurch kommt es im Zuge wiederkehrender Verabreichungen im Rahmen einer länger andauernden BP-Therapie zur zunehmenden Anreicherung der BP im Knochen. Dabei werden zwischen zwanzig und fünfzig Prozent des bioverfügbaren Bisphosphonates im Knochen langfristig gebunden. Die Höhe des im Knochen gebundenen Anteils ist von vielen Faktoren, wie beispielsweise der Art des BPs (Nicht-Aminobisphosphonat oder Aminobisphosphonat) und der Therapiedauer abhängig. Jener Anteil der BP, welcher nicht im Knochen gebunden wird, wird renal eliminiert. (Cremers & Papapoulos 2011; Drake et al. 2008) Ein besonders hoher Anteil der BP wird im Bereich der Alveolarfortsätze der Kiefer chemisch gebunden. Als Grund dafür wird die besonders hohe Stoffwechselrate des Kieferknochens und die damit verbundene verstärkte pH-Wert abhängige Präzipitation der BP vermutet. Dadurch kommt es zu einer ausgeprägten Anreicherung der BP im Alveolarknochen des Ober- und Unterkiefers. (Rugani 2012; Dixon et al. 1997) Durch ihre Eigenschaften, wie ihre irreversible Bindung an Hydroxylapatit und ihre chemische Stabilität, haben Bisphosphonate im

menschlichen Körper eine besonders lange Halbwertszeit. Sie sind, je nach Verabreichungsdauer, für mehrere Jahre nachweisbar. BP werden nur im Falle der Resorption des mit BP angereicherten Knochens freigesetzt und renal eliminiert. Jedoch gerade die Resorption des Knochens wird durch die BP vermindert. Dies ist ebenfalls ein Zusammenhang, welcher zur langen Halbwertszeit der Bisphosphonate im menschlichen Körper führt. Das einzelne Molekül des Wirkstoffes bleibt während sämtlicher Stoffwechselfvorgänge von der enteralen Resorption bis zur renalen Elimination unverändert. (Scholten 2010; Fleisch 2007; Cremers & Papapoulos 2011)

Die Wirkungen der Bisphosphonate im menschlichen Körper betreffen in erster Linie den Knochenstoffwechsel. Dabei sind die zentralen Wirkmechanismen der BP die Hemmung der Osteoklastenaktivität bis hin zum Osteoblastenuntergang mit der Folge einer Verminderung der Osteoklastenzahl. Dies beeinflusst in erster Linie das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau („bone remodelling“) zugunsten des Knochenaufbaus und führt damit zu einer Erhöhung der Knochendichte. (Dominguez et al. 2011) Außerdem haben BP direkte toxische Eigenschaften auf Keratinozyten, sowie hemmende Auswirkungen auf die Neoangiogenese. (Nieves et al. 2009; Landesberg et al. 2009)

Die vielfältigen Effekte einer Bisphosphonattherapie auf den menschlichen Körper spielen allesamt eine wichtige Rolle bei der Entstehung der BRONJ. Sie werden daher im Kapitel „Pathogenese“ der BRONJ im Detail beschrieben (siehe 1.4.4).

1.3.3. Indikationen

Im Folgenden werden die häufigsten Indikationen für eine BP-Therapie aufgezählt:

- Osteoporose
- Knochenmetastasen
- Tumorassoziierte Hyperkalzämien
- Multiples Myelom
- Osteogenesis imperfecta
- Morbus Paget

Am häufigsten werden BP zur Therapie von Erkrankungen mit vermehrter Osteolyse bei Störungen des Knochenstoffwechsels eingesetzt. An erster Stelle steht hier die Osteoporose. (Delmas PD. 2005) Bei der Osteoporose kommt es durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und Knochenaufbau zu einer Abnahme der Knochendichte. Das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau wird unter anderem durch Zytokine, durch Hormone und durch mechanische Belastungen des Knochens gesteuert. Im Rahmen des menschlichen Alterungsprozesses kommt es zu hormonellen Veränderungen und zu Änderungen der mechanischen Beanspruchung des Skeletts. Dies führt zu vermehrtem Knochenabbau mit negativen Folgen für das betroffene Individuum, wie beispielsweise ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko. (Lerner 2006) Durch die Therapie mittels BP kann das gestörte Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau zugunsten des Aufbaus modifiziert werden und dem Verlust an Knochendichte vorgebeugt werden. Damit gelingt es auch das Risiko an pathologischen Frakturen im Verlauf einer Osteoporose zu reduzieren. (Warriner & Saag 2013)

Weitere Einsatzgebiete für die Therapie mittels Bisphosphonaten sind Knochenmetastasen im Rahmen von Lungen-, Mamma-, Prostata- und Nierenkarzinomen, sowie tumorassoziierter Hyperkalzämien. (Ruggiero et al. 2009; Kühl et al. 2012) Im Bereich von Knochenmetastasen werden in hohem Ausmaß eine Reihe von Entzündungsfaktoren, wie zum Beispiel Zytokine, Interleukine und Tumor Nekrose Faktor (TNF) gebildet. Diese Faktoren führen durch Aktivierung von Osteoklasten zu einem Ungleichgewicht des Knochenstoffwechsels und folglich zum Knochenabbau. Dies erhöht das Risiko der Entstehung von pathologischen Frakturen. Diesem Vorgang kann durch die Verabreichung von BP Einhalt geboten werden. Außerdem können BP das Wachstum der Knochenmetastasen vermindern und zur Schmerzlinderung beitragen. (Kanis 1995; Ruggiero 2011; Michaelson & Smith 2005; Gnant 2011)

Als weitere Indikation der BP-Therapie ist das Multiple Myelom zu nennen. Dabei handelt es sich um einen malignen Tumor des Knochenmarks mit der Bildung von monoklonalen Plasmazellen und Paraproteinen. Im Rahmen dieser Erkrankung wird sowohl die Osteoblastenaktivität vermindert, als auch die Osteoklastenaktivität erhöht. Mithilfe der Bisphosphonattherapie kann diesen

beiden knochenabbauenden Prozessen entgegengesteuert werden. (Glass et al. 2003)

Als weitere seltene Indikationen sind die Osteogenesis imperfecta und der Morbus Paget anzuführen. (Ruggiero 2011)

1.3.4. Präparate und Darreichungsform

Die folgende Tabelle zeigt die in Österreich am häufigsten verordneten Wirkstoffe aus der Gruppe der Bisphosphonate, die Handelsnamen, die übliche Verabreichungsform und deren Wirkpotenz (siehe Tabelle 1). (Dannemann et al. 2008; Coxon et al. 2006)

Wirkstoff	Präparat	Verabreichungsform	Wirkpotenz
Zoledronsäure	Zometa, Aclasta, Zoledronsäure Generika	i.v.	>10.000
Pamidronat	Aredia, Pamitor, Pamidronsäure Generika	i.v.	1.000-5.000
Ibandronat	Bonviva, Bondronat, Osteonat, Osteoviva, Ibandronsäure Generika	i.v. oder p.o.	1.000
Alendronat	Fosamax, Alendronstad, Alendronsäure Generika	p.o.	1.000
Risedronat	Actonel, Risedronsäure Generika	p.o.	1.000
Etidronat	Didronel	p.o.	1

Tabelle 1: Wirkstoffe und Präparate aus der Gruppe der Bisphosphonate, modifiziert nach (Dannemann et al. 2008; Coxon et al. 2006)

1.3.5. Nebenwirkungen

Insgesamt zeigen Bisphosphonate eine geringe Rate an Komplikationen. Die Häufigkeit des Auftretens und der Schweregrad von Nebenwirkungen ist stark abhängig von der Dosis und der Verabreichungsform der BP (i.v. oder p.o.). Schwerwiegende Komplikationen der Bisphosphonattherapie treten fast ausschließlich in Folge einer intravenösen BP-Therapie auf. Außerdem zeigt sich eine starke Abhängigkeit der Nebenwirkungsrate von der Wirkpotenz des verabreichten BP. (Abrahamsen 2010)

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Werden BP oral verabreicht sind diese meist gut verträglich. Es können gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, oder Diarrhoe auftreten. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der oralen Therapie mittels BP und der gastroösophagealen Refluxerkrankung nachgewiesen werden. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen können jedoch durch die gemeinsame Einnahme mit ausreichend Wasser und einer aufrechten Körperposition nach Einnahme der BP vermindert werden. (Lin et al. 2013; Diab & Watts 2012)

Akute-Phase-Reaktion

Die Akute-Phase-Reaktion kann bei der intravenösen Verabreichung von hohen Dosen von Bisphosphonaten bei bis zu 54,9% der Patienten auftreten. (Anastasilakis et al. 2012) Diese Nebenwirkung ist gekennzeichnet durch grippeähnliche Symptome, wie Fieber, Myalgien, Arthralgien, Abgeschlagenheit und Leukozytose. Diese Symptome bilden sich nach einigen Tagen zurück. Die Akute-Phase-Reaktion ist nicht lebensgefährlich, zieht keine Folgeschäden nach sich und ist nur selten ein Grund für einen Therapieabbruch. (Thiébaud et al. 1997; Diab & Watts 2012)

Nephrotoxizität

Bisphosphonate werden ausschließlich über die Nieren eliminiert. Die Frage, ob Bisphosphonate irreversible Nierenschädigungen verursachen können ist heute nicht ausreichend geklärt. (Diab & Watts 2012) Es wird vermutet, dass eine hochdosierte intravenöse BP-Therapie in Verbindung mit einer eingeschränkten Nierenfunktion des Patienten zu Nierenschäden führen kann. Daher wird bei einer hochgradigen Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <15ml/min) von einer hochdosierten BP-Therapie abgeraten. (Miller 2009) Bei milderer Formen der Niereninsuffizienz (GFR >30ml/min) und auch bei normaler Nierenfunktion wurde eine BP-Therapie mit ausreichender Hydratation aus nephrologischer Sicht bisher als unbedenklich beschrieben. (Miller et al. 2008; Diab & Watts 2012) Neuerlich wurden jedoch einzelne Fälle von akutem Nierenversagen als Nebenwirkung der Therapie mittels BP bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beschrieben. (Hirschberg 2012; Edwards et al. 2013)

Vorhofflimmern

Im Jahr 2007 publizierte Black die sogenannte HORIZON-Studie. Diese wissenschaftliche Arbeit kam unter anderem zu dem Ergebnis, dass unter BP-Therapie (Zoledronsäure) ein signifikant höheres Risiko für Vorhofflimmern besteht. (Black et al. 2007) Dieser Zusammenhang wurde später vom selben Autor relativiert. (Black et al. 2012) In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Studien durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Bisphosphonaten und Vorhofflimmern zu klären. Diese Arbeiten kamen zu unterschiedlichen und wenig eindeutigen Ergebnissen. (Diab & Watts 2012)

Atypische Femurfrakturen

Eine weitere seltene Nebenwirkung in der Langzeitanwendung von BP ist die atypische Femurfraktur. Dabei handelt es sich um eine subtrochantäre Femurfraktur, welche nach geringem, oder auch gänzlich ohne Trauma auftritt. (Diab & Watts 2012) Es wird davon ausgegangen, dass durch die Unterdrückung des „bone remodellings“ unter der Wirkung der BP dem Knochen die Fähigkeit genommen wird sich nach Schädigungen der Knochenstruktur zu regenerieren bzw. sich adäquat an mechanische Belastungen zu adaptieren (siehe 1.4.4). Dies führt zu einer Anhäufung von Mikroverletzungen im Knochen bis es schließlich zur Fraktur kommt. (Visekruna et al. 2008) Die atypische Femurfraktur ist häufig im Vorfeld verbunden mit Schmerzen unbekanntem Ursprungs im Bereich des Oberschenkels. Nach einer atypischen Femurfraktur zeigen sich häufig Störungen der knöchernen Heilung. (Franceschetti et al. 2013)

BRONJ

Die BRONJ wird im folgenden Kapitel beschrieben (siehe 1.4).

1.4. Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose (BRONJ)

1.4.1. Definition

Seit der Erstbeschreibung der BRONJ im Jahre 2003 wurden von verschiedenen Fachgesellschaften unterschiedliche Definitionen dieser Pathologie erstellt. Die meisten Definitionen stützen sich auf das klinische Erscheinungsbild der BRONJ. Die heute am meisten verbreitete Definition ist jene der „American Association of Oral und Maxillofacial Surgeons“ (AAOMS). Auch diese Definition der BRONJ stützt sich auf das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung und dient unter anderem zur Abgrenzung der BRONJ von Wundheilungsstörung, oder ähnlichen anderen Pathologien der Mundregion, wie zum Beispiel der Osteoradionekrose (ORN). (Ruggiero et al. 2009; Grötz et al. 2012)

Die folgenden Punkte müssen nach der Definition der AAOMS zur Diagnosestellung der BRONJ erfüllt sein:

- eine laufende oder vorhergegangene Therapie mittels Bisphosphonaten
- freiliegender Kieferknochen bestehend über 8 Wochen
- keine Radiatio im Kieferbereich in der Anamnese

(Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws 2007)

1.4.2. Epidemiologie

Grundsätzlich tritt die BRONJ bei beiden Geschlechtern mit der gleichen Häufigkeit auf. Das durchschnittliche Alter der betroffenen Patienten liegt bei 66 Jahren. (Otto et al. 2012; Ruggiero 2011)

Hinsichtlich der Prävalenz der BRONJ zeigt sich, wie bereits zuvor erwähnt, eine starke Abhängigkeit von der Verabreichungsform (intravenös oder peroral) der Bisphosphonate, sowie der Grunderkrankung des Patienten. Die Prävalenz der

BRONJ bei Patienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie liegt bei Beachtung verschiedener Studien zwischen 0,8% und 12%. (Ruggiero et al. 2009; Mavrokokki et al. 2007; Hoff et al. 2008; Rugani et al. 2013) Das höchste Risiko eine BRONJ zu entwickeln zeigen dabei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung. (Khan et al. 2011)

Werden Bisphosphonate peroral verabreicht sinkt das Risiko einer BRONJ stark ab. Verlässliche epidemiologische Daten über die Häufigkeit der BRONJ bei Patienten, welche Bisphosphonate peroral erhalten liegen nicht vor. Nach der derzeitigen Datenlage zu schließen liegt die Inzidenz bei oraler Bisphosphonattherapie zwischen 0,01% und 0,06%. (Mavrokokki et al. 2007; Ruggiero et al. 2009) Eine Studie aus Deutschland beziffert die Prävalenz der BRONJ mit 0,00038% bei oraler BP-Applikation. (Felsenberg et al. 2006) Bei oraler Langzeittherapie mittels BP über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren scheint die Häufigkeit der BRONJ anzusteigen, jedoch fehlen auch hier aussagekräftige Studien zu genauen Häufigkeitsangaben. (Ruggiero 2011; Ulmner et al. 2013; Mavrokokki et al. 2007)

1.4.3. Ätiologie

Bisher existiert kein wissenschaftlicher Beweis für den kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Bisphosphonaten und der BRONJ, da der pathogenetische Zusammenhang bis heute unklar ist. Aus wissenschaftlichen Untersuchungen lassen sich jedoch die folgenden Zusammenhänge postulieren:

- Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen der Potenz des zur Therapie verwendeten Wirkstoffs aus der Gruppe der Bisphosphonate und dem Risiko des Auftretens einer BRONJ
- Es besteht eine negative Korrelation zwischen der Potenz des Bisphosphonates, sowie der Dauer der Therapie mittels Bisphosphonaten und dem Risiko einer BRONJ.
- Es besteht eine positive Korrelation zwischen der Dauer der Bisphosphonattherapie und dem Risiko einer BRONJ.

Auch wenn der pathogenetische Zusammenhang zwischen Bisphosphonaten und der BRONJ nicht bekannt ist, wird auf Grund der wissenschaftlichen Datenlage die BRONJ als Nebenwirkung der Therapie mittels Bisphosphonaten angesehen. (Dodson 2009; Ruggiero 2011)

Weiters werden in der Literatur verschiedene Faktoren beschrieben, welche neben den BP zusätzlich zur Entstehung der BRONJ beitragen können. Dabei handelt es sich beispielsweise um bestimmte Medikamente (Corticosteroide, Chemotherapeutika, Angiogeneseinhibitoren) oder auch individuelle Faktoren (Nikotinabusus, Mundhygiene). (Bamias et al. 2005) Diese Zusammenhänge und weitere Risikofaktoren werden in Kapitel 1.4.5 näher betrachtet.

1.4.4. Pathogenese

Im Folgenden werden verschiedene Hypothesen zur Entstehung der BRONJ beschrieben:

Bone remodelling

Die derzeit am weitesten verbreitete Hypothese zur Entstehung der BRONJ beschreibt die Störung physiologischer Vorgänge des Knochenstoffwechsels. Durch die hemmende Wirkung der Bisphosphonate auf den Knochenstoffwechsel wird die Funktion der Osteoklasten und in weiterer Folge auch die Aktivität der Osteoblasten beeinträchtigt. Beide Zelltypen (Osteoblasten und Osteoklasten) sind zentrale Elemente im Rahmen der Knochenheilung und Knochenadaptation („bone remodelling“). Diese Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels kann im Falle eines Traumas (z.B. Zahnextraktion) in Kombination mit anderen Faktoren zur Wundheilungsstörung und weiterer Folge zur Knochennekrose führen. (Allen & Burr 2009; Piesold et al. 2006)

Diese Hypothese wird auch durch die klinischen Beobachtungen bei jenen Patienten unterstützt, welche Denosumab als Osteoporosetherapie erhalten. Unter Denosumabtherapie kommt es in manchen Fällen zu der BRONJ ähnlichen Formen der Knochennekrose. Bei Denosumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, welcher die Osteoklastenaktivität hemmt und zur

Therapie der Osteoporose eingesetzt wird. (Neuprez et al. 2013; Diab & Watts 2013)

Angiogenese

In Studien konnte gezeigt werden, dass Bisphosphonate inhibierende Auswirkungen auf die Neoangiogenese ausüben. Durch die Wirkung von Bisphosphonaten sinkt die Serumkonzentration an „vascular endothelial growth factor“ (VEGF). VEGF ist einer der Hauptfaktoren im Rahmen der Neoangiogenese. Die verminderte Konzentration an VEGF führt zu geringerer Neubildung an Gefäßen und in weiterer Folge zur Reduktion der Durchblutung, bis hin zur ischämischen Schädigung von Geweben. (Santini et al. 2002; Nieves et al. 2009) Im Falle der BRONJ wird vermutet, dass die negative Auswirkung der Bisphosphonate auf die Neoangiogenese als Kofaktor bei der Entstehung der Knochennekrose wirkt. (Ruggiero 2011) In einer Studie von Wehrhan konnte die Verringerung der Angiogenese bei Patienten, welche an BRONJ erkrankt waren mittels immunhistochemischer Untersuchung nachgewiesen werden. (Wehrhan et al. 2011)

Toxizität

In wissenschaftlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Bisphosphonate auch direkte Auswirkungen auf die Zellproliferation der oralen Mukosa zeigen. Dies führt zur Störung der Wundheilung und ist damit zumindest als ein Teilaspekt bei der Entstehung der BRONJ zu sehen. (Landesberg et al. 2009)

Anatomische Besonderheiten/Infektion

Der Kieferknochen kommt im Vergleich mit anderen Knochenarealen besonders häufig mit der Umwelt und damit mit bakteriellen Erregern in Kontakt. Bei Verletzungen der Gingiva, nach der Extraktion eines Zahnes oder im Rahmen parodontaler Infektionen gelangen Bakterien der Mundhöhle bis an den Kieferknochen. Auch in der Folge von Infektionen des Pulpenkavums oder dentaler abszedierender Geschehen im Mundbereich kann es zur infektiösen Beteiligung des Kieferknochens kommen. (Marx 2003) Ebenso sind spezielle Eigenschaften der Mundschleimhaut bei der Entstehung der BRONJ von

Bedeutung. In Bereichen, in welchen der Knochen nur von besonders dünner Schleimhaut bedeckt ist (z.B. Crista mylohyoidea, Tori) tritt die BRONJ besonders häufig auf. Außerdem sind scharfe Knochenkanten und Exostosen im Bereich des Kieferkammes mit Irritation oder Perforation der Schleimhaut als pathogenetisch bedeutsam zu betrachten. Die BRONJ tritt etwa zweimal häufiger im Bereich der Mandibula, als im Bereich der Maxilla auf. Die Ursache hierfür ist bis dato nicht geklärt. (Ruggiero et al. 2009)

Die bakterielle Infektion des Kieferknochens könnte eine Rolle bei der Entstehung der BRONJ spielen. Letztlich ist jedoch nicht geklärt, ob die bakterielle Infektion für die Entstehung der BRONJ mitverantwortlich ist, oder ob es sich bei der bakteriellen Infektion einer Osteonekrose um eine Sekundärinfektion handelt. (Hansen et al. 2007)

Zusammenfassend kann vermutet werden, dass bei der Entstehung der BRONJ alle der oben genannten Mechanismen gemeinsam eine Rolle spielen. Der Kieferknochen besitzt grundsätzlich eine hohe Stoffwechselaktivität („bone turnover“). Es wurde gezeigt, dass dies zu einer starken Einlagerung der Bisphosphonate führt. In weiterer Folge wird Knochenstoffwechsel bzw. das „bone remodelling“ durch die BP-Therapie beeinträchtigt. Der Knochen verliert seine Fähigkeit auf mechanische Verletzungen oder auf Entzündungsreize zu reagieren. Dies erhöht das Risiko einer Knochennekrose. Zusätzlich führt die hohe Konzentration der Bisphosphonate zur Hemmung der Angiogenese und der mukosalen Zellproliferation. Diese beiden Faktoren begünstigen in weiterer Folge die Entstehung einer Nekrose. Welcher Faktor letztlich dafür verantwortlich ist, dass die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose ausschließlich den Kieferknochen betrifft ist bisher nicht geklärt. (Ruggiero 2011)

1.4.5. Risikofaktoren

Medikamentenassoziierte Risikofaktoren

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass das Risiko zur Entstehung der BRONJ von der Wirkpotenz des jeweiligen Bisphosphonates abhängig ist. Zoledronat und Pamidronat sind jene BP mit der höchsten Wirkpotenz (siehe Tabelle 1) und

haben auch das höchste BRONJ-Risiko. Zudem werden diese beiden Wirkstoffe meist i.v. verabreicht. Die Art der Verabreichung stellt, wie bereits beschrieben, ebenso einen wichtigen Risikofaktor dar. (Bamias et al. 2005; Ruggiero et al. 2009; Wilkinson et al. 2007)

Darüber hinaus steigt das Risiko der Entstehung einer BRONJ mit der akkumulierten Dosis der verabreichten Bisphosphonate. Dabei spielt nicht nur die Dauer der BP-Therapie, sondern auch die Dosierung der BP eine wichtige Rolle. (Bamias et al. 2005; Hoff et al. 2008)

Durch die lange Halbwertszeit der Bisphosphonate im menschlichen Knochen von bis zu zehn Jahren besteht das Risiko einer BRONJ selbst noch Monate bis Jahre nach absetzen der BP-Medikation weiter. Eine genaue Risikostratifizierung auf der Basis wissenschaftlicher Untersuchungen ist derzeit nicht möglich. (Ruggiero 2011)

Lokale Risikofaktoren

Eine weitere wichtige Gruppe von Risikofaktoren beinhaltet operative Eingriffe im Kieferbereich während oder nach einer Therapie mit Bisphosphonaten. Zu den oralchirurgischen Eingriffen, welche ein besonderes Risiko darstellen zählen zum Beispiel die Zahnextraktion, die zahnärztliche Implantation, Wurzelspitzenresektionen und parodontalchirurgische Eingriffe. (Durie et al. 2005; Badros et al. 2006; Hoff et al. 2008) In einer Studie von Tony Mavrokokki wurde gezeigt, dass sich das Risiko einer BRONJ in etwa verzehnfacht, wenn unter laufender Bisphosphonattherapie (p.o. und i.v.) eine Extraktion eines Zahnes vorgenommen wird. (Mavrokokki et al. 2007)

Zuletzt stellen auch entzündliche Erkrankungen des dentoalveolären Bereichs (z.B. Parodontitis oder abszedierende Geschehen) und Prothesendruckstellen Risikofaktoren für die Entstehung der BRONJ dar. (Hoff et al. 2008; Dannemann et al. 2008)

In den meisten Fällen sind lokale Risikofaktoren bei der Entstehung der BRONJ zu beobachten. Dies bedeutet jedoch nicht, dass ein solcher oraler Risikofaktor zwingend vorhanden sein muss, in seltenen Fällen kann die BRONJ auch spontan, ohne die oben genannte Faktoren auftreten. (O’Ryan & Lo 2012)

Systemische Faktoren

Es konnte gezeigt werden, dass systemische Erkrankungen bei der Entstehung der BRONJ eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang werden in der Literatur dialysepflichtige Nierenerkrankungen, Anämien, Adipositas und Diabetes genannt. (Wessel et al. 2009; Khamaisi et al. 2007; Jadu et al. 2007)

Auch Nikotinabusus wurde im Rahmen wissenschaftlicher Studien als Risikofaktor der BRONJ nachgewiesen. Einerseits führt Nikotin zur Vasokonstriktion und damit zur Reduktion der Durchblutung. Andererseits wird durch die Inhaltsstoffe des Tabakrauchs die Immunabwehr gestört. (Vahsevanos et al. 2009; Wessel et al. 2009)

Medikamentöse Begleittherapien

Es konnte gezeigt werden, dass eine systemische Chemotherapie, eine Therapie mittels Corticosteroiden und die Verabreichung von Angiogeneseinhibitoren das Risiko einer BRONJ erhöhen. (Saad et al. 2012; Khan et al. 2011)

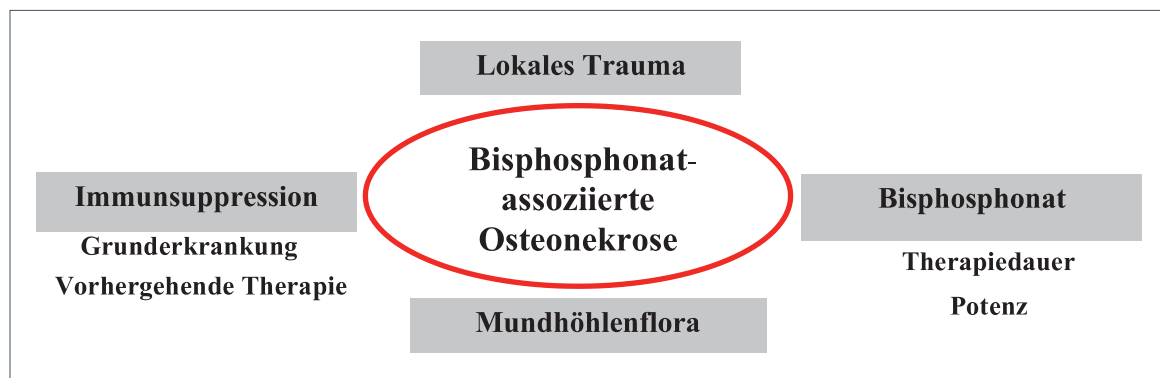


Abbildung 4: die wichtigsten Risikofaktoren der BRONJ (Dannemann et al. 2008)

Die einzelnen Risikofaktoren sind nicht als Einzelphänomene zu betrachten. Es kann vermutet werden, dass verschiedene Risikofaktoren in unterschiedlichem Ausmaß zusammenwirken und für die Entstehung einer BRONJ verantwortlich sind. Eine hochdosierte und hochpotente BP-Therapie, welche im Rahmen einer malignen Erkrankung intravenös verabreicht wird ist in Kombination mit oralchirurgischen Eingriffen als besonders risikobehaftet anzusehen (siehe Abbildung 4). (Ruggiero et al. 2009)

1.4.6. Klinik

Die Symptomatik der BRONJ ist meist unspezifisch, was die Diagnostik, vor allem in frühen Stadien, deutlich erschwert. Meist lässt sich die Diagnose BRONJ nur aus der Anamnese (BP-Therapie) und unspezifischen Symptomen stellen. Dabei ist das Kardinalsymptom der BRONJ der freiliegende und nekrotische Knochen im Kieferbereich. Der Kieferknochen zeigt sich gelb-bräunlich bis weiß, umrandet von einem Schleimhautdefekt. Dieses Hauptsymptom der BRONJ zeigt sich jedoch erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung. Typische Lokalisationen sind Extraktionsalveolen oder der Kieferkamm bei zahnlosen Kiefern. (Dannemann et al. 2008)

1.4.6.1. Einteilung nach der AAOMS

Auf Grund der unspezifischen Klinik der BRONJ wurden in den letzten Jahren zahlreiche Einteilungen der BRONJ entwickelt. Den meisten Einteilungen liegt das klinische Erscheinungsbild zugrunde. Im Folgenden wird nur auf die Einteilung der AAOMS eingegangen.

Nach der Einteilung der AAOMS werden folgende Stadien der BRONJ unterschieden: (Ruggiero et al. 2009)

Risikopatienten:

Diese Patienten zeigen keine Symptome einer BRONJ und somit auch keinen freiliegenden nekrotischen Knochen. Alleiniges Merkmal der Patienten dieser Gruppe ist die Bisphosphonattherapie (oral oder i.v.) in der Anamnese.

Stadium 0:

Die Patienten im Stadium 0 zeigen keinen freiliegenden nekrotischen Knochen, jedoch haben sie unspezifische Symptome, wie z.B. Schmerzen unbekanntem Ursprungs, Zahnlockerung ohne Parodontalerkrankung, Fistelbildungen ohne dentale Ursache, Knochenresorptionen unbekannter Genese, Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior oder

radiologisch sichtbare Knochenalterationen unbekanntes Ursprungs (siehe Abbildung 5).

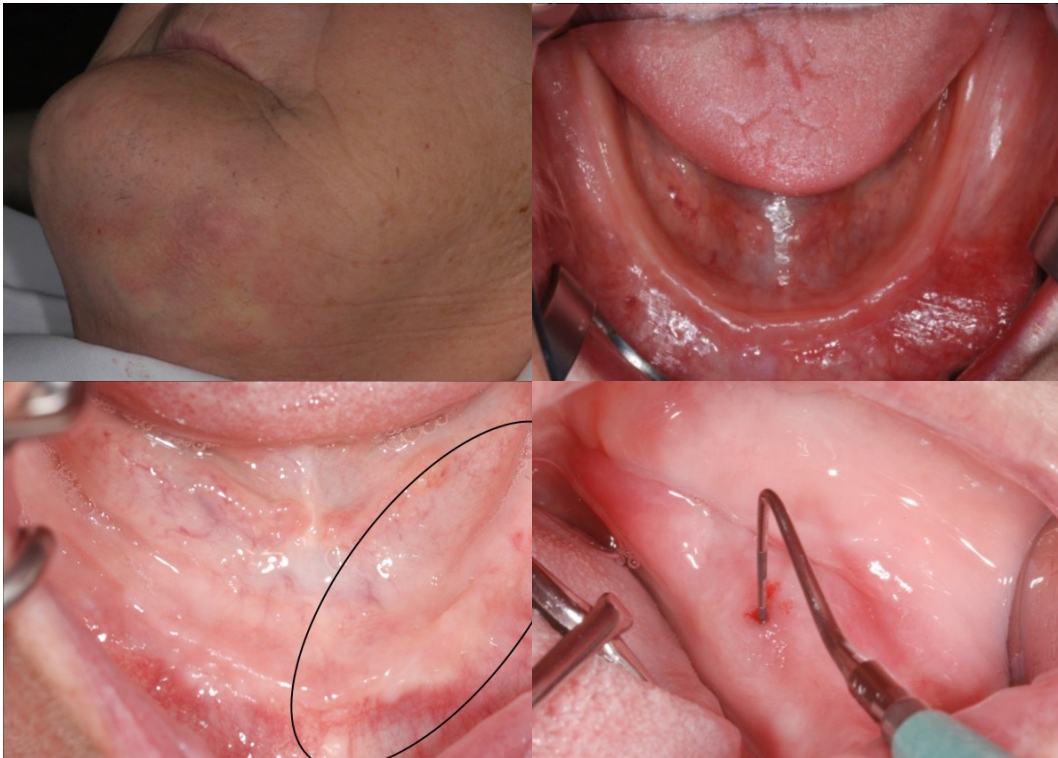


Abbildung 5: BRONJ Stadium 0 (oben: submandibuläre Schwellung bei unauffälligem intraoralen Befund; unten: intraorale Fistel) (Rugani 2012)

Stadium 1:

Diese Patienten zeigen exponierten und nekrotischen Knochen ohne weitere Symptome, wie Schmerzen oder Anzeichen einer Infektion (siehe Abbildung 6).



Abbildung 6: BRONJ Stadium 1 (Rugani 2012)

Stadium 2:

Die Patienten in Stadium 2 zeigen exponierten und nekrotischen Knochen. Außerdem werden Anzeichen einer Infektion, sowie folgende weitere Symptome festgestellt (siehe Abbildung 7):

- Foetor ex ore
- Zahnlockerung ohne parodontale Erkrankung
- Kieferkammfisteln
- Schwellung und Exsudation
- Schmerzen mit unbekanntem Ursprung
- Spontane Sensibilitätsstörung der Unterlippe (Vincent Symptom)
- Knochenresorptionen unbekannter Genese
- radiologisch sichtbare Knochenalterationen unbekanntem Ursprungs



Abbildung 7: BRONJ Stadium 2 (Rugani 2012)

Stadium 3:

Die Patienten dieser schwersten Form der BRONJ zeigen exponierten und nekrotischen Knochen verbunden mit Schmerzen, Zeichen einer Infektion und eine weitere der folgenden Pathologien (siehe Abbildung 8):

- Freiliegender, nekrotischer Knochen über den Processus alveolaris des betroffenen Kiefers hinausreichend
- Osteolyse bis an den Unterrand der Mandibula, oder bis an den Kieferhöhlenboden
- Interne Fistelbildung in die Kieferhöhle oder Sinus nasi
- Pathologische Frakturen
- Extraorale Fistelbildung



Abbildung 8: BRONJ Stadium 3 (Rugani 2012)

1.4.6.2. Diagnostik und Verlauf

Die BRONJ beginnt häufig subklinisch. In Stadium 0 können kaum Anzeichen einer BRONJ festgestellt werden. In diesem Stadium kann ausschließlich im Zusammenhang von Anamnese mit unspezifischen Symptomen in der Mundregion ein Verdacht auf BRONJ entstehen. Die Früherkennung der BRONJ ist wegen der häufig zu Beginn unspezifischen Symptomatik schwierig. Es ist daher ratsam in Verdachtsfällen ein bildgebendes Verfahren (z.B. Orthopantomogramm) zur Unterstützung der Diagnostik durchzuführen. Hier können sich bereits in frühen Stadien der BRONJ typische Befunde für diese Erkrankung

zeigen. (Rugani 2012; Ruggiero 2011) Folgende Veränderungen können im Rahmen einer radiologischen Bildgebung einen Hinweis auf eine BRONJ geben:

- Verbreiterung des Parodontalspalt
- Verdickung der Lamina dura
- Osteosklerose
- Unregelmäßigkeiten in der Trabekelstruktur der Spongiosa
- Verengung des Mandibularkanals
- Persistierende Alveolen post extractionem
- Osteolysen
- Knochensequesterbildung

(Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws 2007)

In einer wissenschaftlichen Arbeit von Stefano Fedele konnte gezeigt werden, dass bis zu 53,1% der Patienten mit einer BRONJ in Stadium 0 binnen weniger Monate ein höheres Stadium der Erkrankung (Stadium 1) entwickeln. (Fedele et al. 2010)

Erst ab dem Stadium 1 zeigt sich bei der klinischen oralen Inspektion das Leitsymptom der BRONJ, nämlich der freiliegende und nekrotische Kieferknochen. Für die Diagnostik der BRONJ ab Stadium 1 ist die Inspektion und Palpation, sowie die Erhebung einer genauen Anamnese von besonderer Bedeutung. Ab dem Stadium 2 nimmt die Häufigkeit an Komplikationen stark zu (siehe 1.4.6.1). (Grötz et al. 2012; Ruggiero et al. 2009)

In den fortgeschrittenen Stadien der BRONJ (Stadien 2 und 3) gewinnt die exakte Defektbeschreibung an Bedeutung. Dies kann aufgrund der nicht vorhandenen räumlichen Darstellung, sowie der fehlenden Weichgewebsdarstellung mittels Orthopantomogramm nicht ausreichend durchgeführt werden. Für die exakte Beschreibung der Ausdehnung der Osteonekrose sind weitere bildgebende Verfahren, wie ein CT, ein DVT oder ein MRT nötig. Auch eine PET oder Szintigraphie können die Diagnose unterstützen. (Dannemann et al. 2008; Stockmann, Hinkmann, et al. 2010)

Zur Sicherung der Diagnose und zum Ausschluss maligner Erkrankungen des Knochens (z.B. Knochenmetastasen) ist eine Biopsie mit histologischer Beurteilung indiziert. Weitere wichtige Differentialdiagnosen sind die

Osteoradionekrose und die Osteomyelitis, welche ebenso mittels Biopsie ausgeschlossen werden können. (Hansen et al. 2006)

1.4.7. Prävention

Therapeutische Erfolge im Rahmen der Therapie einer BRONJ sind häufig nur schwer zu erzielen. Die vollständige Heilung der BRONJ herbeizuführen ist oft nicht möglich. Aus diesem Grund sollte die Prävention der BRONJ oberste Priorität haben. (Ruggiero 2011; Grötz et al. 2012) Im Rahmen der Prävention der BRONJ spielt die Risikostratifizierung, sowie die Früherkennung eine wichtige Rolle. Dies ist eine Aufgabe, welche in erster Linie jener Arzt übernehmen muss, welcher die Indikation einer BP-Therapie stellt. Außerdem ist der Zahnarzt hinsichtlich der Prävention eine wichtige Instanz. Die Voraussetzung für sämtliche präventive Maßnahmen ist jedoch, dass die an der BP-Therapie beteiligten Personen (Therapeut, Zahnarzt, Patient) über das Risiko der BRONJ und über die Maßnahmen zur Prävention derselben informiert sind. (Dannemann et al. 2008; Grötz et al. 2012)

Folgende präventive Maßnahmen werden als wirkungsvoll erachtet:
nach (Grötz et al. 2012)

Aufklärung des Patienten:

Der Patient muss vor dem Beginn der Therapie mittels BP über das Risiko der BRONJ aufgeklärt werden. Außerdem soll der Patient über die Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beim Zahnarzt informiert werden bzw. diese veranlasst werden. (Grötz et al. 2012)

Prophylaxe vor BP-Therapie

Im Falle eines bevorstehenden Beginns einer i.v. BP-Therapie hat sich im Sinne der Prävention der BRONJ die zahnärztliche Untersuchung und die anschließende zahnmedizinische Sanierung vor Therapiebeginn als besonders wirkungsvoll gezeigt. Die Extraktion von nicht erhaltungswürdigen Zähnen, die Einleitung von

Mundhygienemaßnahmen und Herstellung gesunder parodontaler Verhältnisse, das Abtragen von scharfkantigen subgingivalen Knochenkanten, das Entfernen von Prothesendruckstellen, sowie der Abschluss sämtlicher invasiver zahnmedizinischer Behandlungen vor dem Einleiten einer BP-Therapie können das BRONJ-Risiko erheblich senken. Diese Überlegungen gelten auch für die orale BP-Therapie. (Dimopoulos et al. 2009; Ripamonti et al. 2009)

Prophylaxe während und nach BP-Therapie

Insgesamt müssen Indikationen für oralchirurgische Eingriffe unter laufender BP-Therapie besonders streng gestellt werden. Ist dennoch eine chirurgische Intervention nötig, wird eine Unterbrechung der BP-Therapie als sinnvoll erachtet. Ein Pausieren der Bisphosphonattherapie von bis zu drei Monate vor, bis zu drei Monate nach einem elektiven oralchirurgischen Eingriff scheint das Risiko der BRONJ zu senken. Außerdem ist eine peri- und postoperative systemische Antibiose (für ca. 14 Tage), sowie ein möglichst atraumatisches operatives Vorgehen empfohlen. Intraoperativ sollen scharfe Knochenkanten geglättet werden und eine primäre chirurgische Deckung der Operationswunde (z.B. der Extraktionsalveole), falls nötig mittels einem mukopersiostalen Lappen sichergestellt werden. Die Nahtentfernung sollte erst 14 Tage nach der Operation stattfinden. (Ruggiero et al. 2009; Grötz et al. 2012; Stockmann, Vairaktaris, et al. 2010)

Recall

Wichtig sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch den Zahnarzt, um die Früherkennung der BRONJ zu ermöglichen. (Grötz et al. 2012)

1.4.8. Therapie

Die Therapie der BRONJ gestaltet sich oft als schwierig und hat häufig nur palliativen Charakter. Im Rahmen der konservativen Therapie niedriger Stadien der BRONJ muss in erster Linie die bakterielle Infektion unter Kontrolle gehalten werden. Dazu kommen systemische antibiotische Maßnahmen (orale

Breitbandantibiotika, z.B. Penicilline), sowie lokale antimikrobielle Spülungen (z.B. CHX und Wasserstoffperoxyd) zum Einsatz. Außerdem müssen auftretende Schmerzen im Rahmen der BRONJ adäquat behandelt werden. Hierzu haben sich NSAR als wirksam gezeigt. (Ruggiero et al. 2009)

Die Erfolgsrate von chirurgischen Behandlungsstrategien der BRONJ ist kritisch zu betrachten. Dem Oralchirurgen stehen wenig invasive Therapiemöglichkeiten, wie das oberflächliche chirurgische Debridement des nekrotischen Bezirks, aber auch invasive Möglichkeiten, wie die vollständige Resektion der Nekrose zu Verfügung. Ein Hauptproblem der chirurgischen Therapie ist die hohe Anzahl an Rezidiven. Ein Grund dafür ist, dass sich Bisphosphonate im gesamten Kieferknochen ablagern und durch die Resektion der Nekrose der ursprüngliche Auslöser der Erkrankung nicht gänzlich entfernt werden kann. Außerdem kommt es, ausgelöst durch die BP, zu Störungen der Wundheilung (siehe 1.4.4). Grundvoraussetzung einer erfolgreichen radikalen Sanierung einer fortgeschrittenen BRONJ ist die systemische Antibiose vor und nach der Operation. (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws 2007; Ruggiero et al. 2009)

In weiterer Folge werden die Therapieempfehlungen der AAOMS bei diagnostizierter BRONJ aufgelistet (Ruggiero et al. 2009):

Risikopatienten

Hier ist keine Therapie erforderlich. Die Aufklärung des Patienten und regelmäßige Kontrollen werden empfohlen.

Stadium 0

In Stadium 0 steht ebenfalls die Aufklärung des Patienten im Mittelpunkt. Eventuell kann eine antibiotische oder antiphlogistische Therapie indiziert sein. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind obligat.

Stadium 1

Zusätzlich zu den Therapieempfehlungen bei Risikopatienten werden in Stadium 2 lokale antimikrobielle Spülungen empfohlen.

Stadium 2

Eine antiphlogistische Therapie und Antibiose werden ab Stadium 2 jedenfalls empfohlen. Weiters orale antimikrobielle Spülungen und eventuell oberflächliches Debridement.

Stadium 3

Empfohlen werden sämtliche Therapiemaßnahmen aus Stadium 2. Erst ab Stadium 3 wird die chirurgische Resektion der Nekrose empfohlen.

Folgende weitere adjuvante Therapiemöglichkeiten werden in der Literatur erwähnt (Rugani 2012):

- Hyperbare Oxygenierung
- Laser-gestützte resektive Chirurgie
- Photodynamische Therapie mittels Softlaser und Photosensitizer

1.4.9. Therapiekonzept am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie Graz

Das Konzept zur Therapie der BRONJ am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz orientiert sich prinzipiell an den Empfehlungen der AAOMS (siehe 1.4.6.1). (Ruggiero et al. 2009) Einige besondere Aspekte des Therapiekonzeptes der Universitätszahnklinik Graz werden im Folgenden beschrieben. (Rugani 2012)

Risikopatienten und Stadium 0

Auf Grund der häufigen Progredienz der BRONJ in fortgeschrittene Stadien der Erkrankung ist bei Risikopatienten und Patienten im Stadium 0 der Schwerpunkt des therapeutischen Vorgehens die Verhütung der Erkrankung und die engmaschigen Kontrolle. (Fedele et al. 2010; Rugani 2012) Die Maßnahmen dafür orientieren sich an der S3-Leitlinie der AWMF. (Grötz et al. 2012)

Stadium 1

Am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie Graz wird bei einer BRONJ in Stadium 1 grundlegend eine konservative Therapie durchgeführt, wie dies von der AAOMS empfohlen wird. (Ruggiero et al. 2009) Führen die konservativen Maßnahmen nicht zum Rückgang der klinischen Symptomatik wird bereits ab Stadium 1 der Erkrankung ein chirurgisches Vorgehen angestrebt. Die chirurgische Therapie umfasst das Debridement mit Entfernung der Knochennekrose, sowie einen dichten und spannungsfreien Wundverschluss mittels lokaler Verschiebelappen. Die Operation selbst wird unter antibiotischer Abschirmung vorgenommen. (Rugani 2012)

Stadium 2

Bei Patienten mit einer BRONJ in Stadium 2 wird mittels lokaler antimikrobieller Spülungen, sowie durch die systemische Verabreichung von antibiotischen und antiphlogistischen Medikamenten versucht die Erkrankung in das Stadium 1 zu überführen. Anschließend entspricht die weitere Therapie jener von Stadium 1. (Rugani 2012)

Stadium 3

Bei einer BRONJ in Stadium 3 wird die chirurgische Therapie meist an der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Therapieziel ist die vollständige chirurgische Resektion der Nekrose und anschließend die kieferchirurgische Rekonstruktion des Defektes. (Rugani 2012)

2. Material und Methoden

Die Befragung wurde mittels Fragebogen in digitaler Form durchgeführt. Die Erstellung des Fragebogens und die Befragung selbst wurden über die Homepage und die Software, bereitgestellt von SoSci Survey GmbH (www.sosicisurvey.de), durchgeführt.

Der Fragebogen wurde mit freundlicher Genehmigung von Dr. Sebastian Kühl und Dr. Alba Flury übernommen (Flury 2011). Es wurden geringfügige Anpassungen des Fragebogens durchgeführt. Diese Änderungen sind hauptsächlich länderspezifischen Unterschieden geschuldet (z.B. Wirkstoffe). Der Fragebogen beinhaltete hauptsächlich Fragen, um Antworten auf folgende Fragestellungen geben zu können:

1. Welche Fachärzte verschreiben bei welchen Indikationen Bisphosphonate?
2. Welche Präparate werden in welcher Verabreichungsform verschrieben?
3. Wie hoch ist das Risikobewusstsein bezüglich der BRONJ bei der Verordnung der BP?
4. Ist die BRONJ als Nebenwirkung der BP-Therapie bekannt?
5. Betreiben BP verordnende Fachärzte Prävention hinsichtlich der BRONJ?
6. Wie wird im Falle einer auftretenden BRONJ verfahren?

Der Originalfragebogen wurde am Ende dieser Arbeit beigefügt (siehe Anhang 1).

Entsprechend der oben genannten Fragestellungen und auch der Indikationen zur BP-Therapie wurden Fachärzte der folgenden medizinischen Spezialdisziplinen ausgewählt: Allgemeinmedizin, Gynäkologie, Innere Medizin, Urologie, Unfallchirurgie und Orthopädie. Weiters wurde die Suche auf die Bezirke Graz und Graz-Umgebung beschränkt. Zur Ermittlung der Daten jener Personen, welche Fachärzte der ausgewählten Disziplinen waren wurde auf das Ärzteverzeichnis der österreichischen Ärztekammer zurückgegriffen (www.aerztekammer.at). Außerdem wurden die Fachärzte der entsprechenden Fächer an der medizinischen Universität Graz ermittelt (<https://online.medunigraz.at>). Insgesamt konnten auf diesem Weg 963 Fachärzte der oben genannten Disziplinen ausfindig gemacht werden (siehe Tabelle 2).

Facharzt/Bezirk	Graz	Graz-Umgebung	Universitätsklinik Graz	Summe
Allgemeinmedizin	396	130		526
Innere Medizin	116	16	67	199
Gynäkologie	66	17	20	103
Orthopädie	41	8	7	56
Unfallchirurgie	41	9	6	56
Urologie	16	2	5	23
Summe	676	182	105	963

Tabelle 2: Gesamtzahlen der Fachärzte der ausgewählten Disziplinen in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung, absolute Zahlen (Quelle: Ärzteverzeichnis der österreichischen Ärztekammer und Personalverzeichnis der Medizinischen Universitätsklinik Graz, Stand: November 2013)

Von den 963 Fachärzten der ausgewählten Fachrichtungen konnten die E-Mail-Adressen von insgesamt 725 (75,3%) ermittelt werden. Zur Ermittlung der E-Mailadressen wurde wiederum das Ärzteverzeichnis der österreichischen Ärztekammer herangezogen. Zusätzlich wurden fehlende Adressen mittels Internetrecherche ergänzt. Dabei wurden vor allem die Inhalte der Datenbank der Herold Business Data GmbH und die privaten Homepages der Fachärzte aufgesucht. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über jenes Personenkollektiv, welches zur Befragung eingeladen wurde (siehe Tabelle 3).

Facharzt/Bezirk	Graz	Graz-Umgebung	Universitätsklinik Graz	Summe
Allgemeinmedizin	285	94		379
Innere Medizin	84	12	67	163
Gynäkologie	48	12	20	80
Orthopädie	30	6	7	43
Unfallchirurgie	30	6	6	42
Urologie	12	1	5	18
Summe	489	131	105	725

Tabelle 3: Fachärzte der ausgewählten Disziplinen in Graz und Graz-Umgebung deren E-Mail-Adresse ermittelt werden konnte, absolute Zahlen

Die Einladung zur Teilnahme an der Befragung wurde 03.12.2013 erstmals mittels E-Mail versandt. Am 10.12.2013 und am 07.01.2014 wurde jeweils eine Erinnerung zur Teilnahme an der Befragung mittels E-Mail versandt. Die Befragung endete am 15.01.2014.

Die erhobenen Daten wurden von Dipl.-Ing. Irene Mischak statistisch ausgewertet. Es wurde eine deskriptive Datenanalyse mittels SPSS durchgeführt.

3. Ergebnisse

Von den 725 zur Teilnahme aufgeforderten Personen folgten 163 der Einladung. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 22,5%. Die Geschlechterverteilung unter den Befragten liegt bei 36,8% weiblicher und 63,2% männlicher Fachärzte (siehe Tabelle 4). Der größere Anteil der Teilnehmer mit 77,3% ist im Bezirk Graz tätig. 21,5% entfallen auf Fachärzte, welche im Bezirk Graz-Umgebung arbeiten. Mit jeweils 35% haben die Allgemeinmediziner und die Internisten die höchsten Anteile unter den Teilnehmern. Unter den Befragten sind außerdem 13,5% Gynäkologen, 9,2% Orthopäden, 3,7% Urologen und 3,7% Unfallchirurgen (siehe Tabelle 5).

Geschlecht	Anz.	%
männlich	103	63,2
weiblich	60	36,8

Tabelle 4: Die Geschlechterverteilung unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen

Region	Graz		Graz-Umgebung		Andere		Alle	
	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
Facharzt								
Allgemeinmedizin	38	23,3	19	11,7	0	0	57	35
Innere Medizin	48	29,4	8	4,9	1	0,6	57	35
Gynäkologie	20	12,3	2	1,2	0	0	22	13,5
Orthopädie	11	6,7	4	2,5	0	0	15	9,2
Unfallchirurgie	5	3,1	1	0,6	0	0	6	3,7
Urologie	4	2,5	1	0,6	1	0,6	6	3,7
Alle	126	77,3	35	21,5	2	1,2	163	100

Tabelle 5: Die Verteilung der Fachdisziplinen und der Bezirke unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen

25,2% der Befragten arbeiten in einer Privatordination, 24,5% in einer Kassenordination. 23,9% der Teilnehmer nennen das Universitätsklinikum, 5,5% ein Landeskrankenhaus und 1,2% ein Ambulatorium als ihren Arbeitsplatz. Der restliche Anteil von 19,5% entfällt auf Kombinationen der genannten Arbeitsplätze (siehe Tabelle 6).

Arbeitsplatz	Anz.	%
Privatordination	41	25,2
Kassenordination	40	24,5
Universitätsklinik	39	23,9
Landeskrankenhaus	9	5,5
Ambulatorium	2	1,2
Privatordination und Universitätsklinik	10	6,1
Privatordination und Landeskrankenhaus	10	6,1
Kassenordination und Privatordination	5	3,1
Privatordination und Ambulatorium	3	1,8
Kassenordination und Ambulatorium	2	1,2
Kassenordination und Landeskrankenhaus	1	0,6
Universitätsklinik und Landeskrankenhaus	1	0,6

Tabelle 6: Die Verteilung der Arbeitsplätze unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen

3,7% der Befragten geben an weniger als 5 Jahre Berufserfahrung zu haben. 22,1 haben 5-15 Jahre, 58,3% haben 15-30 Jahre und 15,3% haben über 30 Jahre Berufserfahrung (siehe Tabelle 7). Der überwiegende Anteil der Befragten (89,6%) hat das Studium an der Medizinischen Universität Graz absolviert. 4,9% geben eine Universität im Ausland, 3,1% die Medizinische Universität Wien und 1,8% die Medizinische Universität Innsbruck an (siehe Tabelle 8). Der größte Anteil der Befragten (88,3%) absolvierte die Facharztausbildung innerhalb des Bundeslandes Steiermark. 3,7% machten die Ausbildung zum Facharzt im Ausland, 1,2% in Kärnten und jeweils 0,6% in Vorarlberg, Tirol und Oberösterreich (siehe Tabelle 9).

Berufsjahre	Anz.	%
<5	6	3,7
5-15	36	22,1
15-30	95	58,3
>30	25	15,3
fehlend	1	0,6

Tabelle 7: Verteilung der Anzahl der Berufsjahre unter den Befragten, absolute und relative Zahlen

Studienort	Anz.	%
Karl-Franzens Univ. / Medizinische Universität Graz	146	89,6
Universität im Ausland	8	4,9
Med. Universität Wien	5	3,1
Med. Universität Innsbruck	3	1,8
fehlend	1	0,6

Tabelle 8: Verteilung des Studienorts unter den Teilnehmern, absolute und relative Zahlen

Ort der Facharztausbildung	Anz.	%
Steiermark	144	88,3
Ausland	6	3,7
Kärnten	2	1,2
Vorarlberg	1	0,6
Tirol	1	0,6
Oberösterreich	1	0,6
fehlend	8	4,9

Tabelle 9: Die Verteilung der Bundesländer, in welchem die Facharztausbildung absolviert wurde, absolute und relative Zahlen

Insgesamt ist der Anteil der Bisphosphonat verordnenden Fachärzte hoch. 79,8% aller Befragten geben an Bisphosphonate zu verschreiben. Nur 20,2% der Fachärzte verordnen keine BP. Besonders hoch ist der Anteil der Bisphosphonat verschreibenden Fachärzte unter den Urologen (100%) und den Gynäkologen (95,5%). 89,5% der Internisten, 86,7% der Orthopäden, 64,9% der Allgemeinmediziner und 33,3% der Unfallchirurgen arbeiten mit BP (siehe Tabelle 10).

Facharzt	verordnen BP		verordnen keine BP	
	Anz.	%	Anz.	%
Urologie	6	100,0	0	0,0
Gynäkologie	21	95,5	1	4,5
Innere Medizin	51	89,5	6	10,5
Orthopädie	13	86,7	2	13,3
Allgemeinmedizin	37	64,9	20	35,1
Unfallchirurgie	2	33,3	4	66,7
Alle	130	79,8	33	20,2

Tabelle 10: Anteile der Bisphosphonat verschreibenden Fachärzte nach Fächern, absolute und relative Zahlen

Diese Arbeit befasst sich mit dem Risikobewusstsein Bisphosphonat verschreibender Fachärzte gegenüber der BRONJ. Im Folgenden werden daher nur Antworten jener Fachärzte berücksichtigt, welche BP verordnen (n=130).

Unter jenen Fachärzten, welche BP verordnen ist die häufigste Indikation zur BP-Therapie die Osteoporose mit 90%. 51,5% nennen Knochenmetastasen, 28,5% eine Hyperkalzämie, 25,4% das Mammakarzinom und 20% das Prostatakarzinom als Indikation für eine BP-Therapie. Zu den selten genannten Indikationen zählen das Multiple Myelom (13,8%), der Mb. Paget (11,5%), die Osteopenie (9,2%) und das Blasenkarzinom (6,9%). Folgende weitere Indikationen wurden unter dem Punkt „andere“ hinzugefügt: Ostitis fibrosa cystica, COPD, fibröse Dysplasie,

erhöhtes Frakturrisiko aus anderen Gründen, Knochenmarksödem. In den einzelnen Fächern folgt die Häufigkeit der genannten Indikationen der Disziplin. Die Osteoporose wird unter den Allgemeinmedizinern (94,6%), den Gynäkologen (95,2%), Internisten (94,1%) und Orthopäden (92,3%) am häufigsten genannt. Unter den Internisten wird als Indikation die Hyperkalzämie mit 64,7% im Vergleich zu den anderen Fächern besonders häufig aufgeführt. Das Mammakarzinom ist für 42,9% der Gynäkologen eine Indikation für die BP-Therapie. Unter den Urologen ist das Prostatakarzinom (100%) und das Blasenkarzinom (66,7%) besonders häufig (siehe Tabelle 11).

Facharzt	Allg.	Gyn.	Uro.	Inn.	Unf.	Orth.	Alle
Indikation	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %
Osteoporose	35 94,6	20 95,2	0 0	48 94,1	2 100	12 92,3	117 90
Knochenmetastasen	22 59,5	8 38,1	4 66,7	29 56,9	0 0	4 30,8	67 51,5
Hyperkalzämie	3 8,1	1 4,8	0 0	33 64,7	0 0	0 0	37 28,5
Mammakarzinom	11 29,7	9 42,9	0 0	13 25,5	0 0	0 0	33 25,4
Prostatakarzinom	8 21,6	0 0	6 100	12 23,5	0 0	0 0	26 20
Multiples Myelom	1 2,7	0 0	0 0	15 29,4	0 0	2 15,4	18 13,8
Mb. Paget	3 8,1	0 0	0 0	9 17,6	0 0	3 23,1	15 11,5
Osteopenie	3 8,1	0 0	0 0	6 11,8	0 0	3 23,1	12 9,2
Blasenkarzinom	1 2,7	0 0	4 66,7	4 7,8	0 0	0 0	9 6,9
Andere	1 2,7	0 0	0 0	5 9,8	1 50	0 0	7 5,4

Tabelle 11: Indikationen für die Verordnung von BP nach Fachdisziplin, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)

Insgesamt verordnen 63,1% der Fachärzte einen Wirkstoff aus der Gruppe der Bisphosphonate 1-5 mal pro Monat. 23,8% verschreiben BP 5-20 mal und 10,8% über 20 mal pro Monat (siehe Tabelle 12). Besonders häufig sind Gynäkologen (76,2%), Urologen (100%) und Unfallchirurgen (100%) in jener Gruppe anzutreffen, welche selten BP verordnet (1-5 mal pro Monat). Die Zahlen bezüglich der Unfallchirurgen und Urologen haben jedoch auf Grund der geringen

Teilnehmerzahl dieser Fachdisziplinen geringe Aussagekraft. Überdurchschnittlich oft sind Allgemeinmediziner (20,6%) in der Gruppe der besonders häufig verschreibenden Ärzte zu finden (>20 mal pro Monat; siehe Tabelle 12).

Insgesamt werden BP unter allen befragten Fachärzten zu 75,2% sowohl oral, als auch intravenös verabreicht. 15,5% verordnen BP ausschließlich in oraler, 9,3% ausschließlich in intravenöser Form. Bei der Betrachtung der einzelnen Fachdisziplinen unterscheiden sich die Ergebnisse voneinander. Die Gynäkologen (38,1%), die Unfallchirurgen (50%) und die Orthopäden (38,5%) bevorzugen die rein orale Verabreichung von BP. Überdurchschnittlich häufig verordnen Allgemeinmediziner (86,1%) und Internisten (82,4%) Bisphosphonate oral und intravenös. Fachärzte der Urologie bevorzugen zu 50% die intravenöse Applikationsform der BP (siehe Tabelle 13).

Facharzt	Allg.	Gyn.	Uro.	Inn.	Unf.	Orth.	Alle
Verordnung/ Monat	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %
1-5 mal	13 38,2	16 76,2	6 100	35 68,6	2 100,0	10 76,9	82 63,1
5-20 mal	14 41,2	5 23,8	0 0	11 21,6	0 0	1 7,7	31 23,8
>20 mal	7 20,6	0 0	0 0	5 9,8	0 0	2 15,4	14 10,8
keine Angabe	3 8,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 2,3

Tabelle 12: Verteilung der Verordnungshäufigkeit von BP in den Fachdisziplinen, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)

Verabreichungsform	oral		intravenös		oral und intravenös	
	Anz.	%	Anz.	%	Anz.	%
Allgemeinmedizin	2	5,6	3	8,3	31	86,1
Gynäkologie	8	38,1	1	4,8	12	57,1
Urologie	0	0,0	3	50,0	3	50,0
Innere Medizin	4	7,8	5	9,8	42	82,4
Unfallchirurgie	1	50,0	0	0,0	1	50,0
Orthopädie	5	38,5	0	0,0	8	61,5
Alle	20	15,5	12	9,3	97	75,2

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Verabreichungsform der BP unter den befragten Fachärzten nach Fächern, absolute und relative Zahlen

86,2% aller befragten Fachärzte gaben an Alendronat zu verordnen. Die weiteren Häufigkeiten der Verordnung lagen bei 68,5% für Ibandronat, 65,4% für Zoledronsäure, 40,8% für Risedronat, 16,9% für Pamidronat und 3,1% für Etidronat. 3,8% der Befragten gaben zusätzlich andere Wirkstoffe an. Insgesamt waren dies fünf Fachärzte von denen vier Denosumab und einer Tiludronat hinzufügten (siehe Tabelle 14).

Die Gruppe der Allgemeinmediziner verordnet überdurchschnittlich häufig Alendronat (89,2%), Ibandronat (86,5%) und Risedronat (51,4%). Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, welche vorwiegend per oral verabreicht werden. Von den Urologen und Internisten dagegen werden besonders oft Wirkstoffe verschrieben, welche zur intravenösen Gabe vorgesehen sind: Zoledronsäure und Pamidronat. Zoledronsäure wird von allen Urologen (100%) und von 86,3% der Internisten verordnet. Pamidronat wird von 25,5% der Internisten und damit überdurchschnittlich oft verabreicht (siehe Tabelle 14).

Facharzt	Allg.	Gyn.	Uro.	Inn.	Unf.	Orth.	Alle
Präparat	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %
Alendronat	33 89,2	19 90,5	2 33,3	44 86,3	1 50,0	13 100	112 86,2
Ibandronat	32 86,5	11 52,4	0 0	39 76,5	1 50,0	6 46,2	89 68,5
Zoledronsäure	19 51,4	9 42,9	6 100	44 86,3	0 0	7 53,8	85 65,4
Risedronat	19 51,4	10 47,6	0 0	19 37,3	0 0	5 38,5	53 40,8
Pamidronat	6 16,2	1 4,8	1 16,7	13 25,5	0 0	1 7,7	22 16,9
Etidronat	1 2,7	0 0	0 0	2 3,9	0 0	1 7,7	4 3,1
andere	1 2,7	0 0	0 0	3 5,9	0 0	1 7,7	5 3,8

Tabelle 14: Häufigkeiten der Verordnung der Wirkstoffe nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)

86,2% aller befragten Fachärzte nannten die Osteonekrose des Kiefers und 83,8% gastrointestinale Beschwerden als bekannte Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie. Überdurchschnittlich häufig mit 100% ist die Osteonekrose des Kiefers unter den Urologen bekannt. Die Hypokalzämie wurde

von 53,8% aller Fachärzte, die Akute-Phase-Reaktion wurde von 55,4% und Gelenkbeschwerden wurden von 39,2% genannt. Folgende zusätzlichen Nebenwirkungen wurden und dem Punkt „andere“ angeführt: chronisches Nierenversagen, atypische Femurfrakturen, Schwindel, Übelkeit, Alopezie, Hautausschläge und gastroösophageale Refluxerkrankung (siehe Tabelle 15).

Facharzt	Allg.	Gyn.	Uro.	Inn.	Unf.	Orth.	Alle
Nebenwirkung	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %
Osteonekrosen des Kiefers	31 83,8	18 85,7	6 100	45 88,2	1 50	11 84,6	112 86,2
Gastrointestinale Beschwerden	31 83,8	20 95,2	3 50	45 88,2	1 50	9 69,2	109 83,8
Akute-Phase-Reaktion	22 59,5	15 71,4	1 16,7	28 54,9	1 50	5 38,5	72 55,4
Hypokalzämien	16 43,2	11 52,4	4 66,7	31 60,8	0 0	8 61,5	70 53,8
Gelenkbeschwerden	15 40,5	9 42,9	1 16,7	20 39,2	0 0	6 46,2	51 39,2
Kopfschmerzen	11 29,7	6 28,6	1 16,7	11 21,6	1 50	4 30,8	34 26,2
Vorhofflimmern	4 10,8	2 9,5	0 0	4 7,8	0 0	2 15,4	12 9,2
Devitalisierung der Zahnpulpa	2 5,4	3 14,3	1 16,7	4 7,8	0 0	1 7,7	11 8,5
Halluzinationen	3 8,1	1 4,8	0 0	2 3,9	0 0	1 7,7	7 5,4
Xerostomie	1 2,7	0 0	1 16,7	5 9,8	0 0	0 0	7 5,4
Gesteigerte Kariesanfälligkeit	1 2,7	1 4,8	0 0	3 5,9	0 0	0 0	5 3,8
Andere	2 5,4	1 4,8	2 33,3	6 11,8	0 0	1 7,7	12 9,2

Tabelle 15: Häufigkeiten der bekannten Nebenwirkungen nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)

Insgesamt führen 27,7% aller befragten Fachärzte eine enorale Untersuchung vor Beginn einer Therapie mittels BP durch. 20% aller Mediziner überweisen ihre Patienten zu einer zahnärztlichen Untersuchung vor dem Therapiebeginn. Überdurchschnittlich häufig untersuchen Urologen (50%) und Internisten (35,3%) die Mundhöhle ihrer Patienten. 83,3% der Urologen und damit überdurchschnittlich viele überweisen Patienten zum Zahnarzt vor Einleitung einer BP-Therapie. Gynäkologen überweisen ihre Patienten zu 42,9% und damit

besonders oft zu einer prätherapeutischen zahnärztlichen Untersuchung. Allgemeinmediziner führen zu 24,3% eine enorale Untersuchung und zu 10,8% eine Überweisung ihrer Patienten vor der Einleitung der BP-Therapie durch und liegen damit unter dem Durchschnitt (siehe Tabelle 16).

Fachärzte aus dem Bezirk Graz führen zu 31,6% eine prätherapeutische enorale Untersuchung durch. Bei Fachärzten im Bezirk Graz-Umgebung tun dies 13,8%. Ein zahnärztliches Konsilium holen 22,4% der Mediziner im Bezirk Graz, 13,8% im Bezirk Graz-Umgebung vor der Einleitung einer BP-Therapie ein (siehe Tabelle 17).

Facharzt	US ja		ÜW ja	
	Anz.	%	Anz.	%
Allgemeinmedizin	9	24,3	4	10,8
Gynäkologie	6	28,6	9	42,9
Urologie	3	50,0	5	83,3
Innere Medizin	18	35,3	8	15,7
Unfallchirurgie	0	0	0	0
Orthopädie	0	0	0	0
Alle	36	27,7	26	20

Tabelle 16: Häufigkeiten der prätherapeutischen enoralen Untersuchung und des prätherapeutischen zahnärztlichen Konsiliums nach Fächern, absolute und relative Zahlen (US: enorale Untersuchung, ÜW: Überweisung zum Zahnarzt)

Region	US ja		ÜW ja	
	Anz.	%	Anz.	%
Graz	31	31,6	22	22,4
Graz Umgebung	4	13,8	4	13,8
andere	1	33,3	0	0
Gesamt	36	27,7	26	20

Tabelle 17: Häufigkeit der prätherapeutischen enoralen Untersuchung und des prätherapeutischen zahnärztlichen Konsiliums nach Regionen, absolute und relative Zahlen (US: enorale Untersuchung, ÜW: Überweisung zum Zahnarzt)

63,1% aller Fachärzte nennen die zahnärztliche Implantation als Risikoeingriff in Verbindung mit einer BP-Therapie. 56,2% ist bekannt, dass es sich bei der Extraktion eines Zahnes um einen Risikoeingriff handelt. Besonders häufig wurden die Extraktion und die Implantation in der Gruppe der Urologen als Risikoeingriff erkannt (jeweils zu 83,3%). 23,1% aller Fachärzte nennen die prothetische Therapie, 10% die Parodontaltherapie, 3% die professionelle Zahnreinigung und 1,5% die Zahnfüllung als Risikoeingriff (siehe Tabelle 18).

Facharzt	Allg.	Gyn.	Uro.	Inn.	Unf.	Orth.	Alle
Eingriffe	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %
zahnärztliches Implantat	23 62,2	13 61,9	5 83,3	34 66,7	1 50	6 46,2	82 63,1
Extraktion eines Zahnes	19 51,4	11 52,4	5 83,3	33 64,7	0 0	5 38,5	73 56,2
prothetische Versorgung	8 21,6	3 14,3	0 0	14 27,5	1 50	4 30,8	30 23,1
Parodontaltherapie	1 2,7	6 28,6	3 50	2 3,9	0 0	1 7,7	13 10
professionelle Zahnreinigung	0 0	1 4,8	0 0	1 2	1 50	0 0	3 2,3
Zahnfüllung	0 0	1 4,8	0 0	1 2	0 0	0 0	2 1,5

Tabelle 18: Bekannte zahnärztliche Risikoeingriffe in Verbindung mit einer BP-Therapie nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)

Bei der Schätzung der Prävalenz der BRONJ innerhalb des eigenen Patientenkollektivs geben 24,6% aller Fachärzte 0% an. Die größte Gruppe mit 38,5% beziffert die Prävalenz der BRONJ mit weniger als 1% und weitere 13,5% der Befragten mit 1-2%. Nur 10,8% sind der Meinung die Prävalenz sei im Bereich von 2-5% (siehe Tabelle 19).

Facharzt	Allg.	Gyn.	Uro.	Inn.	Unf..	Orth.	Alle
Prävalenz	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %
0%	12 32,4	6 28,6	3 50	7 13,7	2 100	2 15,3	32 24,6
<1%	13 35,1	9 42,9	1 16,7	24 47,1	0 0	3 23,1	50 38,5
1-2%	5 13,5	3 14,3	2 33,3	7 13,7	0 0	1 7,7	18 13,5
2-5%	3 8,1	1 4,8	0 0	7 13,7	0 0	3 23,1	14 10,8
5-10%	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 7,7	1 0,8
andere	1 2,7	0 0	0 0	3 5,9	0 0	0 0	4 3,1
Keine Antwort	3 8,1	2 9,5	0 0	3 5,9	0 0	3 23,1	11 8,5

Tabelle 19: Verteilung der geschätzten Prävalenz der BRONJ innerhalb des Patientenkollektivs des jeweiligen Facharztes nach Fächern, absolute und relative Zahlen (Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.: Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)

Im Fall einer auftretenden BRONJ ist der häufigste Überweisungsort die Klinik mit 71,5%. 26,2% der Fachärzte überweisen beim Verdacht auf BRONJ an den Kieferchirurgen und 17,7% an den Zahnarzt (siehe Tabelle 20).

Facharzt	Allg.	Gyn.	Uro.	Inn.	Unf.	Orth.	Alle
Überweisung	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %	Anz %
Klinik	24 64,9	15 71,4	5 83,3	37 72,5	2 100	10 76,9	93 71,5
Kieferchirurg	10 27	5 23,8	2 33,3	13 25,5	2 100	2 15,4	34 26,2
Zahnarzt	9 24,3	4 19	2 33,3	7 13,7	0 0	1 7,7	23 17,7
andere	0 0	0 0	0 0	1 2	0 0	0 0	1 0,8

*Tabelle 20: Ort an den eine BRONJ überwiesen wird nach Fächern, absolute und relative Zahlen
(Allg.: Allgemeinmedizin, Gyn.: Gynäkologie, Uro.: Urologie, Inn.: Innere Medizin, Unf.:
Unfallchirurgie, Orth.: Orthopädie)*

4. Diskussion

Insgesamt ist der Anteil der BP verordnenden Ärzte unter den Befragten mit 79,8% hoch. Auch der Bekanntheitsgrad der BRONJ scheint hoch zu sein: 86,2% kennen die BRONJ als Nebenwirkung der BP-Therapie. Gleichzeitig besteht jedoch Unsicherheit bezüglich der Einstufung des Risikos für eine BRONJ sowie der zahnärztlichen Risikoeingriffe während einer BP-Therapie. Nur etwa die Hälfte der Befragten wusste, dass es sich bei der Extraktion eines Zahnes um einen Risikoeingriff unter laufender BP-Therapie handelt. Dabei ist die Extraktion eines Zahnes die häufigste Ursache zur Entstehung der BRONJ. (Mavrokokki et al. 2007) Außerdem werden präventive Maßnahmen zur Verhütung der BRONJ, wie sie in der S3-Leitlinie der AWMF gefordert werden, nur in seltenen Fällen durch die befragten Fachärzte veranlasst. (Grötz et al. 2012) Nur etwa ein Viertel der Befragten führt eine prätherapeutische enorale Untersuchung durch. Christian Walter konnte zeigen, dass die Prävalenz der BRONJ ohne Untersuchung der Mundhöhle deutlich unterschätzt wird. (Walter et al. 2010) Zwei weitere Studien von Ripamonti und Dimopoulos zeigten, wie wichtig die prätherapeutische zahnärztliche Sanierung zur Verhütung der BRONJ ist. (Dimopoulos et al. 2009; Ripamonti et al. 2009) Jedoch findet diese Präventionsmaßnahme kaum Anwendung. Werden Patienten vor der Einleitung der BP-Therapie nicht zum Zahnarzt überwiesen kann auch der Zahnmediziner seinen präventiven Aufgaben im Zusammenhang mit der BRONJ, wie von Dannemann empfohlen, nicht nachkommen. (Dannemann et al. 2008) Ein weiterer wichtiger Aspekt zum Thema Prävention der BRONJ wurde von Stefano Fedele aufgezeigt. In seiner wissenschaftlichen Arbeit konnte gezeigt werden, dass bis zu 53,1% der Patienten mit einer BRONJ in Stadium 0 binnen weniger Monate ein höheres Stadium der Erkrankung (Stadium 1) entwickeln. (Fedele et al. 2010) Dies zeigt, wie wichtig sowohl das Risikobewusstsein bezüglich der BRONJ, als auch die Durchführung präventiver Maßnahmen zur Verhütung der BRONJ durch den BP verordnenden Facharzt ist.

Bei einer Rücklaufquote von 22,5% (n=163) kann von einem repräsentativen Anteil innerhalb der befragten Fachärzte ausgegangen werden. Dies untermauert

die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Arbeit. Jedoch sind die Teilergebnisse der Fächer mit geringer Teilnehmerzahl (Unfallchirurgie und Urologie) als eingeschränkt anzusehen. Eine ähnliche Problematik zeigt sich in der Vergleichsstudie von Alba Flury. (Flury 2011) Die Umfrage, welche dieser Studie aus Basel zugrunde liegt, ist mit insgesamt 181 Teilnehmern zahlenmäßig mit der hier vorliegenden Studie vergleichbar.

Insgesamt ist der Anteil der Bisphosphonat verschreibenden Fachärzte der ausgewählten Fächer in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung mit 79,8% hoch. Besonders häufig werden BP von Fachärzten der Urologie, der Gynäkologie und der Inneren Medizin verordnet. Ein Grund dafür liegt in der Häufigkeit mit der Fachärzte der genannten Disziplinen mit Indikationen für eine BP-Therapie, wie der Osteoporose und malignen Erkrankungen, konfrontiert sind. Erstaunlich ist in diesem Zusammenhang, dass von den Allgemeinmedizinern verhältnismäßig selten BP verschrieben werden. Sie liegen mit 64,9% unter dem allgemeinen Durchschnitt. In der Vergleichsstudie zeigen sich bezüglich der Allgemeinmedizin andere Ergebnisse. Hier liegt der Anteil der BP verordnenden Allgemeinmediziner mit 86,9% deutlich höher. Insgesamt verordnen 84% des gesamten schweizerischen Fachärztekollektivs Bisphosphonate. (Flury 2011) Damit liegt der Prozentsatz der BP verschreibenden Mediziner in Graz und Graz-Umgebung um 4,2% niedriger als in der Vergleichsstudie.

Die Ergebnisse aus den einzelnen medizinischen Fächern bezüglich der Indikationen für eine BP-Therapie erklären sich durch das Patientenkollektiv und deren Grunderkrankungen der jeweiligen Fachdisziplinen. Gleiches gilt für die verordneten Wirkstoffe und deren Verabreichungsform (oral oder intravenös) in den einzelnen Fächern. Zum Beispiel verordnen Gynäkologen besonders häufig den Wirkstoff Alendronat zur Therapie der Osteoporose. Alendronat wird üblicherweise oral verabreicht, was wiederum den relativ hohen Anteil der ausschließlich oral verordnenden Fachärzte unter den Gynäkologen erklärt. Urologen verordnen besonders oft Zoledronsäure zur intravenösen Therapie des Prostata- oder Blasenkarzinoms.

Bezüglich der Verordnungshäufigkeit pro Monat zeigt es sich, dass Bisphosphonate meist seltener als 5 mal pro Monat verordnet werden. Insgesamt verordnet nur ein Drittel der Fachärzte aller Fachrichtungen BP öfter als 5 mal im Monat. Auffällig sind in diesem Zusammenhang die Fachärzte der Allgemeinmedizin. In diesem Kollektiv verordnen über 60% BP öfter als 5 mal pro Monat. Innerhalb der Allgemeinmediziner scheinen es also zwei Gruppen mit unterschiedlichem Verhalten zu geben. Entweder werden BP gar nicht verordnet oder überdurchschnittlich häufig.

Die zentrale Frage innerhalb des Fragebogens war die Frage nach möglichen Nebenwirkungen der BP. Die Osteonekrose des Kiefers wurde von 86,2% aller BP verordnenden Fachärzte als bekannte Nebenwirkung genannt. Die BRONJ scheint demnach die am besten bekannte Nebenwirkung der BP-Therapie zu sein. Es stellt sich jedoch die Frage, ob alle Teilnehmer der Umfrage die BRONJ tatsächlich als Nebenwirkung der BP-Therapie kannten oder, ob die Antworten auch aus dem Kontext des Fragebogens gegeben wurden. Es war selbstverständlich von Seiten des Autors nicht möglich eine Befragung zum Thema BRONJ durchzuführen ohne die BRONJ namentlich zu nennen. Somit besteht die Möglichkeit, dass ein Teil der Antworten aus dem Zusammenhang mit dem Fragebogen selbst gegeben wurden. Ein weiterer Hinweis darauf lässt sich daraus schließen, dass weitere seltene Nebenwirkungen der BP-Therapie, wie die Hypokalzämie oder das Vorhofflimmern, deutlich seltener genannt wurden. In der Vergleichsarbeit von Alba Flury ist diese Problematik ebenfalls beschrieben. Auch hier wurde die BRONJ als Nebenwirkung der BP-Therapie von 86% der Teilnehmer als Antwort gegeben. Gleichzeitig wurden ähnlich seltene Nebenwirkungen in dieser Arbeit ebenfalls weit seltener genannt. (Flury 2011)

Die Ergebnisse zur Frage nach den risikobehafteten zahnärztlichen Eingriffen zeigt die Verunsicherung der BP verordnenden Mediziner der Bezirke Graz und Graz-Umgebung gegenüber BRONJ besonders deutlich. Mit 63,1% wurde die zahnärztliche Implantation häufiger als die Extraktion eines Zahnes (56,2%) als Risikoeingriff in Bezug auf die BRONJ genannt. Dabei gilt es in der Literatur als nachgewiesen, dass die Extraktion eines Zahnes die häufigste Ursache zur Entstehung der BRONJ darstellt. (Mavrokokki et al. 2007) In diesem

Zusammenhang fallen die Fachärzte der Urologie positiv auf. 83,3% der Urologen wussten um das Risiko der Zahnextraktion in Kombination mit einer BP-Behandlung bescheid. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass sich im Durchschnitt nur etwas mehr als die Hälfte der BP verordnenden Fachärzte des Risikos einer BRONJ bei zahnärztlichen Eingriffen in Verbindung mit einer BP-Therapie bewusst sind. Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kommt Alba Flury bei der Auswertung der Ergebnisse des Vergleichskollektivs in der Schweiz. (Flury 2011)

Die Ergebnisse bezüglich der Prävalenz der BRONJ sind als kritisch zu betrachten. Einerseits existieren keine gesicherten wissenschaftlichen Daten zur Epidemiologie der BRONJ, andererseits ist eine Abschätzung der Prävalenz im einstelligen Prozentbereich durch den Facharzt als ungenau einzuschätzen. Dennoch gab ein Viertel aller BP verordnenden Mediziner eine Prävalenz von 0% an. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Fachärzte noch niemals mit einer BRONJ in Kontakt gekommen sind. Weitere 38,5% nannten eine Prävalenz von unter 1%. Die Daten bezüglich der klinischen Beobachtungen zur Häufigkeit der BRONJ, welche in Rahmen der hier vorliegenden Umfrage erhoben wurden, decken sich somit nur teilweise mit den wissenschaftlichen Daten. In den Fachdisziplinen mit vermehrten onkologischen Indikationen zur BP-Therapie (z.B. Urologie und Gynäkologie) hätte, wie in der Literatur beschrieben, eine höhere Prävalenz der BRONJ erwartet werden können. (Ruggiero et al. 2009) Dieser Zusammenhang konnte mittels der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie nicht dargestellt werden. Die Vergleichsstudie aus Basel kommt zu ähnlichen Ergebnissen, jedoch liegen die Häufigkeiten bezüglich der Prävalenz der BRONJ etwas niedriger. 19,7% der Befragten haben laut der zitierten Arbeit noch nie eine BRONJ gesehen, weitere 59,9% gehen von einer Prävalenz von unter 1% aus. (Flury 2011)

Ein Grund für die im Vergleich zur Literatur als geringer eingeschätzte Prävalenz könnte die unauffällige Symptomatik der BRONJ vor allem im Stadium 0 der Erkrankung sein. Auch in Stadium 1 der BRONJ ist die klinische Symptomatik durch den nicht ausreichend sensibilisierten Arzt durchaus schwierig zu erkennen. Dies führt zu einem weiteren Punkt, welcher die niedrige Schätzung der Häufigkeit der BRONJ erklären kann. Nämlich nach der Frage, ob die Mundhöhle des Patienten im Rahmen einer BP-Therapie überhaupt untersucht wird. In einer

Untersuchung von Christian Walter konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der BRONJ ohne Untersuchung der Mundhöhle unterschätzt wird. (Walter et al. 2010)

Die Ergebnisse bezüglich der präventiven Maßnahmen zur Verhütung der BRONJ, wie die enorale Untersuchung durchgeführt vom BP verordnenden Facharzt selbst oder ein prätherapeutisch angeordnetes zahnärztliches Konsilium, verdeutlichen, dass das Risikobewusstsein gegenüber der BRONJ als gering einzuschätzen ist. Insgesamt führt etwa nur ein Viertel der BP verschreibenden Fachärzte eine prätherapeutische enorale Untersuchung durch. Nur jeder fünfte Mediziner überweist Patienten vor der Einleitung einer BP-Therapie zur zahnärztlichen Untersuchung. Dabei wird die zahnärztliche Sanierung vor Beginn einer BP-Therapie in der Literatur als eine der wichtigsten Maßnahmen in der BRONJ-Verhütung angesehen. (Dimopoulos et al. 2009; Ripamonti et al. 2009) Sehr ähnliche Ergebnisse diesbezüglich ergaben sich auch innerhalb des schweizerischen Befragungskollektivs. (Flury 2011)

Bei der Betrachtung der einzelnen Fachgruppen zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Art der Verabreichung der BP (i.v. oder p.o.) und dem Risikobewusstsein gegenüber der BRONJ. Unter den Allgemeinmedizinern werden besonders häufig Wirkstoffe verordnet, welche oral verabreicht werden (Alendronat, Ibandronat und Risedronat). Werden diese Wirkstoffe zur Therapie eingesetzt zeigen Patienten ein geringeres Risiko eine BRONJ zu entwickeln, als dies beispielsweise bei der intravenösen Verabreichungsform der Fall ist. (Ruggiero et al. 2009) Das geringere Risiko der oralen Therapie mittels BP scheint auch das Risikobewusstsein der Allgemeinmediziner gegenüber der BRONJ zu beeinflussen. In den Ergebnissen dieser Arbeit zeigt sich diesbezüglich, dass diese Ärztegruppe besonders selten eine prätherapeutische Überweisung zum Zahnarzt und somit kaum präventive Maßnahmen durchführt.

Anders stellt sich die Situation unter den Urologen und Internisten dar. Diese beiden Ärztegruppen haben besonders häufig mit malignen Erkrankungen als Indikation für eine BP-Therapie zu tun, wobei in diesen Krankheitsfällen häufig eine intravenöse BP-Therapie durchgeführt wird. Dies kann auch in den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie bestätigt werden, denn Urologen und Internisten verordnen besonders häufig Wirkstoffe zur intravenösen Verabreichung (z.B. Zoledronsäure und Pamidronat). Es ist bekannt, dass im Rahmen einer

intravenösen BP-Therapie zur Behandlung einer malignen Erkrankung die BRONJ als Komplikation besonders häufig auftritt. (Ruggiero et al. 2009) Dies scheint sich auf das Risikobewusstsein der Fachärzte für Urologie und für innere Medizin auszuwirken. Diese beiden Fachgruppen führen im Vergleich zu einem hohen Prozentsatz präventive Maßnahmen zur Verhütung der BRONJ durch.

Interessant sind die Ergebnisse bezüglich der Frage nach dem Überweisungsort im Falle einer BRONJ. Der größte Teil der BP verordnenden Mediziner überweist Patienten mit einer BRONJ an die Klinik. Der genaue Überweisungsort wurde jedoch nur von wenigen Fachärzten definiert. Etwa ein Viertel entschied sich für eine Überweisung direkt an den Kieferchirurgen. Nur jeder fünfte BP verschreibende Arzt zieht eine Überweisung an den Zahnarzt in Betracht. Im Vergleich dieser Ergebnisse mit den Resultaten der Vergleichsstudie aus der Schweiz zeigen sich keine auffälligen Unterschiede. (Flury 2011)

5. Schlussfolgerung

Insgesamt werden Bisphosphonate von einem sehr hohen Anteil der befragten Fachärzte der Bezirke Graz und Graz-Umgebung verschrieben. Einem hohen Prozentsatz der Befragten ist die BRONJ als Nebenwirkung der BP-Therapie bekannt. Dennoch ist das Risikobewusstsein der Mediziner bezüglich der BRONJ und der Informationsstand betreffend dem Stellenwert der Prävention dieser Erkrankung als unzureichend einzustufen. Nur ein geringer Anteil der Befragten Fachärzte beteiligt sich aktiv an der Prävention der BRONJ. Ähnlich problematisch sind die Ergebnisse zum Informationsstand der Befragten bezüglich zahnärztlicher Risikoeingriffe. Häufig sind die Auslöser der BRONJ nicht bekannt.

In Summe hat es sich gezeigt, dass zwischen den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung und der Vergleichsstudie aus der Schweiz keine bedeutenden Unterschiede bezüglich des Risikobewusstseins und des Informationsstandes der BP verordnenden Fachärzte bestehen.

Eine ausreichende Aufklärung und Information der verordnenden Fachärzte ist Grundlage für die Prävention der BRONJ. In diesem Zusammenhang besteht ein dringender Informationsbedarf. Zuletzt kann davon ausgegangen werden, dass die BRONJ häufig auf Grund der mangelnden Sensibilisierung der BP verordnenden Fachärzte unerkannt bleibt.

Ausblick

Zur Erhöhung des Risikobewusstseins der BP verordnenden Mediziner bezüglich der BRONJ und deren Prävention wäre eine verstärkte Zusammenarbeit mit jenen Fachärzten, welche regelmäßig mit dieser Nebenwirkung zu tun haben, nämlich mit Zahnärzten und Kieferchirurgen, wünschenswert. Die Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ (ASORS) der Deutschen Krebsgesellschaft hat zu diesem Zweck einen Laufzettel zur Unterstützung der interdisziplinären Zusammenarbeit erstellt (Quelle: www.onkosupport.de; siehe Anhang 2).

Nur durch ausreichende Information aller Beteiligten und durch interdisziplinäre Zusammenarbeit kann die erfolgreiche Prävention der BRONJ gelingen.

Literaturverzeichnis

- Abrahamsen, B., 2010. Adverse effects of bisphosphonates. *Calcified tissue international*, 86(6), pp.421–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407762> [Accessed December 11, 2012].
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, A.A. of O. and M.S. 2007, 2007. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), pp.369–376. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239106019793>.
- Allen, M.R. & Burr, D.B., 2009. Mandible matrix necrosis in beagle dogs After 3-years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg.*, 66(5), pp.987–994.
- Anastasilakis, A.D. et al., 2012. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*, 50(5), pp.1130–1134. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328212000610>.
- Badros, A. et al., 2006. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(6), pp.945–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484704> [Accessed September 17, 2013].
- Bamias, A. et al., 2005. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(34), pp.8580–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314620> [Accessed September 11, 2013].
- Black, D., Delmas, P. & Eastell, R., 2007. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 356(18), pp.1809–1822. Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:new+england+journal#2> [Accessed October 13, 2013].
- Black, D., Reid, I. & Boonen, S., 2012. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27(2), pp.243–254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271395> [Accessed October 13, 2013].

- Coxon, F.P., Thompson, K. & Rogers, M.J., 2006. Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(3), pp.307–312. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489206000610>.
- Cremers, S. & Papapoulos, S., 2011. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), pp.42–49. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328211000184>.
- Dannemann, C., Grätz, K.W. & Zwahlen, R.A., 2008. Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin*, 118(2), pp.113–118.
- Delmas PD., 2005. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.*, 17(4), pp.462–6.
- Diab, D. & Watts, N., 2013. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opinion on Drug Safety*, (Epub ahead of print).
- Diab, D.L. & Watts, N.B., 2012. Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41(3), pp.487–506. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852912000291>.
- Dimopoulos, M. a et al., 2009. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 20(1), pp.117–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689864> [Accessed October 13, 2013].
- Dixon, R., Tricker, N. & Garetto, L., 1997. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res*, 76(6), p.336.
- Dodson, T.B., 2009. Intravenous Bisphosphonate Therapy and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5, Supplement), pp.44–52. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239108018302>.
- Dominguez, L. et al., 2011. Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology*, 12(5), pp.397–408. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-011-9344-5>.
- Drake, M., Clarke, B. & Khosla, S., 2008. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), pp.1032–1045. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611606071> [Accessed February 9, 2014].

- Durie, B., Katz, M. & Crowley, J., 2005. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.*, 353(1), pp.99–102.
- Edwards, B.J. et al., 2013. Acute kidney injury and bisphosphonate use in cancer: a report from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, 9(2), pp.101–6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3595436&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>.
- Estilo, C.L. et al., 2008. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *The oncologist*, 13(8), pp.911–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695259> [Accessed September 11, 2013].
- Fedele, S. et al., 2010. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *The American journal of medicine*, 123, pp.1060–1064.
- Felsenberg, D., Hoffmeister, B. & Amling, M., 2006. Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 103(46), p.17. Available at: <http://www.aerzteblatt.de/pdf/103/46/a3078.pdf> [Accessed February 12, 2014].
- Fleisch, H., 2007. [Introduction to bisphosphonates. History and functional mechanisms]. *Der Orthopäde*, 36(2), pp.103–4, 106–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17277961> [Accessed October 8, 2013].
- Fleisch, H., 1998. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine reviews*, 19(1), pp.80–100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510215>.
- Flury, A., 2011. *Bisphosphonatinduzierte Osteonekrosen des Kiefers Gegenwärtiger Wissensstand der verordnenden Fachärzte der Kantone Basel Stadt und Basel Land*. Universität Basel.
- Franceschetti, P. et al., 2013. Risk factors for development of atypical femoral fractures in patients on long-term oral bisphosphonate therapy. *Bone*, 56(2), pp.426–431. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S875632821300272X>.
- Glass, D.A. et al., 2003. A New Insight into the Formation of Osteolytic Lesions in Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 349, pp.2479–2480.
- Gnant, M., 2011. Zoledronic acid in breast cancer: latest findings and interpretations. *Therapeutic advances in medical oncology*, 3(6), pp.293–301. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3210470&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed January 21, 2014].

- Grötz, K., Piesold, J. & Al-Nawas, B., 2012. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. , pp.1–18. Available at: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf.
- Hansen, T. et al., 2007. Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 451(6), pp.1009–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952459> [Accessed October 13, 2013].
- Hansen, T. et al., 2006. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 35(3), pp.155–60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454811>.
- Hirschberg, R., 2012. Renal complications from bisphosphonate treatment. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 6(3). Available at: http://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Fulltext/2012/09000/Renal_complications_from_bisphosphonate_treatment.9.aspx.
- Hoff, A.O. et al., 2008. Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. , 23(6), pp.826–836.
- Jadu, F. et al., 2007. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18(12), pp.2015–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804475> [Accessed September 17, 2013].
- Kanis, J.A., 1995. Bone and cancer: pathophysiology and treatment of metastases. *Bone*, 17, p.101S–105S.
- Karbe, K., 1976. The early history of the battle against phosphoronecrosis in Germany. *Z Gesamte Hyg.*, 22(6), pp.447–54.
- Khamaisi, M. et al., 2007. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(3), pp.1172–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179196> [Accessed September 17, 2013].
- Khan, A. a et al., 2011. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *The Journal of*

- rheumatology*, 38(7), pp.1396–402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498483> [Accessed February 9, 2014].
- Kühl, S. et al., 2012. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - A review. *Oral oncology*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22525606> [Accessed May 9, 2012].
- Landesberg, R. et al., 2009. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*, 66(5), pp.839–847.
- Lerner, U.H., 2006. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *Journal of Dental Research*, 85, pp.584–595.
- Lin, D. et al., 2013. Oral Bisphosphonates and the Risk of Barrett’s Esophagus: Case-Control Analysis of US Veterans. *The American journal of gastroenterology*, 108(10), pp.1576–1583. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857477> [Accessed October 12, 2013].
- Marx, R.E. et al., 2005. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 63, pp.1567–75.
- Marx, R.E., 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.*, 61(9), pp.1115–7. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3448248&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>.
- Mavrokokki, T. et al., 2007. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *Journal of oral and maxillofacial surgery official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65, pp.415–23.
- Michaelson, M.D. & Smith, M.R., 2005. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(32), pp.8219–24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16278476> [Accessed September 21, 2013].
- Miller, P.D., 2009. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Chronic Renal Disease. *Seminars in Nephrology*, 29(2), pp.144–155. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0270929509000084>.
- Miller, P.D. et al., 2008. Renal tolerability of intermittent intravenous ibandronate treatment for patients with postmenopausal osteoporosis: a review. *Clinical and experimental rheumatology*, 26(6), pp.1125–33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19210886>.

- Neuprez, a et al., 2013. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, (July 12). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835864> [Accessed October 16, 2013].
- Nieves, B.J., Amore, P.A.D. & Bryan, B.A., 2009. The function of vascular endothelial growth factor. *Biofactors*, 35(4), pp.332–7.
- O’Ryan, F.S. & Lo, J.C., 2012. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure: Clinical Course and Outcomes. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, pp.1–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595135> [Accessed May 20, 2012].
- Otto, S. et al., 2012. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40(4), pp.303–309. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010518211001156>.
- Piesold, J.-U., Al-Nawas, B. & Grötz, K. a, 2006. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG*, 10(5), pp.287–300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960697> [Accessed September 13, 2013].
- Ripamonti, C.I. et al., 2009. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 20(1), pp.137–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647964> [Accessed October 13, 2013].
- Rugani, P., 2012. *Evaluierung verschiedener Behandlungsstrategien von Osteonekrose der Kieferknochen – Erstellung eines Behandlungskonzeptes*. Medizinische Universität Graz.
- Rugani, P. et al., 2013. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clinical oral investigations*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749244>.
- Ruggiero, S.L. et al., 2009. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Australian endodontic journal : the journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, 35(3), pp.119–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19961450>.

- Ruggiero, S.L., 2011. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1218, pp.38–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946580> [Accessed April 12, 2012].
- Ruggiero, S.L. et al., 2004. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 62, pp.527–534.
- Russell, R.G.G., 2011. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*, 49(1), pp.2–19. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328211009690>.
- Saad, F. et al., 2012. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23, pp.1341–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986094>.
- Santini, D. et al., 2002. Pamidronate Induces Modifications of Circulating Angiogenetic Factors in Cancer Patients Pamidronate Induces Modifications of Circulating Angiogenetic Factors in Cancer Patients. *Clin Cancer Res.*, 8(5), pp.1080–1084.
- Scholten, M., 2010. *Die Ätiologie der chronischen Kieferosteomyelitis unter besonderer Berücksichtigung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose*. Universität Bonn.
- Stockman, R., 1899. On the Cause of So-Called Phosphorus Necrosis of the Jaw in Match-Workers. *British Medical Journal*, 1(1984), pp.9–10.
- Stockmann, P., Vairaktaris, E., et al., 2010. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Supportive Care in Cancer*, 18(4), pp.449–460. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0688-1>.
- Stockmann, P., Hinkmann, F., et al., 2010. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 14(3), pp.311–317. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-009-0293-1>.
- Thiébaud, D. et al., 1997. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcified tissue international*, 61(5), pp.386–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351880>.
- Ulmner, M., Jarnbring, F. & Törring, O., 2013. Osteonecrosis of the Jaw in Sweden Associated With the Oral Use of Bisphosphonate. *Journal of Oral and*

Maxillofacial Surgery, 6(221). Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239113008288>.

Vahtsevanos, K. et al., 2009. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(32), pp.5356–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805682> [Accessed October 13, 2013].

Visekruna, M., Wilson, D. & McKiernan, F.E., 2008. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(8), pp.2948–52. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18522980> [Accessed October 13, 2013].

Walter, C. et al., 2010. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head & face medicine*, 6, p.11.
Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2912876&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>.

Warriner, A.H. & Saag, K.G., 2013. Osteoporosis Diagnosis and Medical Treatment. *Orthopedic Clinics of North America*, 44(2), pp.125–135. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0030589813000060>.

Wehrhan, F. et al., 2011. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 112(2), pp.216–221. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210411001016>.

Wessel, J., Dodson, T. & Zavras, A., 2009. Zoledronate and other risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.*, 66(4), pp.625–631.

Wilkinson, G.S. et al., 2007. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(13), pp.1016–24. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596574> [Accessed September 17, 2013].

Woo, S.B., Hellstein, J.W. & Kalmar, J.R., 2006. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine*, 144, pp.753–761.

Anhang 1: Fragebogen

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

Vielen Dank, dass Sie sich zur Teilnahme an dieser Befragung entschieden haben. Die Beantwortung der folgenden Fragen wird nicht länger als 5 Minuten in Anspruch nehmen. Bitte seien Sie gewiss, dass sämtliche Daten anonym erhoben und vertraulich behandelt werden.

mit freundlichen Grüßen

Dr. med. univ. Sebastian Groß

1. Bitte nennen Sie Ihr Geschlecht:

- weiblich
- männlich

2. Bitte nennen Sie Ihre Facharztausbildung:

(Mehrfachauswahl möglich)

- Allgemeinmedizin
- Gynäkologie
- Urologie
- Innere Medizin
- Med. Onkologie
- Hämatologie
- Unfallchirurgie
- Orthopädie
- Andere

3. Bitte nennen Sie Ihren Arbeitsplatz:

(Mehrfachauswahl möglich)

- Ordination mit Kassen
- Privatordination
- Universitätsklinik
- Landeskrankenhaus
- Ambulatorium

4. Bitte nennen Sie den Bezirk in dem Sie tätig sind:

- Graz
- Graz-Umgebung
- andere

5. Bitte nennen Sie die Anzahl Ihrer Berufsjahre:

- <5
- 5-15
- 15-30
- >30

6. Bitte nennen Sie die Universität an der Sie Ihr Medizinstudium (vorwiegend) absolviert haben:

- Karl-Franzens-Universität Graz/Medizinische Universität Graz
- Medizinische Universität Innsbruck
- Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
- Medizinische Universität Wien
- Universität im Ausland

7. Bitte nennen Sie das Bundesland in dem Sie Ihre Facharztausbildung absolviert haben:

- Vorarlberg
- Tirol
- Salzburg
- Steiermark
- Kärnten
- Oberösterreich
- Niederösterreich
- Wien
- Burgenland
- Ausland

8. Verordnen Sie Bisphosphonate?

- Ja
- Nein

9. Bei welchen Indikationen verordnen Sie Bisphosphonate?
(Mehrfachauswahl möglich)

- Osteoporose
- Osteopenie
- Knochenmetastasen
- Hyperkalzämie
- Osteodystrophia deformans (Mb. Paget)
- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom
- Multiples Myelom
- Blasenkarzinom
- Andere

10. Wie oft verordnen Sie Bisphosphonate im Monat?

- 1-5 mal
- 5-20 mal
- >20 mal

11. In welcher Form verordnen Sie Bisphosphonate?

- ausschließlich oral
- ausschließlich intravenös
- oral und intravenös

12. Welche Wirkstoffe aus der Gruppe der Bisphosphonate verordnen Sie?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Zoledronsäure (z.B. Zometa, Aclasta, Zoledronsäure Generika)
- Ibandronat (z.B. Bonviva, Bondronat, Osteonat, Osteoviva, Ibandronsäure Generika)
- Pamidronat (z.B. Aredia, Pamitor, Pamidronsäure Generika)
- Alendronat (z.B. Fosamax, Alendronstad, Alendronsäure Generika)
- Risedronat (z.B. Actonel, Risedronsäure Generika)
- Etidronat (z.B. Didronel)
- andere

13. Untersuchen Sie die Mundhöhle Ihres Patienten vor der Einleitung einer Therapie mittels Bisphosphonaten?

- ja
- nein

14. Überweisen Sie Ihre Patienten vor der Einleitung einer Therapie mittels Bisphosphonaten zu einer zahnärztlichen Voruntersuchung?

- ja
- nein

15. Welche Nebenwirkungen/Komplikationen können Bisphosphonate verursachen?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Gastrointestinale Beschwerden
- Vorhofflimmern
- Osteonekrosen des Kiefers
- Gesteigerte Kariesanfälligkeit
- Halluzinationen
- Akute-Phase-Reaktion (grippeähnliche Symptome)
- Gelenkbeschwerden
- Hypokalzämien
- Devitalisierung der Zahnpulpa
- Kopfschmerzen
- Xerostomie
- Andere

16. Berücksichtigen Sie bei der Aufklärung Ihrer Patienten die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens als mögliche Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie?

- ja
- nein

17. Welche der folgenden zahnärztlichen Maßnahmen haben ein besonders hohes Risiko eine Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose zu verursachen?

(Mehrfachauswahl möglich)

- Extraktion eines Zahnes
- professionelle Zahnreinigung
- prothetische Versorgung
- Zahnfüllung
- zahnärztliches Implantat
- Parodontaltherapie

18. Wie viele Ihrer Patienten haben eine bekannte Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers? Wie hoch schätzen Sie die Prävalenz innerhalb Ihres Patientenkollektivs?

- 0%
- <1%
- 1-2%
- 2-5%
- 5-10%
- >10%
- andere

19. Wohin überweisen Sie Patienten mit Osteonekrosen des Kiefers?
(Mehrfachauswahl möglich)

- Klinik
- Zahnarzt
- Kieferchirurg
- andere

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Dr. med. univ. Sebastian Groß, Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Medizinische Universität Graz

