

**Diplomarbeit**

**Einfluss der Bisphosphonattherapie auf den  
Knochenstoffwechsel innerhalb eines gynäkologisch-  
onkologischen Patientenkollektivs**

eingereicht von

**Dr. med. univ. Stefan HUNGER**

Mat.Nr.:0011977

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Zahnheilkunde**

**(Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie**

unter der Anleitung von

**Univ. Ass. Dr. Petra Rugani**

**OA Dr. Stephan Acham**

**Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

*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, am .....*

*Unterschrift*

## Einleitung

2003 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Bisphosphonaten (BP) und dem Auftreten von Knochennekrosen (BRONJ-Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw) beschrieben (Marx 2003). Ein besonders hohes Risiko besteht bei Patienten mit intravenös applizierter Bisphosphonat-Therapie wie zum Beispiel bei Mamma- und Prostata-Karzinom oder multiplen Myelom.

Bei ausgedehnten Nekrosen kann es zu gravierenden Folgekomplikationen wie zum Bruch des Unterkiefers oder zu oro-antralen Fisteln kommen. Die Therapiemöglichkeiten einer BRONJ sind sehr eingeschränkt. Der gesamte Knochen zeigt einen verlangsamten Knochenumbau, wodurch auch die Heilung verzögert wird. Zahnärztliche Eingriffe wie Extraktionen erhöhen das Risiko der Entwicklung einer BRONJ stark. Daher ist eine diagnostische Möglichkeit für die Risikoabschätzung vor einer zahnärztlichen Behandlung, um die notwendige Therapie entsprechend dieses Risikoprofil adaptieren zu können, von großer Bedeutung.

Es gibt derzeit keine gesicherten diagnostischen Mittel mit denen man das Risiko zur Entwicklung einer BRONJ einschätzen kann. Diese Arbeit beschäftigt sich damit, ob die Knochenstoffwechselfparameter im Serum, die durch die Gabe von BP verändert werden (Marx, Cillo & Ulloa 2007), zur Beurteilung des Risikos an einer BRONJ zu erkranken herangezogen werden können.

## Danksagungen

Mein ganz persönlicher Dank gilt Herrn Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse, Frau Univ. Ass. Dr. Petra Rugani und OA Dr. Stephan Acham für die Bereitstellung des Diplomarbeitsthemas und deren persönliche Betreuung, sowie Herrn OA Dr. Gero Luschin-Ebengreuth von der klinischen Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, dessen Zusammenarbeit diese Arbeit erst ermöglichte.

Weiteres möchte ich mich bei Frau Dipl.-Ing. Irene Mischak für die statistische Datenanalyse sowie bei Frau Univ. Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch vom Institut für Endokrinologie und Stoffwechsel und deren Mitarbeitern für die Laborarbeiten bedanken.

Für die wissenschaftlich-technische Beratung möchte ich mich herzlichst bei Herrn David Osebik MSc BSc bedanken.

## Zusammenfassung

Bisphosphonate werden als Standardmedikation bei fortgeschrittener Osteoporose und osteolytischen tumorösen Prozessen eingesetzt. Gnant et al. konnte zeigen, dass die krankheitsfreie Überlebensrate von Patientinnen mit prämenopausalem Brustkrebs unter einer Hormontherapie und einer adjuvanten Gabe von Bisphosphonaten erhöht werden konnte (Gnant et al. 2009b). Das gesamte, von uns untersuchte Patientenkollektiv, nahm an der Studie von Gnant et al. teil und erhielt das Bisphosphonat (Zometa®, Novartis).

Bisphosphonat induzierte Osteonekrosen der Kiefer (BRONJ) sind zwar seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen von Bisphosphonaten. Man geht davon aus, dass ein verminderter Knochenumbau ein zentraler Faktor für die Entwicklung einer BRONJ ist. Knochenstoffwechselfparameter sind geeignete Parameter, um den Prozess des Knochenumbaus zu verfolgen.

Ziel dieser Arbeit war es, zu zeigen, ob Knochenstoffwechselfparameter für eine Risikostratifizierung einer BRONJ geeignet sind.

In einer Querschnitt Studie wurden 42 Patientinnen nachuntersucht. Neun der Patientinnen wiesen eine BRONJ auf, wohingegen 33 Patientinnen keine Läsion zeigten. Es wurden beim gesamten Patientenkollektiv acht Knochenstoffwechselfparameter (PTH, Calcitriol, Cholecalciferol, bALP, Calcitonin, CTX, TRAP, PINP) gemessen. Die gewonnenen Werte wurden einerseits mittels t-Test zwischen den Gruppen (BRONJ und ohne BRONJ) und andererseits gegen die Referenzwerte mittels Chi-Quadrat Test verglichen.

Es konnten keine signifikanten Abweichungen für die angegebenen Parameter zwischen den Gruppen erhoben werden. Auch konnte man keine signifikanten Abweichungen der gemessenen Werte beider Gruppen gegenüber den Referenzwerten bei Gesunden feststellen.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit kann keine Empfehlung für eine Risikostratifizierung der BRONJ anhand der angegebenen Knochenstoffwechselfparameter gemacht werden.

## Abstract

Bisphosphonate are a standard medication for osteoporosis and osteolytic malignancy of bone. Gnani et al. proved that the adjuvant addition of bisphosphonates to endocrine therapy improves disease-free survival in premenopausal patients with estrogen-responsive early breast cancer (Gnani et al. 2009b).

Bisphosphonate induced osteonecroses of the jaw (BRONJ) are rare but severe side effects of bisphosphonates. The genesis of BRONJ is not known. A central point may be the delayed bone turnover. Bone markers are adequate for supervising this.

The aim of this study was to prove if there are bone markers for the prediction of the development of BRONJ.

We measured eight different bone markers in 42 women with breast cancer. All patients had been treated with an endocrine therapy (Goserelin and Tamoxifen or Anastrozole) and adjuvant with bisphosphonate (Zoledronic acid). The assays were parathyroid hormone, c-telopeptide, osteocalcin, cholecalciferol, calcitriol, bone specific alkaline phosphatase, tartrate resistant acid phosphatase, type I procollagen N-terminal propeptide. All patients had been withdrawn from bisphosphonate for at least two years. Nine out of 42 patients had a BRONJ. We compared the stated assays among patients with BRONJ and without BRONJ with a t-test. Further on we compared the measured data to the standard values of the assays with a chi-square-test.

All bone markers were within the normal range. In this study a bone marker for the prediction of the development of BRONJ could not be found.

# Inhaltsverzeichnis

Einleitung .....	ii
Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	ix
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Geschichtliche Aspekte über die Entwicklung und das Einsatzspektrum von Bisphosphonaten.....	1
2 Aufgaben des Knochens.....	3
3 Knochenbiologie .....	3
4 Parameter zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels .....	6
4.1 Parathormon (PTH).....	6
4.2 Calcitonin.....	7
4.3 Vitamin D Stoffwechsel.....	8
4.4 Knochenumbaumarker .....	8
5 Pharmakologische Eigenschaften von Bisphosphonaten .....	10
6 Wirkungsmechanismen von Bisphosphonaten.....	12
7 Einsatzspektrum .....	15
7.1 Osteoporose .....	15

7.2	Morbus Paget .....	16
7.3	Maligne Tumoren .....	16
8	Nebenwirkungen von BP .....	17
9	BRONJ Risikostratifizierung .....	25
10	Ziel der Arbeit .....	27
11	Patientinnen und Methodik.....	28
12	Ergebnisse.....	31
13	Diskussion .....	41
	Anhang .....	47
	Referenzen.....	51

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1; Bone remodelling Unit (Fröhlich 2011).....	4
Abbildung 2; Regelkreis des Knochenauf- und –abbau;(Fröhlich 2011).....	5
Abbildung 3; chemische Strukturformel eines stickstofffreien BP(Fleisch 1998).....	10
Abbildung 4; chemische Strukturformel eines stickstoffhaltigen BP(Fleisch 1998) .....	10
Abbildung 5; Wirkmechanismen von Bisphosphonaten;(Fleisch 2001).....	12
Abbildung 6; Zelluläre und biochemische Wirkungsmechanismen von Bisphosphonaten im Osteoklasten (Fröhlich 2011) .....	14
Abbildung 7; Stadium 0 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz) .....	20
Abbildung 8; Stadium 1 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz) .....	20
Abbildung 9, Stadium 2 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz) .....	21
Abbildung 10, Stadium 3 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz) .....	21
Abbildung 11; Auswahl der Patientinnen und Ergebnisse .....	29
Abbildung 12; Datenbankoberfläche zur Erfassung der Patientendaten; zur Verfügung gestellt vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Radiologie der Zahnklinik Graz .....	48
Abbildung 13; Datenbankoberfläche zur Erfassung der Laborparameter; zur Verfügung gestellt vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Radiologie der Zahnklinik Graz .....	49

Abbildung 14; Datenbankoberfläche zur Lokalisation und Stadien Einteilung der BRONJ;  
zur Verfügung gestellt vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Radiologie der  
Zahnklinik Graz..... 50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1; Bisphosphonate-Chemie, Wirkpotenzen, Anwendung und relative In-vitro-Affinität zum Knochen; nach Zippelis; (Fröhlich 2011) .....	23
Tabelle 2; Serumwerte von PTH .....	33
Tabelle 3; Serumwerte von CTX.....	34
Tabelle 4, Serumwerte von OC .....	35
Tabelle 5; Serumwerte von Cholecalciferol .....	36
Tabelle 6, Serumwerte von Calcitriol.....	37
Tabelle 7; Serumwerte von TRAP .....	38
Tabelle 8; Serumwerte von bALP .....	39
Tabelle 9; Serumwerte von PINP .....	40
Tabelle 10; Serumwerte von Patienten mit BRONJ und ohne BRONJ im Vergleich zu den Referenzwerten.....	41
Tabelle 11; Referenzwerte der Laborparameter; zur Verfügung gestellt vom Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz .....	47

# 1 Geschichtliche Aspekte über die Entwicklung und das Einsatzspektrum von Bisphosphonaten

Im menschlichen Körper kommen Phosphatverbindungen ubiquitär vor. Sie sind unabdingbar für das Leben und sind in den wichtigsten biochemischen Abläufen zu finden. Sie sind an den verschiedensten Mechanismen, wie dem Fettsäurestoffwechsel, der mitochondrialen Energiegewinnung durch oxidative Phosphorylierung und der Signaltransduktion der Zelle beteiligt (Löffler 2005).

Bisphosphonate sind chemisch stabile Formen des anorganischen Pyrophosphates (PPi). Das Rückgrat des Pyrophosphats besteht aus zwei Phosphatgruppen, die über ein Kohlenstoffatom verbunden sind (P-C-P) (Russell 2011b).

Im 18. Jahrhundert wurden Bisphosphonate das erste Mal chemisch synthetisiert. Zuerst wurden diese Substanzen hauptsächlich industriell genutzt. Sie werden in der Textilbranche als Korrosionsschutz und in der Landwirtschaft als Dünger verwendet. Als „Weichmacher“ für das Wasser sind Bisphosphonate in der Waschmittelindustrie bekannt. Ihre Funktion üben sie aus, indem sie Calcium Carbonate hemmen sich zu binden und es somit nicht ausfällt (Russell 2011b).

In der Medizin werden sie seit ca. 40 Jahren eingesetzt. Das erste Mal wurden sie von einer Schweizer Forschungsgruppe um Herbert Fleisch verwendet. 1962 verbrachte Herbert Fleisch nach seinem Medizinstudium ein Jahr an der University of Rochester. Er arbeitete hier unter W.F. Neuman. Neuman war zu dieser Zeit Leiter der Biochemischen Abteilung am Department für Strahlenbiologie. Sein Labor beschäftigte sich mit den Auswirkungen von radioaktiver Strahlung auf den menschlichen Knochen nach dem Gebrauch von

atomaren Waffen im zweiten Weltkrieg. Hierbei konnten wesentliche Zusammenhänge im Knochenstoffwechsel erkannt und beschrieben werden. Unter anderem erkannte man, dass sich unabhängig vom Gewebe Hydroxylapatitkristalle bilden, wenn genügend Calcium Carbonat in Lösung und Kollagen vorhanden ist. Jetzt wurde unverständlich warum nicht alle Gewebe „verknöchern“ und man suchte nach hemmenden Mechanismen. Diese fand man in Form des Pyrophosphates. Experimentell konnte man nachweisen, dass Pyrophosphate eine ektope Kalzifikation in Blutgefäßen, der Haut und den Nieren hemmen. Pyrophosphate sind aber sehr instabil und verlieren bei oraler Gabe ihre Wirkung, weil sie im Verdauungstrakt hydrolytisch aufgespalten werden. Herbert Fleisch und sein Forschungsteam erkannte, dass man eine stabile Form für die orale Gabe der Pyrophosphate benötigt. Es wurden mehrere Verbindungsmöglichkeiten zwischen den Phosphonatgruppen untersucht. Erst die chemische Synthese der Bisphosphonate, also eine Verbindung der Phosphonatgruppen über ein Kohlenstoffatom, machte diese Substanz einerseits resistent gegenüber der hydrolytischen Aufspaltung und zeigte andererseits dieselbe biologische Wirkung. Die Ergebnisse wurden 1968 das erste Mal publiziert (Russell 2011b).

Bei weiteren Experimenten konnte man erkennen, dass die neu entwickelten Bisphosphonate, sowohl die Kalzifikation als auch die Lösung von Hydroxylapatitkristallen hemmen. Darauf beschäftigte man sich in den nächsten Jahren vermehrt damit, Präparate zu entwickeln, die vermindert die Knochenkalzifikation und verstärkt die Knochenresorption hemmen (Russell 2011b).

Um diese neu gewonnenen Erkenntnisse wirtschaftlich nutzen zu können, untersuchte man 1973 die Wirkung von Bisphosphonaten auf die Plaquebildung (Russell 2011a).

Der größte Anteil an BP wird in der Medizin zur Therapie von Osteoporose verwendet (Kavanagh et al. 2006). Mittlerweile finden sie auch Anwendung bei malignen Geschehen und Knochenmetastasen mit erhöhten Knochenumbauvorgängen (Machado et al. 2009).

## **2 Aufgaben des Knochens**

Der Knochen erfüllt mehrere Funktionen. Er dient als Stützgewebe, wodurch Bewegung und der aufrechte Gang erst möglich werden. Zweitens dient er als Schutz für Organe vor mechanischen Einflüssen von außen. Aufgrund des hohen Anteils an Hydroxylapatit dient der Knochen drittens als Ca-Phosphat Speicher. Die vierte Funktion ist mitunter auch die wesentlichste. Der Knochen beherbergt die blutbildenden Zellen in seinem roten Mark.

## **3 Knochenbiologie**

Der Knochen ist keine amorphe Substanz, sondern eine dynamische biologische Masse, welche sich ständig im Umbau befindet. Der Knochen besteht zu ca. 80 % aus anorganischem Material wie Hydroxylapatit und Wasser. Der organische Anteil macht 20 % aus. Hier überwiegt Kollagen Typ 1. Im Wesentlichen sind zwei Zellarten für den Umbau verantwortlich. Zum einen Osteoblasten, welche für die Synthese von Knochenmatrix zuständig sind, zum anderen Osteoklasten, welche die synthetisierte Knochenmatrix abbauen. Unterstützt werden die Osteoklasten in ihrer Arbeit durch Makrophagen. Makrophagen sind sozusagen die „Staubsauger“ unter den Entzündungszellen. Sie entsorgen angefallene „Reste“ des Knochenumbaus. Dieses dynamische Gleichgewicht zwischen Ab- und Anbau läuft ständig und parallel ab. Es wird auch „Bone remodeling“ genannt.

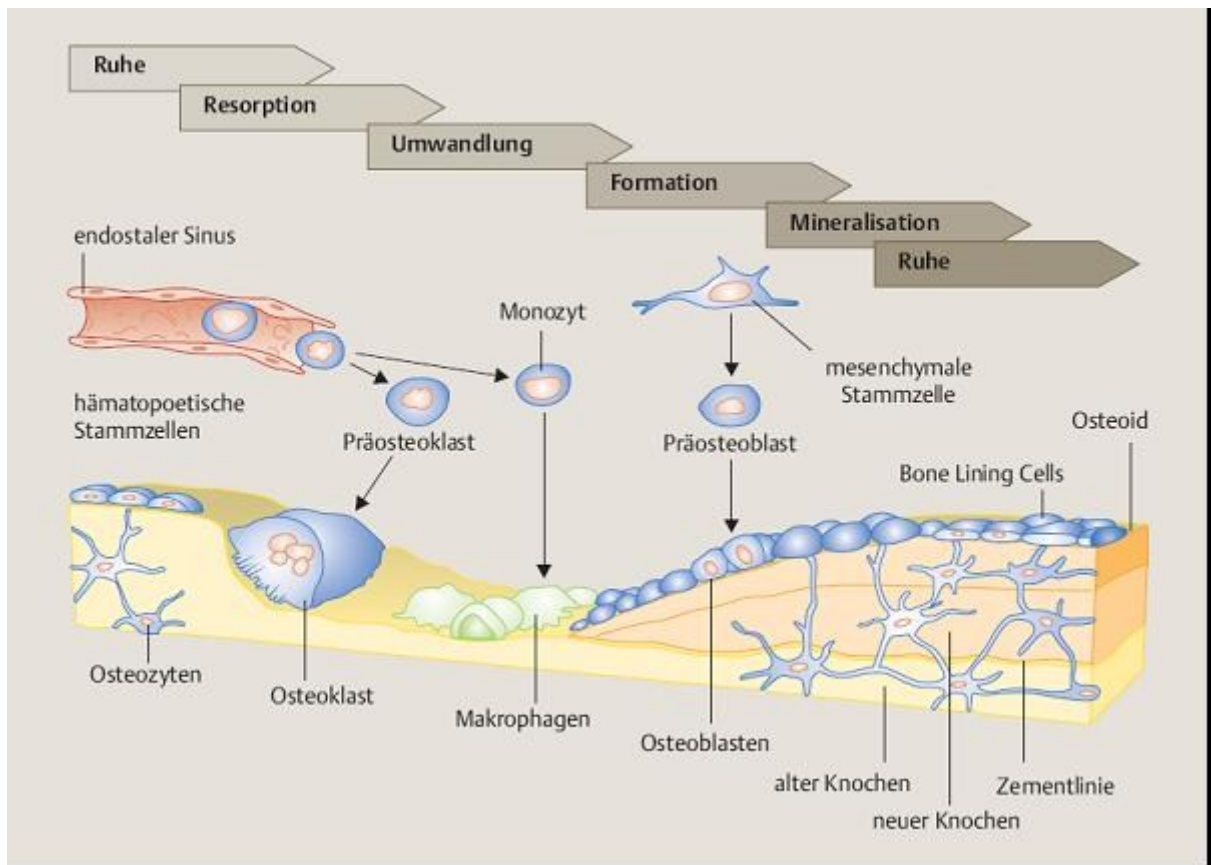


Abbildung 1; Bone remodelling Unit (Fröhlich 2011)

Der dynamische Umbau des Knochens unterliegt mehreren wichtigen Einflussgrößen. Hierzu zählen eine ausreichende Blutversorgung, mechanische Belastung und metabolische und endokrine Faktoren. Metabolische Faktoren, die Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel haben, sind Ernährung, Vitamine und der Kalziumstoffwechsel (Fröhlich 2011). Mechanische Belastungen sind Druck und Zugbelastungen am Periost. Bei Druck findet ein vermehrter Knochenabbau statt und bei Zug ein vermehrter Anbau. Die wichtigsten mechanischen Reize für den Knochenumbau liefern einerseits die Sehnenansatzpunkte der Muskulatur bei der Bewegung und andererseits die Schwerkraft. Eine Besonderheit bildet hier der bezahnte Kieferkamm, welcher nur ein Produkt der bindegewebigen Aufhängung (Gymphose) des Zahnes in der Alveole ist. Dadurch wird die Druckbelastung auf den Zahn in eine Zugbelastung für den Knochen umgewandelt. Der Kieferknochen ist teilweise nur von einer dünnen, aber straff mit seiner knöchernen Unterlage verwachsenen Schleimhautschicht der Gingiva bedeckt. Verletzungen dieser

Schicht machen es entzündlichen Prozessen sehr einfach, rasch auf den Knochen übergreifen. Kieferknochen zeigen auch eine erhöhte Blutversorgung gegenüber anderen Knochen sowie einen gesteigerten Knochenumbau, welcher auf das Vorhanden sein der Zähne zurückzuführen ist. Durch diese Konstitution der Kieferknochen lagern sich speziell hier vermehrt Bisphosphonate ab (Marx, Cillo & Ulloa 2007).

Bei den endokrinen Faktoren unterscheidet man systemisch wirkende Hormone (Steroidhormone, Calcitonin, Parathormon) und lokal wirkende Faktoren wie Zytokine (IGF, TGF, FGF, PdGF, BMP und Prostaglandine) und der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (Abb. 2).

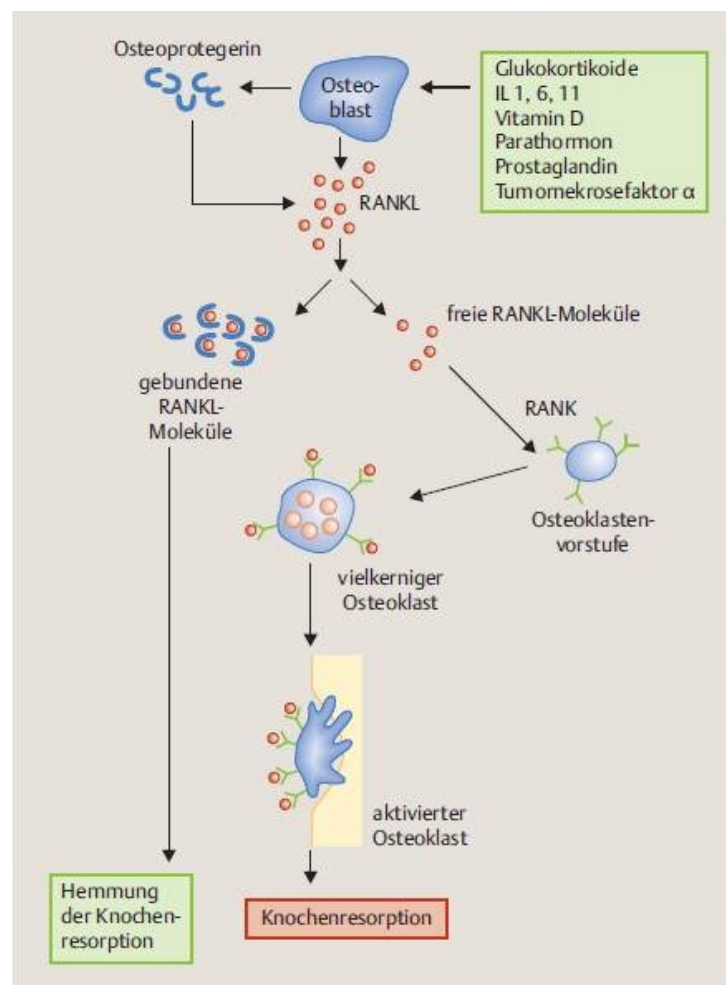


Abbildung 2; Regelkreis des Knochenauf- und -abbaus; (Fröhlich 2011)

Das dynamische Gleichgewicht wird wie oben erwähnt mechanisch, metabolisch und endokrin geregelt. Diese Einflüsse führen auf zellulärer Ebene zur Differenzierung bzw.

zum Ausbleiben der Differenzierung von Osteoklasten. Der hierfür verantwortliche Signalweg wird als RANK/RANKL-Osteoprotegerin Signalweg beschrieben. Osteoblasten produzieren RANKL-Moleküle welche an RANK-Rezeptoren von Osteoklastenvorläuferzellen binden und deren Differenzierung aktivieren. Osteoblasten sind auch in der Lage, Osteoprotegerin zu bilden. Ein Molekül, das an freie RANKL-Moleküle bindet und diese antagonisiert. Somit fehlt den Osteoklastenvorläuferzellen das nötige Signal, um sich zu differenzieren, womit auch die Knochenresorption vermindert ist (Abb. 2) (Fröhlich 2011).

## **4 Parameter zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels**

Der Knochen als Stützgewebe des Körpers lässt eher an ein statisches Gebilde denken, es findet jedoch ein ständiger Umbau statt. Dieser Umbauvorgang (bone remodeling; Abb 1) wird vorwiegend von Osteoblasten und Osteoklasten vollzogen. Um die physiologische Funktion dieser dynamischen Masse beurteilen zu können, gibt es gewisse Laborparameter. Dazu zählen Hormone wie Parathormon und Osteocalcin, das fettlösliche Vitamin (Vit.) D3 und dessen Vorstufen sowie Zwischenprodukte bzw. Spaltprodukte des Knochenumbaus.

### **4.1 Parathormon (PTH)**

PTH wird in den vier paarig angelegten Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen) gebildet. PTH hat im Wesentlichen drei Wirkungen:

Es erhöht die Osteoklastenaktivität im Knochen. Dadurch wird vermehrt Kalzium (Ca) und Phosphat aus dem Knochen freigesetzt, wodurch es zum Knochenabbau kommt.

PTH wirkt auch auf die Niere. Hier fördert es die Ca-Rückresorption und die Phosphat-Ausscheidung.

Weiters bewirkt PTH die Produktion vom Enzym 1-Hydroxylase in den Nierentubuli. Dadurch wird 25(OH) Vit. D3 (Cholecalciferol) in die biologisch aktive Form 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vit. D3 (Calcitriol) umgewandelt.

PTH wird über einen negativen Feedback Mechanismus reguliert (je höher der Ca-Spiegel im Blut desto geringer die PTH-Freisetzung und umgekehrt) (Hick & aHick 2009). Der Referenzbereich von PTH liegt zwischen 15 und 65 pg/ml.

## **4.2 Calcitonin**

Das Hormon Calcitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse produziert. Was die Wirkung auf die Osteoklasten betrifft, sind Calcitonin und PTH Antagonisten. Calcitonin hemmt die Osteoklastenaktivität, wodurch die Aktivität der Osteoblasten überwiegt und so der Knochenaufbau gefördert wird.

Im Bereich der Niere ist Calcitonin jedoch ein Agonist von PTH. Hier fördert es die Ca-Rückresorption und die Ausscheidung von Phosphat. Ebenfalls fördert es die Produktion der 1-Hydroxylase und somit die Bildung von Calcitriol.

Die Regulation von Calcitonin erfolgt über die Ca-Konzentraion im Blut. Je höher der Ca-Gehalt im Blut ist, desto höher ist auch die Calcitonin-Freisetzung (Hick & aHick 2009). Der Referenzbereich von Calcitonin liegt zwischen 0-12 pg/ml.

### **4.3 Vitamin D Stoffwechsel**

Vitamin D<sub>3</sub> wird zu ca. 15 % durch UV-Lichteinwirkung auf die Haut aus 7-Dehydrocholesterol gebildet. Der restliche Anteil wird mit der Nahrung aufgenommen. Vit. D<sub>3</sub> ist die Vorstufe für das biologisch aktive Calcitriol.

Zunächst wird Vit. D<sub>3</sub> in der Leber zu 25-OH-D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) umgewandelt. Das in den Nierentubuli gebildete Enzym 1-Hydroxylase wandelt Cholecalciferol in das biologisch aktive 1,25 (OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> (Calcitriol) um.

Calcitriol fördert die enterale Resorption von Ca und Phosphat. Weiteres fördert es die Erythropoese und beeinflusst die Immunregulation.

Der Calcitriolspiegel wird über das Enzym 1-Hydroxylase geregelt. Ein erhöhter Ca-Spiegel hemmt das Enzym 1-Hydroxylase in den Nierentubuli und somit sinkt die Konzentration an Calcitriol und umgekehrt. Wie schon erwähnt, hat PTH durch die Steigerung der Enzymaktivität ebenfalls Einfluss auf die Calcitriolbildung (Hick & aHick 2009). Die Referenzbereiche für Cholecalciferol liegen zwischen 30-60 ng/ml und für Calcitriol zwischen 39-193 pmol/l.

### **4.4 Knochenumbau-marker**

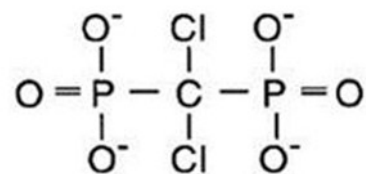
Osteoklasten lösen die Knochenstruktur auf. Hierfür produzieren sie Säuren und neutrale Proteasen, womit sie Kollagenfibrillen in Fragmente zersetzen. Diese Fragmente werden je nach dem Ort der Spaltung von Kollagen Typ 1 beschrieben (N-terminale (NTX) und C-terminale (CTX) Telopeptide). Die Konzentration dieser Abbauprodukte kann als Marker für das Ausmaß des Knochenabbaus herangezogen werden (Cremers, Farooki 2011). Der

Referenzbereich für CTX ist altersabhängig und variiert zwischen Männern und Frauen. Im Mittel liegt er zwischen 0,03 und 0,46 ng/ml. Weitere Marker für den Knochenabbau sind Enzyme und deren Aktivität. Hierfür werden relevante Enzyme wie tartrat resistente saure Phosphatase (TRAP) Cathepsine K verwendet. TRAP wird jedoch nicht ausschließlich von Osteoclasten produziert, sondern auch von monozytären Zellen im Knochenmark (Lesclous et al. 2009). Der Referenzbereich für TRAP ist altersabhängig und variiert zwischen Männern und Frauen. Im Mittel liegt er zwischen 1,81 und 4,04 U/l.

Als Marker für die Knochenneubildung dienen die von Osteoblasten gebildeten biochemischen Marker wie knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP) und Osteocalcin. bALP ist das Isoenzym der alkalischen Phosphatase (ALP) aus den Osteoblasten des Knochens. Der Marker gilt als wichtigster klinisch-chemischer Marker für den Knochenaufbau (Jürgen Hallbach 2006). Die Referenzwerte für bALP liegen zwischen 4,4 und 22,4 µg/l und sind geschlechterspezifisch. Weiteres können auch N-terminale und C-terminale Propeptide von Typ 1 Kollagen (PINP und PICP) als Knochenanbaumarker verwendet werden (Seibel 2005). Bei der extrazellulären Metabolisierung von Prokollagen werden die N-terminalen und C-terminalen Propeptide abgespalten und ins Serum entlassen. Die Serumkonzentration spiegelt somit die Knochensynthese wieder. Diese Werte sind stabil und werden durch die Nahrungsaufnahme oder durch die glomeruläre Filtration nur unwesentlich beeinflusst (Funck-Brentano et al. 2011). Der Referenzbereich für PINP liegt im Mittel zwischen 16 und 92 ng/ml und ist geschlechtsabhängig.

## 5 Pharmakologische Eigenschaften von Bisphosphonaten

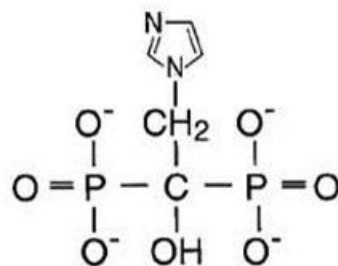
Nachdem mit der Entwicklung von hydrolyseresistenten Präparaten eine orale Gabe möglich wurde, konnte das Medikament einem breiteren Patientenkollektiv zugänglich gemacht werden. Die intestinale Aufnahme erfolgt über einen parazellulären Mechanismus. Eigene Transporter konnten für die BP-Aufnahme nicht gefunden werden. Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von oralen BP hängt davon ab, ob in den Seitenketten des Präparats eine Aminogruppe vorhanden ist oder nicht.



(Dichlormethylene)-bis-phosphonate  
**clodronate\***

*Astra; Boehringer Mannheim;  
Gentili; Leiras; Rhône-Poulenc Rorer*

Abbildung 3; chemische Strukturformel eines stickstofffreien BP(Fleisch 1998)



[1-Hydroxy-2-(1H-imidazol-1-yl)ethylidene]bis-phosphonate  
**zoledronate**  
*Ciba-Geigy*

Abbildung 4; chemische Strukturformel eines stickstoffhaltigen BP(Fleisch 1998)

BP ohne eine Aminogruppe werden besser resorbiert und haben eine höhere Bioverfügbarkeit. Generell ist diese aber bei oraler Gabe sehr niedrig. Sie liegt bei den Präparaten mit Aminogruppe bei 1 % und bei jenen ohne Aminogruppen bei 2-2,5 % (Cremers, Papapoulos 2011). Nach der intestinalen Resorption zeigen BP eine sehr hohe

und selektive Bindung an Hydroxylapatitkristalle im Knochen, was diese Wirkstoffklasse sehr effektiv und sicher macht. Jedoch kommt es auch zu geringfügigen Ablagerungen in den Weichgeweben wie Leber, Niere, Milz, Knorpel und Schilddrüse. Über welchen Mechanismus BP aus dem Blut in den Knochen und an die Hydroxylapatit-Strukturen gelangen ist noch nicht bekannt. Die Substanzgruppe der BP mit einer Aminogruppe in den Seitenketten zeigt eine höhere Knochenaffinität als jene ohne Aminogruppe. Eine weitere pharmakologische Besonderheit der meisten BP ist, dass sie nicht zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt werden. Nur Editronat und Clodronat, aus der Gruppe der nicht stickstoffhaltige BP, werden intrazellulär zu zytotoxischen Adenosin-tri-phosphat (ATP) Analoga metabolisiert. Im Wesentlichen werden BP, die im Knochen gebunden sind, nur durch die Knochenresorption frei. Damit lässt sich auch die lange Verweildauer im Knochen erklären. Bei der Resorption freigewordene BP können folglich wieder am Knochen binden, von den Osteoklasten resorbiert werden oder in die Blutbahn gelangen. Ungebundene BP werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Nur ein kleiner Prozentsatz der BP, der nicht an Hydroxylapatitkristalle gebunden ist und frei im Körperkreislauf zirkuliert, wird auch über die Galle ausgeschieden (Cremers, Papapoulos 2011). Die Wirkung bzw. der Effekt von BP richtet sich im Wesentlichen nach der „absoluten Dosis“. Kleine Dosen, welche regelmäßig verabreicht werden, wirken über die Zeit gleich wie hohe Dosen, die in größeren Zeitabständen gegeben werden. Es tritt bei dieser Wirkstoffgruppe kein Gewöhnungseffekt ein (Russell 2011b). Die Verweildauer von BP im menschlichen Knochen ist schwer zu messen. Sie hängt im Wesentlichen von der Knochenumbauzeit ab. Diese wird mit ungefähr elf Jahren angenommen. Khan et al. gibt die terminale Halbwertszeit von Zoledronsäure mit > zehn Jahren an (Khan et al. 1997).

## 6 Wirkungsmechanismen von Bisphosphonaten

Osteoklasten schaffen in der Resorptionslakune ein saures Milieu, um die Knochenstruktur zu lösen. Hierbei löst sich auch das im Knochen gebundene BP. Das gelöste BP kann nun in den Blutkreislauf gelangen, wieder an Hydroxylapatitkristalle (HAP) binden oder über Endozytose von den Osteoklasten aufgenommen werden.

Die Osteoklastenfunktion wird von BP mehrfach gehemmt. Einerseits hemmen sie die Zelldifferenzierung der Osteoklasten, andererseits wirken sie hemmend auf die Bindung dieser an die Knochenoberfläche und verkürzen ihre Lebensdauer.

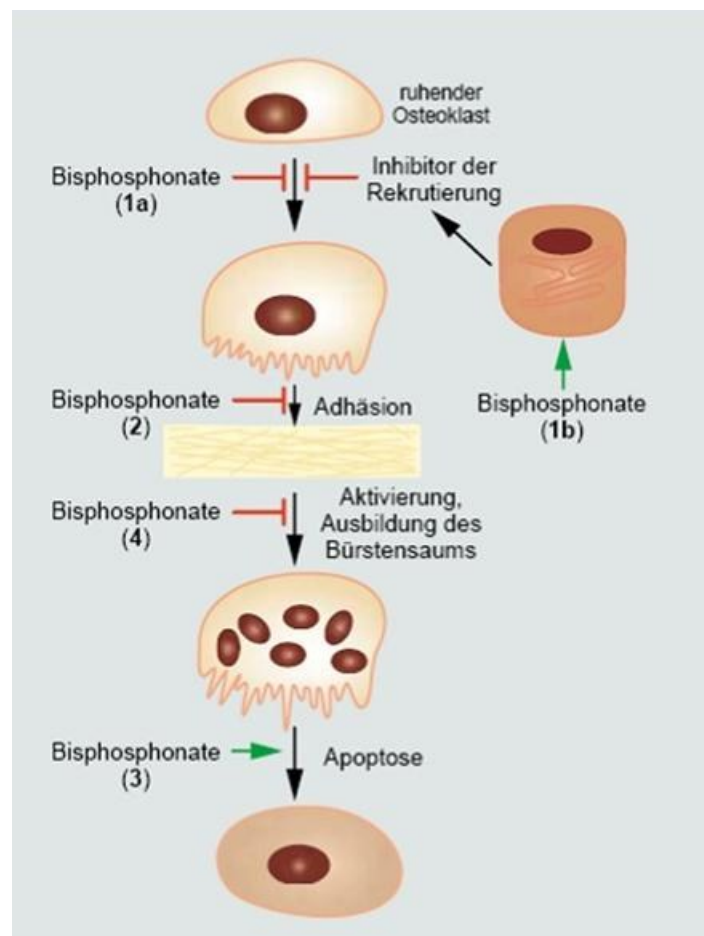


Abbildung 5; Wirkmechanismen von Bisphosphonaten;(Fleisch 2001)

Nachdem BP in die Zelle aufgenommen wurden, bewirken sie eine Veränderung im Zytoskelett. Diese Strukturveränderungen führen zu einer verminderten Zellaktivität, einer

reduzierten Oberflächenrauigkeit sowie zu einer verminderten Säureexkretion und Enzymaktivität der Osteoklasten (Fleisch 1998)

Die intrazelluläre Wirkung der BP hängt davon ab, ob es sich um ein stickstoffhaltiges (N-BP) bzw. stickstofffreies BP (non N-BP) handelt.

Stickstofffreie BP werden intrazellulär zu Hydrolyse-resistenten ATP-Analoga metabolisiert. Dieser Metabolit hemmt die adeninnukleotid Translokase der mitochondrialen Membran. Somit wirkt dieses ATP-Analoga zytotoxisch und führt zur Apoptose der Osteoklasten.

Stickstoffhaltige BP werden ebenfalls während der Knochenresorption über die Endozytose in die Zelle aufgenommen. Diese werden jedoch nicht zu toxischen Metaboliten verändert, sondern werden unverändert in den Mevalonsäurekreislauf eingebaut und hemmen diesen. Bei diesem Kreislauf werden Teilprodukte für die Synthese von Cholesterin hergestellt. Diese Teilprodukte sind bei der Prenylierung von großer Bedeutung. Durch die Prenylierung werden Proteine posttranslatorisch so verändert, dass diese funktionsfähig werden. Man könnte auch sagen, dass die Proteine durch die Prenylierung aktiviert werden.

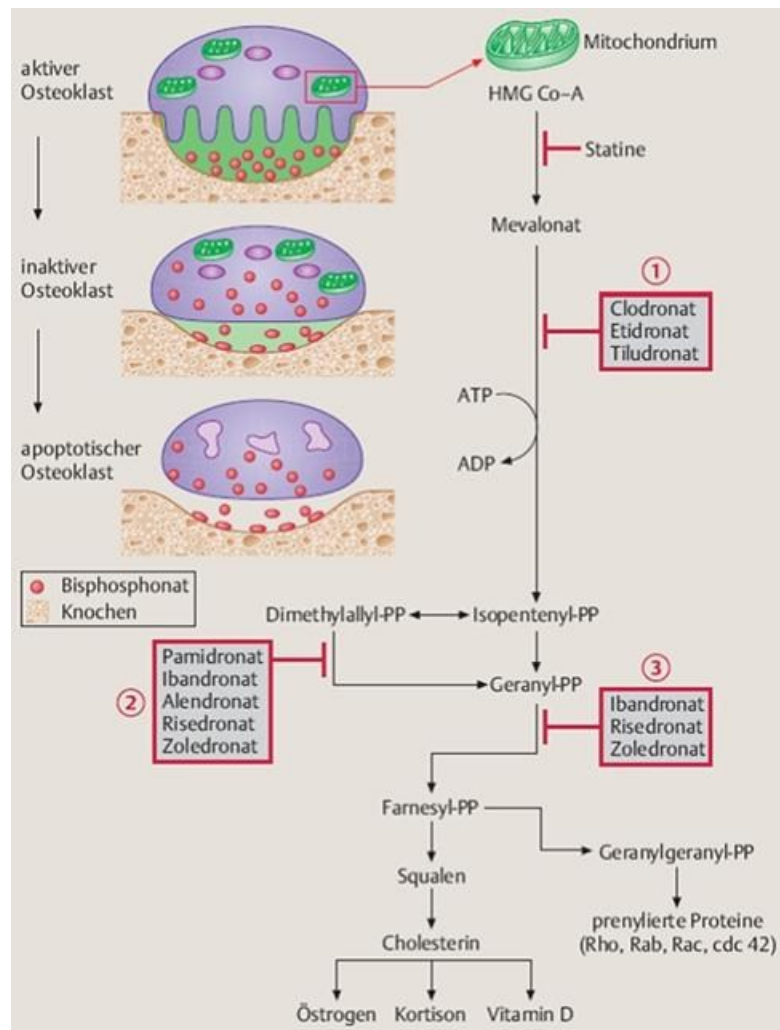


Abbildung 6; Zelluläre und biochemische Wirkungsmechanismen von Bisphosphonaten im Osteoklasten (Fröhlich 2011)

N-BP ersetzen das Isoprenoid Diphosphat (IPP), ein wichtiges Substrat im Mevalonsäurezyklus. Dadurch wird die Synthese des Enzyms Farnesyl Pyrophosphat Synthase (FPPS) und auch des im Zyklus folgenden Enzyms Geranylgeranyl Diphosphat Synthase gehemmt. Beide Enzyme sind von besonderer Bedeutung für die Modifikation von membranständigen Signalproteinen, sogenannte G-Proteine. G-Proteine sind für die Signalweiterleitung über die Zellmembran in die Zelle verantwortlich und sind somit für die intakte Zellfunktion von besonderer Bedeutung. Die modifizierten G-Proteine werden in der Zelle angehäuft, was zu einer verminderten Osteoklastenfunktion und Knochenresorption führt. Diese Akkumulation führt aber nicht zwingend zur Apoptose. Durch die Hemmung der FPPS kommt es zur vermehrten Anhäufung von IPP. Durch das Einbauen von IPP in ein ATP entsteht ein neuer Metabolit, der Appl genannt wird. Dieser

Metabolit wird auch für die Apoptose der Osteoklasten verantwortlich gemacht. Zu einem gewissen Teil sind sich hier die Wirkmechanismen der N-BP und non N-BP ähnlich. Der Unterschied liegt darin, dass non N-BP ausschließlich über die Bildung eines ATP analogen Metaboliten wirken und damit zur Apoptose führen, wo hingegen bei den N-BP dies nur ein Teil des Wirkungsmechanismus ist.

Zusammengefasst beruht der intrazelluläre und biochemische Effekt der N-BP im Wesentlichen auf zwei Mechanismen. Erstens wird die Prenylierung von Signalproteinen gehemmt und zweitens kommt es zu veränderten ATP-Molekülen und zur Apoptose (Russell et al. 2008).

## **7 Einsatzspektrum**

Wie beschrieben hemmen Bisphosphonate die Osteoklastenfunktion. Ihr Einsatzspektrum sind die Erkrankungen, die zu „bone events“ führen. Als „bone events“ bezeichnet man alle Knochenereignisse, die im Zuge einer Erkrankung entstehen wie z.B. Osteolysen, Knochenschmerzen, Hyperkalzämie und pathologische Frakturen.

### **7.1 Osteoporose**

Das mit Abstand häufigste Krankheitsbild bei dem Bisphosphonate in der Therapie eingesetzt werden ist die Osteoporose. Hierbei wird vorwiegend die orale Gabe von Bisphosphonaten gewählt. Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung im höheren Alter und betrifft mit einer Verteilung ca. 3:1 vor allem Frauen. Hormonelle Veränderungen führen zu einem gesteigerten Knochenabbau durch erhöhte Osteoklastenaktivität und verminderte Osteoblastenaktivität. Durch diese Reduktion der

Knochenmasse besteht ein erhöhtes Frakturrisiko, vorwiegend im Wirbelsäulen- und Oberschenkelbereich. Laut Statistik Austria leiden 9,5 % aller Frauen in Österreich an Osteoporose. Wobei bereits 25,9 % der Frauen über 60 Jahren an Osteoporose erkrankt sind (Statistik Austria 2010). Die Mortalität einer Frau über 50 Jahre an den Folgen einer Schenkelhalsfraktur zu sterben ist etwa gleich hoch wie beim Mammakarzinom (Resch unbekannt). Durch die Gabe von Bisphosphonaten konnte das Frakturrisiko um 50 % gesenkt werden (Herold 2004). Diese Zahlen belegen eindrucksvoll den enormen wirtschaftlichen und medizinischen Nutzen der Präparate.

## **7.2 Morbus Paget**

Morbus Paget ist eine Knochenerkrankung unklarer Ätiologie. Im Zentrum der Genese steht eine erhöhte Aktivität der Osteoklasten, was wiederum zu einer reaktiv gesteigerten Osteoblastenfunktion führt. Diese Antwort ist jedoch inadäquat und unorganisiert, wodurch es zur Bildung eines unstrukturierten schwachen Knochens kommt. Häufig wird die Erkrankung durch einen Zufallsbefund bei Röntgenaufnahmen des axialen Skeletts diagnostiziert. Symptome der Erkrankung sind Knochenschmerzen, Knochendeformitäten, Taubheit und Spontanfrakturen. Als Ätiologie wird eine Virusgenese vermutet. Bisphosphonate werden hier zur Hemmung der pathologisch gesteigerten Osteoklastenaktivität eingesetzt (Herold 2004).

## **7.3 Maligne Tumoren**

Bei malignen Tumoren kommt es oft zu Knochenmetastasen mit osteolytischen Läsionen, welche vorwiegend in Knochen des axialen Skeletts wie Rippen, Wirbelsäule, Hüfte, Femur und Tibia zu finden sind. Maligne Tumorzellen produzieren vermehrt Zytokine wie

Interleukine, Prostaglandine, Parathyroid-Hormon-ähnliche Peptide und Tumornekrosefaktoren. Diese Faktoren aktivieren Osteoklasten und führen zu einem unkontrollierten Knochenabbau. Das Plasmozytom oder Multiple Myelom ist ebenfalls eine maligne Erkrankung mit osteolytischen Läsionen. Aufgrund der gesteigerten Osteoklastenfunktion besteht ein Ungleichgewicht des „Bone Remodelings“, wodurch es zu einem gesteigerten Knochenabbau mit osteolytischen Läsionen kommt. Myelom-Zellen produzieren Liganden, die sowohl Osteoklasten aktivieren (RANKL), als auch Liganden (Dickkopf; DKK), die die Osteoblastenaktivität hemmen (Ruggiero 2011). Es hat sich gezeigt, dass BP eine antitumoröse und antimetastatische Eigenschaft besitzen. Sie hemmen die Angiogenese und die Einwanderung und Bindung von Tumorzellen am Knochen. Weiteres fördern sie die Apoptose und verstärken bei adjuvanter Gabe die Wirkung von Chemotherapeutika. BP zeigen auch einen immunmodulatorischen Effekt, indem sie T-Zellen aktivieren (Gnant et al. 2009b).

Aufgrund dieser Eigenschaften werden BP immer häufiger adjuvant bei malignen Tumorerkrankungen mit „bone events“ gegeben.

## **8 Nebenwirkungen von BP**

Das Nebenwirkungsspektrum der Therapie mit Bisphosphonaten ist abhängig von der gewählten Applikationsform.

Bei oraler Gabe von BP kommt es oft zu Problemen im Gastro-Intestinaltrakt. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Erbrechen und Durchfall. Des Weiteren ist bei nicht fachgerechter Einnahme des Medikamentes die Gefahr einer Refluxösophagitis erhöht. Um dies zu vermeiden, ist die Einhaltung strenger

Anwendungskriterien nötig. Das Präparat soll nur auf nüchternen Magen am Morgen mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Danach darf sich der Patient nicht hinlegen und soll in einer aufrechten Position für ca. 30 Minuten verweilen. Durch diese Kriterien ist die orale Applikation bei bettlägerigen Patienten oft nicht möglich (unbekannt 2011).

Eine weitere Nebenwirkung äußert sich in grippeähnlicher Symptomatik im Rahmen einer „akuten Phase Reaktion“. Grund dafür ist die Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Zytokinen) aus Makrophagen und Monozyten durch die Gabe von BP. Die durch die gesteigerte Konzentration hervorgerufene Symptomatik kommt durch die rasche Anflutung häufiger bei der intravenösen Gabe vor.

Eine weitere Nebenwirkung der Bisphosphonattherapie sind Nierenschäden.

BP greifen in den ATP-Metabolismus ein, wodurch es zu Schäden des Zytoskelettes der tubulären Zellen der Niere kommen kann. Es konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von BP zu akutem bzw. chronischem Nierenversagen mit einer tubulären interstitiellen Nephritis und Fanconi Syndrom führen kann (Miura et al. 2009).

Und schließlich ist noch die Komplikation der Bisphosphonat assoziierten Nekrosen der Kiefer zu nennen, die 2003 erstmals beschrieben wurde.

Marx et al. erkannten einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Gabe von BP und dem Auftreten von Kiefernekrosen (Marx 2003).

Gängige Abkürzungen für die Kiefernekrose im Rahmen einer Bisphosphonattherapie sind

BONJ (Bisphosphonate associated Osteonecrosis of the Jaw) bzw. BRONJ (Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw) (Ruggiero 2009).

Eine BRONJ wird unter folgenden Kriterien diagnostiziert: Ein freiliegender Kieferknochen über den Zeitraum von acht Wochen ohne Tendenz zur Spontanheilung im zeitlichen Zusammenhang mit einer BP-Therapie und ohne stattgefunder Strahlentherapie in diesem Bereich.

Die BRONJ zeigt zumeist einen stadienhaften Verlauf.

Zu Beginn kann eine asymptomatische Knochennekrose vorliegen. Im weiteren Verlauf kann es zu einer schmerzlosen Schleimhautdehiszenz kommen, welche meist von den Patienten nicht bemerkt wird. Eine BRONJ kann aber auch mit einer unklaren Symptomatik verbunden sein. Die Patienten klagen dabei meist über Zahnschmerzen, Zahnfleischentzündungen, Zahnlockerungen, Wundheilungsstörungen nach Extraktionen, Druckstellen, Fisteln, Foetor ex ore, Weichteilschwellungen/Abszedierungen und Sensibilitätsstörungen (N. trigeminus V/3) (Fröhlich 2011).

Die American Association for Oral and Maxillofacial Surgery traf 2009 eine Einteilung der Erkrankung in Stadien:

- At risk category: All jene Patienten welche BP in irgendeiner Form (oral/i.v.) erhalten, bei denen jedoch keinen freiliegender bzw. nekrotischer Knochen vorhanden ist.

- Stadium 0: unspezifische Symptome wie Knochenschmerzen bzw. radiologische Sklerose-Zonen; es sind jedoch keine klinischen Zeichen eines freiliegenden Knochens vorhanden.



Abbildung 7; Stadium 0 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz)

- Stadium 1: asymptomatisch nicht entzündeter freiliegender/nekrotischer Knochen



Abbildung 8; Stadium 1 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz)

- Stadium 2: freiliegender/nekrotischer Knochen mit angrenzender entzündeter Schleimhaut; der Patient klagt über Schmerzen; die entzündete Stelle kann purulent verändert sein, muss aber nicht



Abbildung 9, Stadium 2 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz)

- Stadium 3: entspricht dem Stadium 2 plus eines oder mehrere der folgenden Symptome: Vorliegen einer pathologischen Fraktur, extra-oral Fistel und/oder eine Osteolyse, welche sich bis zum Unterrand der Mandibula bzw. zum Boden der Kieferhöhle erstreckt.



Abbildung 10, Stadium 3 einer BRONJ; (mit freundlicher Genehmigung vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie; Graz)

Die Inzidenz der BRONJ ist weit gestreut und hängt vor allem von Medikament-bezogenen Faktoren wie Präparat und Applikationsform, sowie von der Grunderkrankung der Patienten ab.

Eine Hauptrisikogruppe für die Entwicklung einer BRONJ sind Patienten mit Hyperkalzämie oder Knochenmetastasen, bei denen die i.v. BP-Therapie gut etabliert ist.

Die Angaben zur Inzidenz für die Entstehung einer BRONJ in diesem Patientenkollektiv sind heterogen und reichen von 0,8 % bis zu 12 % (Ruggiero 2009).

Eine mögliche Ursache für diese große Streuung könnte sein, dass Co-Faktoren bei der Entstehung einer BRONJ bedeutend sind. Ein wesentlich geringeres Risiko wird für Osteoporose-Patienten, welche einmal jährlich Zoledronat i.v. (Reclast®, Novartis) erhalten, angegeben. Osteoporose Patienten welche zur Therapie regelmäßig orale BP einnehmen, haben das geringste Risiko an einer BRONJ zu erkranken. Laut Daten einer australischen Studie liegt die geschätzte Inzidenz an einer BRONJ zu erkranken für Patienten, welche wöchentlich BP einnehmen zwischen 0,01-0,04 %. Die IADR (International Association of Dental Research) berichtet sogar, dass es bei oraler BP Therapie kein erhöhtes Risiko für eine Knochennekrose im Kiefer gibt.

Die Art der Applikation des Medikamentes ist für die Wirkungspotenz des Präparates entscheidend. Intravenös applizierte BP sind systemisch in einer höheren Konzentration verfügbar als oral eingenommene Präparate.

Weitere mögliche Co-Risikofaktoren sind a) die Potenz der Präparate und b) die Dauer der Applikation.

Die Wirkungspotenz der Präparate hängt im Wesentlichen mit dem Vorhandensein und der Anordnung der N-Moleküle zusammen.

In der Tabelle sind die gängigsten BP-Präparate und deren Wirkungspotenz aufgelistet.

Bisphosphonat Freiname (Handelsname)	relative Potenz im Vergleich zu Etidronat	Hauptindikation	Dosierungsbeispiele	Verabreichungsform	Aminobisphosphonat	relative In-vitro-Affinität zum Knochen
Etidronat (Didronel, Diphos)	1	Morbus Paget	300–750 mg täglich für 6 Monate	oral	nein	1,1
Clodronat (Ostac, Bonefos)	10	Knochenmetastasen	1600–3200 mg täglich bis 300 mg für 7 Tage	oral i. v.	nein	0,6
Tiludronat (Skelid)	50	Morbus Paget	400 mg täglich für 3 Monate	oral	nein	
Alendronat (Fosamax, Fosavance)	1 000	Osteoporose	10 mg täglich bis 70 mg wöchentlich	oral	ja	2,8
Risedronat (Actonel)	1 000	Osteoporose	5 mg täglich bis 35 mg wöchentlich	oral	ja	2,1
Ibandronat (Bonviva)	1 000	Osteoporose	2,5 mg täglich bis 150 mg monatlich 3 mg alle 3 Monate	oral i. v.	ja	2,3
Pamidronat (Aredia)	1 000–5 000	Knochenmetastasen	90 mg alle 3 Wochen	i. v.	ja	
Zoledronat (Zometa, Aclasta)	≥ 10 000	Knochenmetastasen Morbus Paget, Osteoporose	4 mg alle 3–4 Wochen 5 mg 1 × jährlich	i. v.	ja	3,4
i. v. = intravenös						

**Tabelle 1; Bisphosphonate-Chemie, Wirkpotenzen, Anwendung und relative In-vitro-Affinität zum Knochen; nach Zippel; (Fröhlich 2011)**

Die Dauer der Therapie scheint das Risiko an einer BRONJ zu erkranken zu steigern.

Neben den bereits angeführten systemischen Risikofaktoren spielen lokale Risikofaktoren eine Rolle in der Entstehung einer BRONJ. Hierzu zählen:

a) Oralchirurgische Eingriffe: Extraktion, Implantation, Wurzelspitzenresektion, und parodontalchirurgische Eingriffe mit Knochenkorrekturen erhöhen, vor allem bei zusätzlichen systemischen Risikofaktoren, stark die Wahrscheinlichkeit, eine BRONJ zu entwickeln. Oralchirurgische Eingriffe bei diesen Patienten können das Risiko an einer BRONJ zu erkranken um das 21-fache erhöhen (Ruggiero unbekannt).

b) Anatomische Strukturen: Mit einer Verteilung 2:1 kommt es im Unterkiefer häufiger zu einer BRONJ als im Oberkiefer. Prädisponierende Stellen sind jene, die nur mit einer dünnen Mukosaschicht bedeckt sind. Das ist im Unterkiefer der linguale Molarenbereich und im Bereich der Linea mylohyoidea. Im Oberkiefer sind die Läsionen im molaren Bereich des Vestibulums gehäuft.

c) Dentale Entzündungen: Liegt eine Entzündungen im Bereich des Zahnes vor, haben Patienten unter einer i.v. Bisphosphonat Therapie ein siebenfach erhöhtes Risiko an einer BRONJ zu erkranken.

Demografische und weitere systemische Faktoren:

Mit steigendem Alter steigt auch das Risiko an einer BRONJ zu erkranken. Zwischen den Geschlechtern konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Weiteres scheint auch die Zugehörigkeit zu einer Rasse kein wesentliches Risiko darzustellen. Hier beschreibt nur eine Studie ein erhöhtes Risiko für Kaukasier/innen. Ein erhöhtes Risiko an einer BRONJ zu erkranken wird bei Patienten festgestellt, welche zusätzlich zur BP-Therapie Chemotherapeutika wie Cyclophosphamide, Erythropoetin oder Steroide bekommen. Auch Rauchen steigert das Risiko, für den Alkoholkonsum konnte keine Steigerung nachgewiesen werden.

Genetische Faktoren:

Myelom Patienten mit einer genetischen Veränderung am Gen Cytochrom P450-2c (CYP2C8) haben ein erhöhtes Risiko an einer BRONJ zu erkranken. Risikoabschätzung an einer BRONJ zu erkranken (Ruggiero 2009)

## 9 BRONJ Risikostratifizierung

Die Risikobestimmung für die Entwicklung einer BRONJ erweist sich als schwierig, da die Ursache für die Entstehung der Krankheit nicht klar ist. Mögliche Parameter, die für die Risikostratifizierung herangezogen werden, sind Serummarker als Ausdruck der Aktivität des Knochenstoffwechsels.

Marx et al beschreiben 2007 erstmals einen Zusammenhang zwischen einer BRONJ und dem Serumgehalt von C-terminalen Telopeptiden (CTX). Davon ausgehend erstellt Marx ein Risikoprofil zur Entstehung der BRONJ, das sich an den Serum-CTX-Werten orientiert. Demnach gelten Patient mit einem Serumgehalt von  $< 100$  pg/mL als Hochrisikopatienten. Patienten mit Werten von  $100 - 150$  pg/mL zeigen ein mittleres Risiko und Patienten mit Werten  $> 150$  pg/mL ein geringes Risiko für die Entwicklung einer BRONJ. Marx zeigte, dass sich die Serum-CTX-Werte bei einer Medikamentenkarenz um einen Wert zwischen  $25,9$  pg/mL und  $26,4$ pg/mL pro Monat erhöhen. Als Konsequenz empfiehlt Marx, vor einem oralchirurgischen Eingriff, welcher den Knochen mit einbezieht, eine Bestimmung von CTX. Wenn die Werte unter  $150$  pg/mL liegen, wird eine Medikamentenkarenz empfohlen, bis die Serum-CTX-Werte über  $150$  pg/mL liegen. Diese muss in Absprache mit dem behandelnden Arzt, welcher die Indikation für die BP Gabe erstellt hat, erfolgen, um gemeinsam eine Risiko-Nutzen-Abwägung zu erstellen (Marx, Cillo & Ulloa 2007).

Eine mögliche Schwachstelle der zitierten Arbeit ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Auch die Festlegung der Grenzwerte für die Risikoeinschätzung ist nicht vollends nachvollziehbar.

In einer anderen Arbeit von Yong Dae Kwon, hat sich hingegen kein signifikanter Unterschied der CTX-Werte zwischen den Patienten mit einer BRONJ und jenen unter einer BP-Therapie ohne BRONJ gezeigt (Kwon et al. 2011a).

Yong Dae Kwon zeigt, dass sich Osteocalcin (OC) bei Patienten mit einer BRONJ signifikant unter den Normalwert senkt. OC und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP) werden als Knochenanbaumarker verwendet.

Die angeführten OC-Werte werden jedoch nicht mit denen einer Kontrollgruppe (Patienten unter einer BP-Therapie ohne BRONJ) verglichen. Yong Dae Kwon empfiehlt die gleichzeitige Messung von CTX und OC vor einem oralchirurgischen Eingriff (Kwon et al. 2011a), verabsäumt aber eine Empfehlung, ab welchen OC-Werten ein oralchirurgischer Eingriff vermieden werden sollte bzw. trifft keine Aussage dazu, ob sich die OC-Werte nach Absetzen des Präparates der Norm anpassen.

Keinen Zusammenhang zwischen einer BRONJ und einer Veränderung der Knochenparameter finden Lehrer et al. (Lehrer et al. 2009). Sie haben in einer Studie bei sieben Patienten mit diagnostizierter BRONJ verschiedene Knochenstoffwechselfparameter (OC, CTX, knochenspezifische alkalische Phosphatase, TSH, T-3, T-4, Vitamin D 25 Hydroxy, PTH) gemessen. Jedoch konnten keine Abweichungen der gemessenen Werte gegenüber den Normwerten gefunden werden. Lehrer et al. schlossen daraus, dass es weitere wesentliche Faktoren gibt, die das Risiko für die Entstehung einer BRONJ erhöhen und stellten die Hypothese auf, dass genetische Polymorphismen des MMP 2 Gens (Matrix Metalloproteinase) für die Entstehung einer BRONJ von Bedeutung sein können (Lehrer et al. 2009). Sie unterlegten diese Behauptung aber nicht mit Studienergebnissen.

Ebenfalls keinen Zusammenhang konnten Lazarovici et al. und Lehrer et al. zwischen den Knochenstoffwechselfparametern und dem Patientenkollektiv mit BRONJ und ohne BRONJ find. Es wurden die Knochenstoffwechselfparameter PTH und BALP (knochenspezifische alkalische Phosphatase) bei den verschiedenen Patientengruppen gemessen (Lazarovici et al. 2010) (Lehrer et al. 2009).

Eine weitere Möglichkeit zur Risikostratifizierung wird von Fleischer et al. beschrieben. Laut dieser Studie kommt es bei den Zähnen in unmittelbarer Nähe einer BRONJ zur Erweiterung des Parodontalspalt (PDL). Dieser wird unter anderem auf eine frühzeitige Veränderung der Knochenphysiologie durch verminderte Osteoclastenaktivität und eine Verschiebung des Keimspektrums zurückgeführt. Einen Referenzwert für die physiologische Größe eines PDL gibt es nicht, deshalb empfehlen die Autoren den radiologischen Vergleich des Parodontalspalt der zu extrahierenden Zähne mit jenen der Nachbarzähne. Demnach sollen Zahnextraktionen bei Zähnen mit erweiterten PDL vermieden werden, da diese Patienten ein erhöhtes Risiko in diesem Bereich für eine BRONJ aufweisen (Fleisher et al. 2010).

## **10 Ziel der Arbeit**

Da es zur Zeit keine diagnostischen Verfahren für die Bestimmung des Risikos an einer BRONJ zu erkranken gibt, beschäftigt sich diese Diplomarbeit mit dem Zusammenhang zwischen der Gabe von Bisphosphonaten und der Veränderung von serologischen Knochenstoffwechselfparameter und wie weit man diese gewonnene Erkenntnis zur Bestimmung des individuellen Risikos der Entwicklung einer BRONJ heranziehen kann.

## 11 Patientinnen und Methodik

Gnant et al. untersuchten in einer prospektiven kontrollierten Studie die adjuvante Gabe von Zometa bei Patientinnen mit prämenopausalen Brustkrebs unter einer Hormontherapie. Es wurden insgesamt 1803 Patientinnen in diese multizentrische Studie aufgenommen. Das Studienkollektiv erhielt Goserelin (3,6 mg subcutan alle 28 Tage) plus Tamoxifen (20 mg/Tag bei oraler Gabe) oder Anastrozol (1 mg/Tag bei oraler Gabe) mit oder ohne Zoledron Säure (4 mg intravenös alle 6 Monate/ für drei Jahre; Zometa®, Novartis) (Gnant et al. 2009a).

Leiter der multizentrischen Studie an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz war OA Dr. Gero Luschin-Ebengreuth. Insgesamt wurden 126 Patientinnen im Rahmen dieser Studie von ihm betreut. 63 von den 126 Patientinnen erhielten als adjuvante Gabe Bisphosphonate (Zometa®, Novartis). Von den 63 Patientinnen sind zwei verstorben. Alle 61 Patientinnen wurden kontaktiert. Zur klinischen und radiologischen Erstuntersuchung sind 48 Patientinnen erschienen. Zur Blutabnahme für die Gewinnung der Knochenstoffwechselfparameter kamen schließlich 42 Patientinnen.

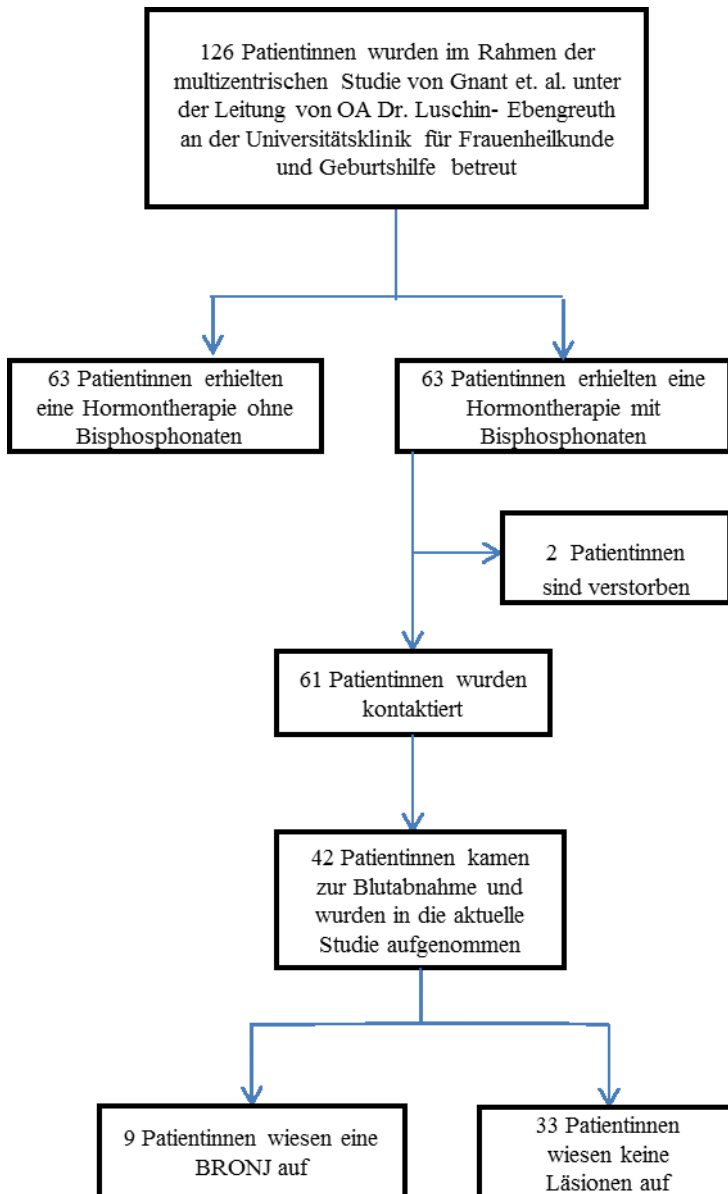


Abbildung 11; Auswahl der Patientinnen und Ergebnisse

In die Auswertung der aktuellen Querschnittsuntersuchung wurden somit 42 Patientinnen aufgenommen. Alle Patientinnen erhielten für drei Jahre Zometa®. Die letzte Bisphosphonat Gabe in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv liegt mindestens zwei Jahre zurück.

Die Untersuchung fand am Department für orale Chirurgie der medizinischen Universität Graz unter der Leitung von Univ. Prof. DDr. Jakse statt. Die zahnmedizinische Untersuchung bestand aus einem klinischen und radiologischen Teil.

Die klinische Untersuchung bestand

aus einer gründlichen Inspektion der Mundhöhle hinsichtlich pathologischer Veränderungen, die mit einer Bisphosphonatnekrose assoziiert werden. Die radiologische Untersuchung der Kiefer wurde mittels Orthopantomogramm (OPT) durchgeführt sowie mit Kleinbild-Röntgenaufnahmen bei detaillierten Fragestellungen. Bei radiologischen Veränderungen wie Sklerosezonen, verbreitertem Parodontalspalt oder Osteolysen im OPT wurde ein digitales Volumentomogramm der entsprechenden Region angefertigt, um das Ausmaß der Läsion metrisch fassen zu können.

Die Diagnose und Stadien Einteilung der BRONJ wurde nach den diagnostischen Kriterien der „American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons“ (AAOMS-2009) durchgeführt (Ruggiero 2009).

Im Anschluss wurde jeder Patientin am Morgen im nüchternen Zustand Blut abgenommen. Es wurden folgende Knochenstoffwechselfparameter untersucht: Parathormon (PTH), Cross-Laps (CTX), Osteocalcin (OC), Cholecalciferol (L25OHD3), Calcitriol (L125OH2D3), knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP), tatreresistente alkalische Phosphatase (TRAP) sowie Prokollagen-1, n-terminales Peptid (PINP). Die Blutproben für OC wurden unmittelbar nach Abnahme mit Eis gekühlt. Die Auswertung fand im Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Obermayer-Pietsch statt und erfolgte noch am selben Tag.

In einer eigens erstellten Datenbank (siehe Anhang; Abb. 12-14) wurden folgende Daten erfasst: Geschlecht, Alter, Zeitpunkt und Art der Hormontherapie, Vorhandensein bzw. Fehlen einer BRONJ, Lokalisation und Ausprägung sowie die Ergebnisse der Laboruntersuchungen.

Cholecalciferol 1 (L25OHD3) wurde mit dem Gerät ISYS der Firma IDS mittels Immunoassay detektiert. PTH, CTX, PINP und OC wurden mit dem Gerät Cobase e 411 der Firma Roche mittels enzymgekoppelten Immunadsorptionstests gemessen. Die Werte für Calcitriol (L125OH2D3) TRAP und bALP wurden mit dem Gladiator von Iason mittels Enzym Linked Immunoassay (Elisa) gewonnen.

Es wurden die Knochenstoffwechselfparameter der Patientinnen mit BRONJ und ohne BRONJ mit einem t-Test auf einen signifikanten Unterschied getestet. Anschließend

wurden die Ergebnisse noch auf Abweichungen von den Referenzwerten mittels Chi-Quadrat-Test untersucht.

## 12 Ergebnisse

Im Rahmen der multizentrischen Studie von Gnant et al. wurden 126 Patientinnen an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz unter der Leitung von OA Dr. Gero Luschin-Ebengreuth behandelt. Es erhielten 63 Patientinnen zur Hormontherapie als adjuvante Gabe eine dreijährige Bisphosphonattherapie (Zometa®, Novartis). Von den 63 Patientinnen sind zwei verstorben. Alle 61 Patientinnen wurden für die klinisch-radiologische Untersuchung am Department für orale Chirurgie kontaktiert, wobei 48 Patientinnen gekommen sind. Zur Blutabnahme sind schließlich 42 Patientinnen erschienen.

Von den 42 Patientinnen, welche in die aktuelle Querschnittsstudie aufgenommen wurden, wiesen neun der nachuntersuchten Frauen eine BRONJ auf (Gruppe BRONJ), wohingegen 33 Frauen (Gruppe ohne BRONJ) keine Läsionen zeigten. Alle Läsionen der neun Patientinnen waren dem Stadium 0 nach AAOMS-2009 zuzuordnen. Vier der neun Patientinnen wiesen zusätzlich eine Fistel auf.

Die jeweiligen Ergebnisse der Knochenstoffwechselfparameter dieser beiden Patientenkollektive wurden in Boxplot Diagrammen gegenüber gestellt. Die Tabelle 11 mit den Referenzwerten der Knochenstoffwechselfparameter ist im Anhang zu finden.

Aufgrund von labortechnischen Problemen konnten nicht für alle Patientinnen die gesamten Laborparameter (PTH, CTX, OC, Cholecalciferol, Calcitriol, bALP, TRAP, PINP) erhoben werden.

### **Serumwerte von Parathormon (PTH)**

Die PTH-Werte reichten in der BRONJ-Gruppe (n=9) von 24,10 bis 85,60 pg/ml ( $41.36 \pm 17,47$  pg/ml) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=33) von 22,00 bis 82,00 pg/ml ( $51,19 \pm 16,83$  pg/ml). Der Referenzwert vom Labor für PTH liegt zwischen 15 und 65 pg/ml. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen errechnet werden. Tendenziell zeigt sich eine Senkung der PTH-Werte im Patientenkollektiv mit BRONJ gegenüber jenen ohne BRONJ.

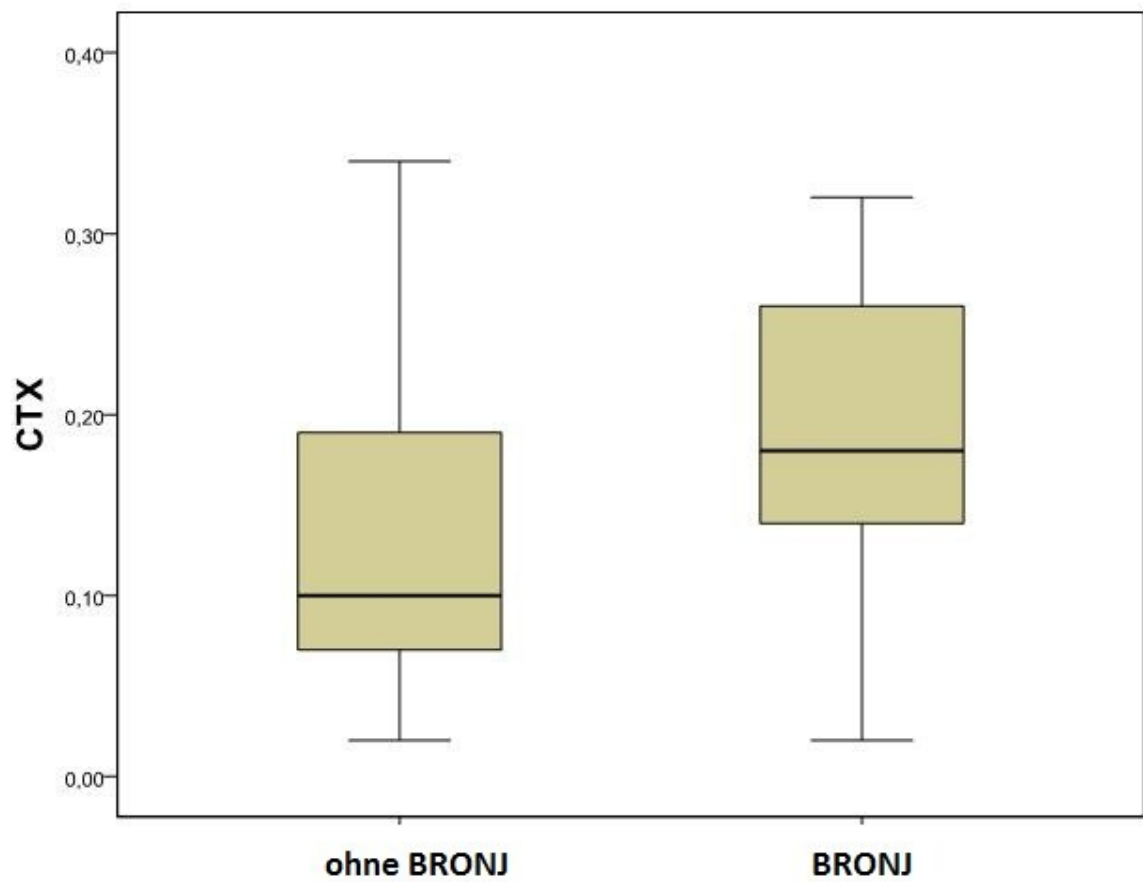
Tabelle 2; Serumwerte von PTH



### Serumwerte von CTX

Die Serum-CTX-Werte reichten in der BRONJ-Gruppe (n=9) von 0,02 bis 0,32 ng/ml ( $0,19 \pm 0,10$  ng/ml) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=33) von 0,04 bis 0,34 ng/ml ( $0,13 \pm 0,08$  ng/ml). Der Referenzwert vom Labor von CTX liegt zwischen 0,03-0,37 ng/ml. Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

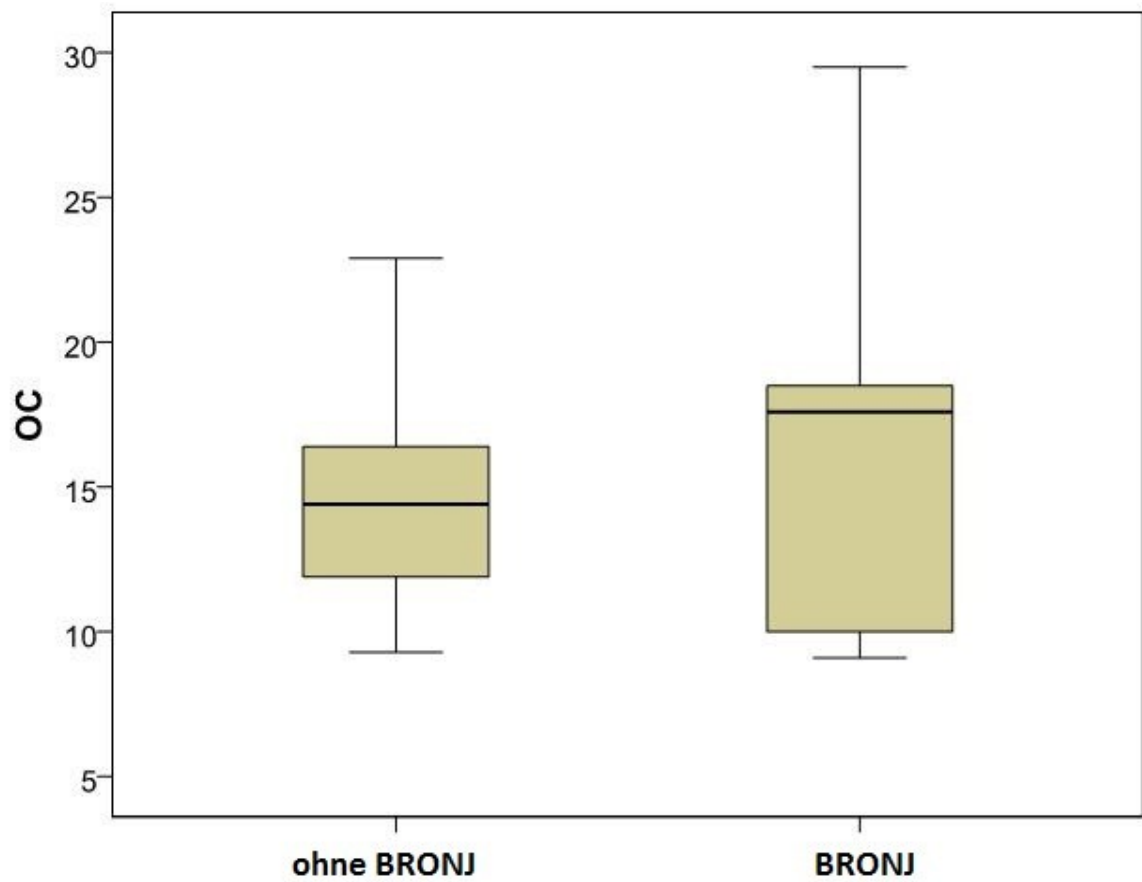
Tabelle 3; Serumwerte von CTX



### Serumwerte von Osteocalcin (OC)

Die Serum-OC-Werte reichten in der BRONJ Gruppe (n=9) von 9,1 bis 29,50 ng/ml ( $16,49 \pm 6,56$  ng/ml) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=31) von 9,30 bis 22,90 ng/ml ( $14,58 \pm 3,87$ ). Der Referenzwert vom Labor von OC liegt zwischen 1-35 ng/ml. Es konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

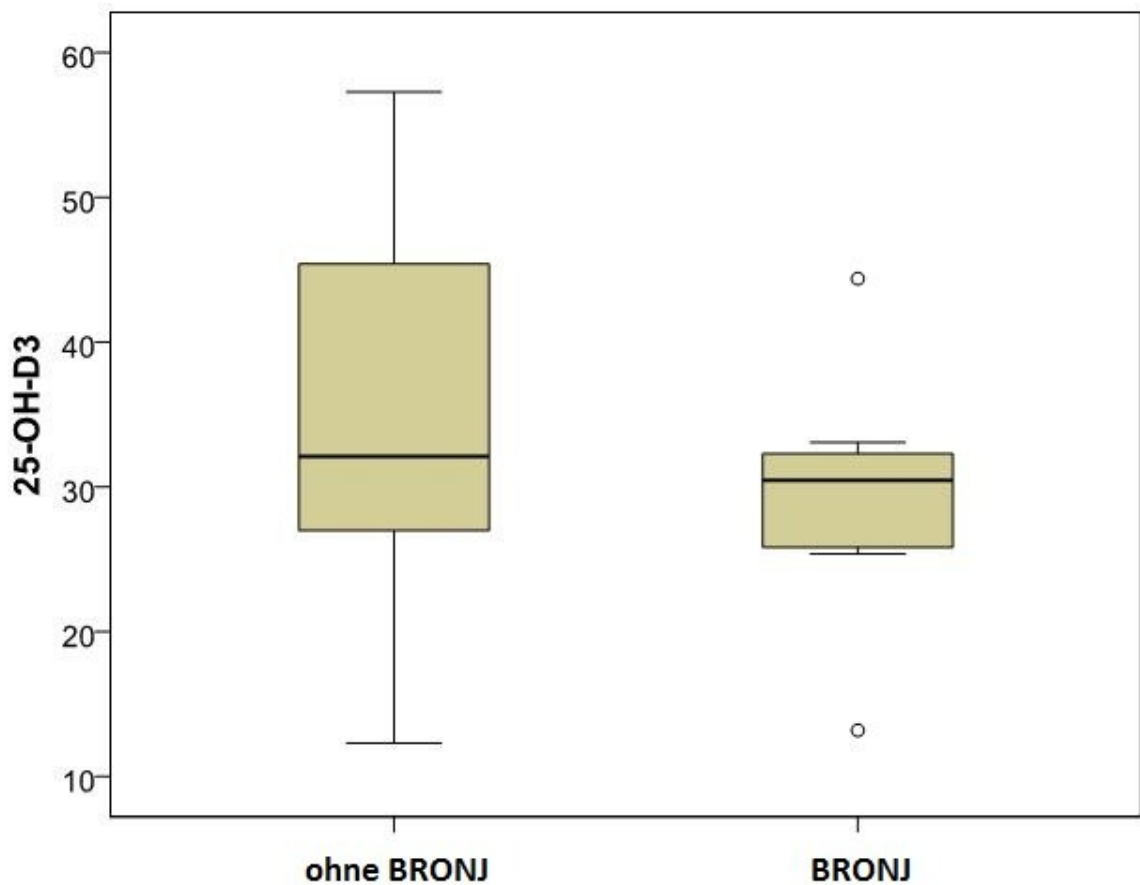
Tabelle 4, Serumwerte von OC



**Serumwerte von Cholecalciferol (L25OHD3) und Calcitriol (L125OH2D3)**

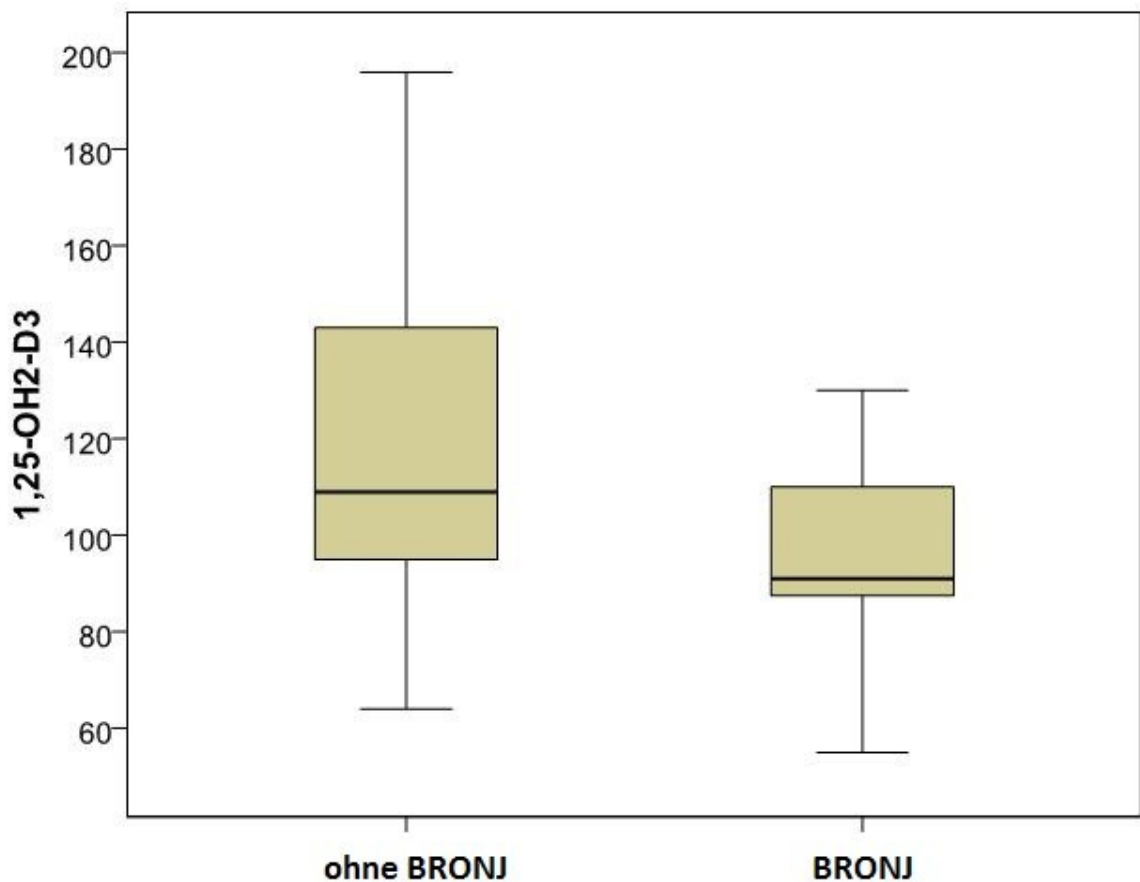
Die Serum-Cholecalciferol-Werte lagen in der BRONJ-Gruppe (n=8) zwischen 13,20 und 44,40 ng/ml ( $29,35 \pm 8,73$  ng/ml) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=29) zwischen 12,30 und 57,30 ng/ml ( $33,93 \pm 11,80$  ng/ml). Der Referenzwert vom Labor von Cholecalciferol liegt zwischen 30 und 60 ng/ml. Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Tabelle 5; Serumwerte von Cholecalciferol



Die Serumwerte für Calcitriol reichten in der BRONJ-Gruppe (n=7) von 55,00 bis 130,00 pmol/l ( $95,86 \pm 25,57$  pmol/l) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=26) von 64,00 bis 196,00 pmol/l ( $117,04 \pm 36,34$  pmol/l). Der Referenzwert vom Labor von Calcitriol liegt zwischen 39 und 193 pmol/l. Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden

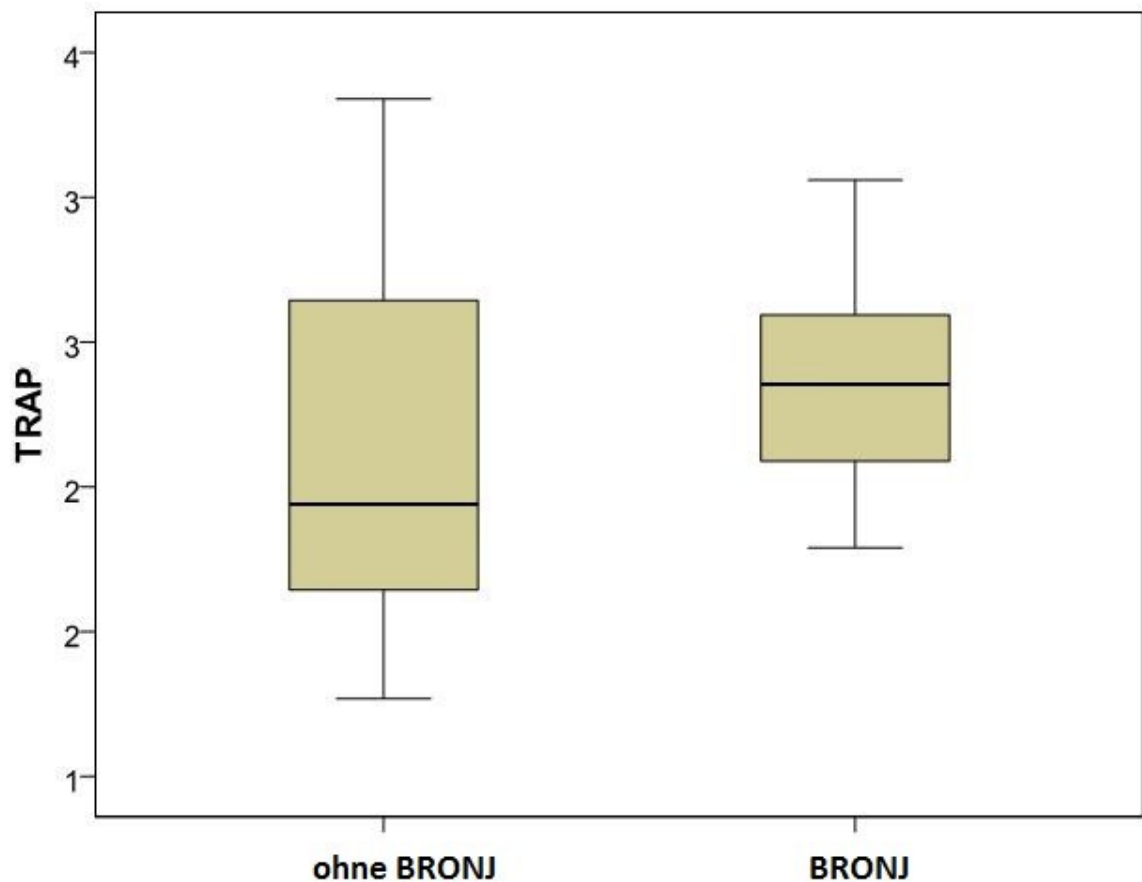
Tabelle 6, Serumwerte von Calcitriol



**Serumwerte von tatarresistenter alkalischer Phosphatase (TRAP)**

Die Serum-TRAP-Werte reichten in der BRONJ-Gruppe (n=8) von 1,79 bis 3,06 U/l ( $2,37 \pm 0,40$  U/l) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=32) von 1,27 bis 3,34 U/l ( $2,10 \pm 0,55$ ). Der Referenzwert vom Labor von TRAP liegt zwischen 1,81 und 3,37 U/l. Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

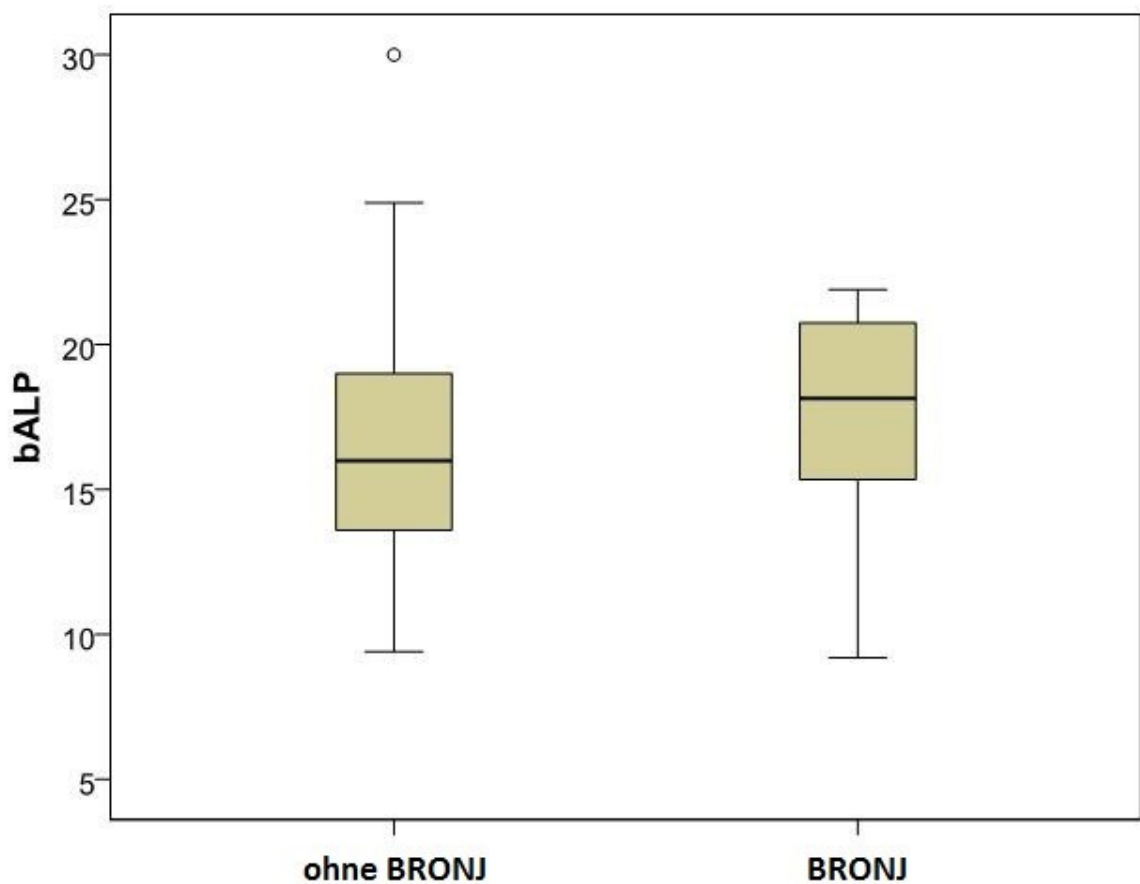
Tabelle 7; Serumwerte von TRAP



**Serumwerte von knochenspezifischer Phosphatase (bALP)**

Die Serum-bALP-Werte lagen in der BRONJ Gruppe (n=8) von 9,20 bis 21,90  $\mu\text{g/l}$  ( $17,45 \pm 4,28 \mu\text{g/l}$ ) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=31) von 9,40 bis 30,00  $\mu\text{g/l}$  ( $16,60 \pm 4,62$ ). Der Referenzwert vom Labor von bALP liegt zwischen 4,4 und 14,3  $\mu\text{g/l}$ . Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

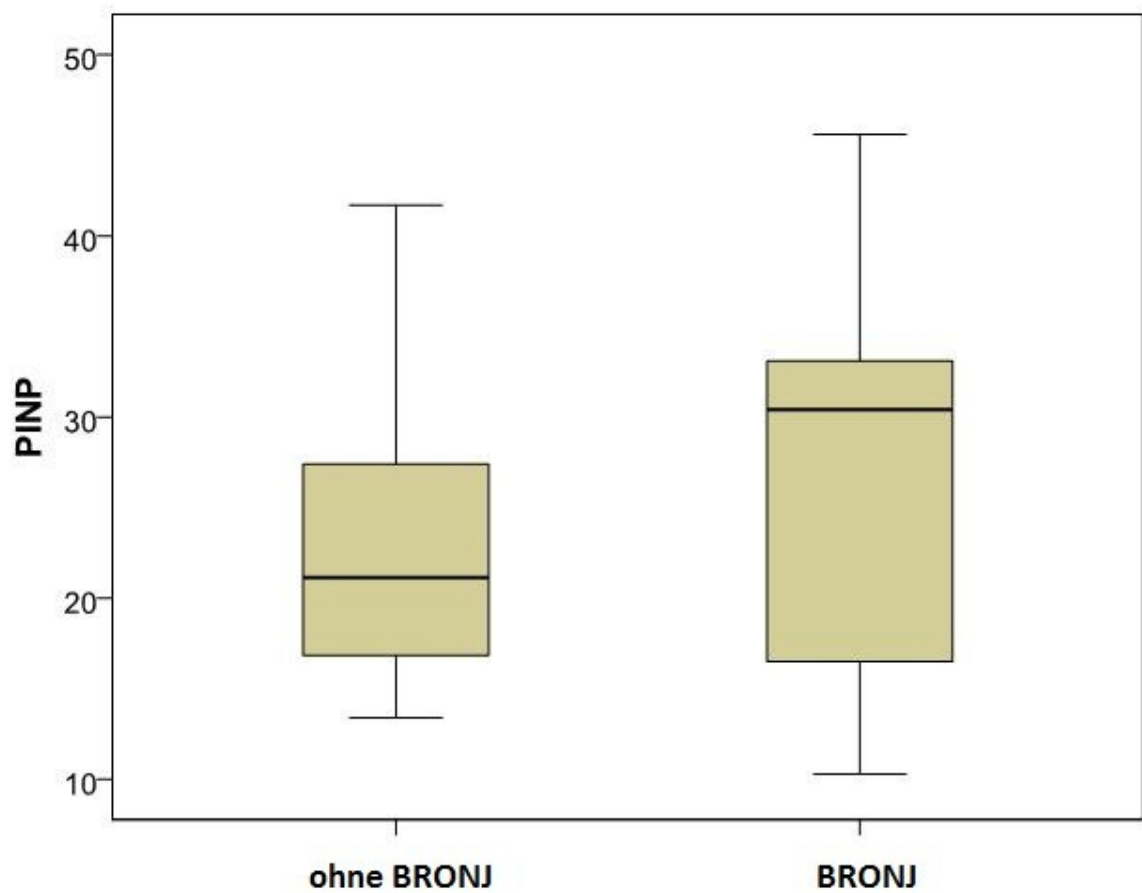
Tabelle 8; Serumwerte von bALP



### Serumwerte von Prokollagen-1, n-terminales Peptid (PINP)

Die Serumwerte PINP reichten in der BRONJ-Gruppe (n=9) von 10,30 bis 45,60 ng/ml ( $28,02 \pm 11,97$  ng/ml) und in der Gruppe ohne BRONJ (n=32) von 13,40 bis 41,70 ng/ml ( $23,35 \pm 8,44$  ng/ml). Der Referenzwert vom Labor von PINP liegt zwischen 20 und 75 ng/ml. Es konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

Tabelle 9; Serumwerte von PINP



In der Tabelle 10 wurden die Knochenstoffwechselfparameter der beiden Gruppen (BRONJ/ohne BRONJ) mit den Normalwerten auf eine gehäufte Abweichung getestet. Es konnte bei beiden Gruppen keine signifikante Häufung der gemessenen Stoffwechselfparameter außerhalb der Norm mittels Chi-Quadrat-Test errechnet werden.

Tabelle 10; Serumwerte von Patienten mit BRONJ und ohne BRONJ im Vergleich zu den Referenzwerten

PTHi			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	0	26	7
ja	0	8	1
CTX			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	0	33	0
ja	1	8	0
OC			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	0	8	25
ja	0	3	6
25-OH-D3			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	12	17	0
ja	4	4	0
1,25-OH2-D3			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	1	25	1
ja	0	7	0
bALP			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	0	12	19
ja	0	2	6
TRAP			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	13	19	0
ja	1	7	0
PINP			
BRONJ	kleiner	Norm	größer
nein	14	18	0
ja	3	6	0

## 13 Diskussion

In dieser Querschnittsstudie wurden acht verschiedene Knochenstoffwechselfparameter (PTH, CTX, OC, Cholecalciferol, Calcitriol, bALP, TRAP, PINP) bei 42 Patientinnen

erhoben. Bei neun der 42 Patientinnen wurde eine BRONJ diagnostiziert. Diese war nach den Kriterien der AAOMS von 2009 bei allen Patientinnen dem Stadium 0 zuzuordnen. Bei den Werten von PTH zeigte sich eine tendenzielle Senkung im Patientenkollektiv mit BRONJ gegenüber jenen ohne BRONJ. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht errechnet werden, was mit der großen Streuung aufgrund der geringen Fallzahl zusammenhängen könnte. Auch für die Werte der anderen Knochenstoffwechselfparameter fand sich keine signifikante Abweichung zwischen den Patientenkollektiven (mit BRONJ/ ohne BRONJ). Weiteres konnte keine signifikante Abweichung für die erhobenen Knochenstoffwechselfparameter der beiden Patientenkollektive gegenüber den Referenzwerten errechnet werden.

Die Verwendung von Knochenstoffwechselfparameter zur Risikostratifizierung einer BRONJ wurde bereits in mehreren Studien beschrieben. Die Ergebnisse führten jedoch nicht zu einer einheitlichen Empfehlung. Laut Marx et al. sind Patienten mit Serum-CTX-Werten unter 100 pg/mL als Hochrisikopatienten einzustufen. Demnach sollte ein dentoalveolärer Eingriff erst bei Serum-CTX-Werten über 150 pg/mL durchgeführt werden (Marx, Cillo & Ulloa 2007). Offen bleibt jedoch in dieser Arbeit, ob nicht auch die angegebenen Therapiepläne ohne BP-Karenz zu einem Heilungserfolg geführt hätten, da die entsprechende Kontrollgruppe fehlte.

Trotz Serum-CTX-Werten unter 150 pg/mL und einem dentoalveolären Eingriff bzw. einer BRONJ-Therapie kam es in der Studie von Fleischer et al. zur erfolgreichen Heilung. Fleischer et al. kommt deshalb zum Schluss, dass Serum-CTX-Werte nicht den Verlauf der Wundheilung vorhersagen können (Fleisher et al. 2010).

Yong Dae Kwon et al. untersuchte bei 23 BRONJ-Patienten das Serum CTX. Er konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Serum-CTX-Werten der BRONJ Patienten und der Kontrollgruppe (Patienten unter Bisphosphonattherapie ohne BRONJ) finden (Kwon et al. 2011b). In dieser Arbeit konnten ebenfalls keine signifikanten Abweichungen der Serum-CTX-Werte weder zwischen den Gruppen (mit BRONJ/ohne BRONJ) noch im Vergleich zu den Normalwerten errechnet werden.

OC-Werte als Knochenanbaumarker wurden bereits von mehreren Autoren bei Patienten mit BRONJ untersucht. Yong Dae Kwon konnte zwar eine signifikante Senkung der OC-Werte bei BRONJ-Patienten unter dem Referenzwert feststellen (Kwon et al. 2011b). Es wurde jedoch keine Kontrollgruppe (BP-Patienten ohne BRONJ) angegeben. Lehrer et al. hat keine signifikante Veränderung der OC-Werte bei BRONJ-Patienten gegenüber dem Referenzwert gefunden (Lehrer et al. 2009). Unsere Ergebnisse für die OC-Werte entsprechen jenen von Lehrer et al. Wir konnten weder in der BRONJ-Gruppe (n=9) noch in der Kontrollgruppe (BP-Patienten ohne BRONJ; n=33) eine signifikante Abweichung gegenüber den Referenzwerten finden. Weiteres konnten wir auch zwischen den Patientenkollektiven keine Abweichung errechnen. Es wird daher angenommen, dass OC-Werte sehr stabil sind und von einer BP-Therapie wenig beeinflusst werden.

Ardine et al. haben 2006 die Messung von PTH-Hormon zur Risikostratifizierung empfohlen. In ihrer Arbeit haben sie bei jenen Patienten erhöhte PTH-Werte festgestellt, die später eine BRONJ entwickelten (Ardine et al. 2006). Lazarovici et al. haben ebenfalls die PTH-Werte bei Patienten unter einer BP-Therapie gemessen, konnten jedoch keine signifikante Veränderung der Werte bei Patienten mit BRONJ gegenüber der Kontrollgruppe messen (Lazarovici et al. 2010). Lehrer et. al. konnte in einer retrospektiven Studie ebenfalls keine veränderten PTH-Werte bei BRONJ-Patienten

messen (Lehrer et al. 2009). Unsere Ergebnisse unterstützen jene von Lehrer et al. und Lazarovici et al. Wir konnten weder in der BRONJ-Gruppe noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Abweichung zu den Referenzwerten finden. Es konnte auch für die Werte zwischen den beiden Gruppen keine Signifikanz errechnet werden.

Die Messung von knochenspezifischer alkalischer Phosphatase (bALP) wird bei der Frühdetektion von osteolytischen Prozessen von Tumoren empfohlen (Lund et al. 2010). Untersuchungen von Lazarovic et al. haben bei nur vier Patienten mit BRONJ unter oraler BP-Therapie eine signifikante Senkung der bALP-Werte gegenüber den Patienten ohne BRONJ gefunden. Lehrer et al. konnte bei der Nachuntersuchung von sieben Patienten mit BRONJ keine Abweichung der gemessenen bALP-Werte gegenüber den Normalwerten finden (Lehrer et al. 2009). In unserer Arbeit konnten wir die Ergebnisse von Lehrer et al. bestätigen. Wir konnten weder in der BRONJ Gruppe noch in der Gruppe ohne BRONJ eine Abweichung der bALP-Werte gegenüber den Normalwerten finden. Es konnten auch keine signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen gefunden werden.

Tatrat resistente saure Phosphatase (TRAP) und Prokollagen 1, n-terminales Peptid (PINP) wurden bis jetzt nur in wenigen Arbeiten bei Patienten unter Bisphosphonattherapie berücksichtigt. Soweit uns bekannt ist, wurden die Serum-PINP-Werte noch nicht in einem Patientenkollektiv mit BRONJ untersucht. Unter den Knochenanbaumarkern ist PINP ein C-terminales Propeptid, welches bei der extrazellulären Metabolisierung von Prokollagen abgespalten und ins Serum entlassen wird. Die Serumkonzentration von PINP ist ein Maß für die Knochenneubildung. Der Vorteil von PINP gegenüber CTX ist, dass dieser Marker nicht durch die glomeruläre Filtration beeinflusst wird (Ardine et al. 2006). Bei der Überwachung der Knochenstoffwechselfparameter von postmenopausalen Osteoporosepatientinnen wird PINP als bessere Alternative gegenüber den beschriebenen

Knochenstoffwechselfparametern empfohlen (Funck-Brentano et al. 2011). Wir konnten in unserer Arbeit keine signifikante Abweichung zwischen den untersuchten Patientenkollektiven (BRONJ/ohne BRONJ) finden. Weiteres konnten keine Abweichungen der Patientenkollektive zu den Normalwerten errechnet werden.

Osteoklasten werden durch eine hohe Syntheserate an tartrat resistenter saurer Phosphatase (TRAP) charakterisiert und stammen von hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks ab. Sie werden durch Zellkontakte geformt und differenziert. TRAP kann deshalb als zytochemischer Marker für die Osteoklasten und deren Vorläuferzellen verwendet werden (Park et al. 2011). Dieser Wert wird jedoch nicht ausschließlich von Osteoklasten sondern auch von monozytären Zellen wie aktivierte Makrophagen im Knochenmark produziert. Diese TRAP positiven Makrophagen können zu mehrkernigen Riesenzellen fusionieren und werden gehäuft in den Knochenlakunen von BRONJ gefunden (Lesclous et al. 2009). Es konnten jedoch weder zwischen den Patientenkollektiven (BRONJ/ohne BRONJ) noch im Vergleich dieser zu den Referenzwerten eine signifikante Abweichung errechnet werden.

Alle neun untersuchten Patientinnen mit einer BRONJ wiesen Knochenstoffwechselfparameter auf, die in der Norm lagen. Man kann nicht ausschließen, dass diese Patientinnen zum Zeitpunkt der Entstehung der BRONJ veränderte Knochenstoffwechselfparameter hatten. Fakt ist, dass es bei den vier Patientinnen mit einer oralen Fistel trotz normalen Knochenstoffwechselfparametern erst nach einer chirurgischen Intervention zur Heilung kam. Weiters zeigten auch die radiologischen Veränderungen (Sklerosezonen) keine Remission bei Knochenstoffwechselfparametern, die im Referenzbereich lagen.

Eine Empfehlung zur Risikostratifizierung einer BRONJ anhand von Knochenstoffwechselfparametern kann durch diese Arbeit nicht gegeben werden. Man muss jedoch darauf hinweisen, dass hier ein kleines spezifisches Patientenkollektiv untersucht wurde. Aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Patientinnen kam es zu einer großen Streuung in der Datenanalyse. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven sind daher empfehlenswert.

# Anhang

Tabelle 11; Referenzwerte der Laborparameter; zur Verfügung gestellt vom Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz

Bezeichnung	Synonyme	Normalbereich	Einheit	Kurzbeschreibung	Indikation
PTH	gesamt Parathormon	15-65	pg/ml	misst Total- PTH und Fragmente	Differenzialdiagnose von Nebenschilddrüsenerkrankungen
1,25-(OH) <sup>2</sup> -Vitamin D3	Calcitriol	39-193	pmol/l	aktive Form des Vitamin D-Hormons	Clcium- Vitamin D-Stoffwechsel
25-(OH)-Vitamin D3	Cholecalciferol	30-60	ng/ml	Vitamin D- Speicherform	Clcium- Vitamin D-Stoffwechsel
bALP	Knochnspez. Alka. Phospatase	W:prämenopausal 4,4-14,3	µg/l	knochenspezifische alkalische Phosphatase	Knochenstoffwechsel
Osteocalcin	OC; Bone- Gla- Protein	1-35	ng/ml	biochemischer Indikator der Osteoblastenaktivität	Knochenstoffwechsel
Cross- Laps	C-terminales Telozeptid; CTX	W:prämenopausal 0,03-0,37	ng/ml	biochem. Marker der Osteoklastenaktivität	Knochenstoffwechsel
PINP	Prokollagen-1, n-terminales Peptid	W:prämenopausal 20-75	ng/ml	Vorstufe d. Typ 1 Kollagen, Indikator d. Osteoblastenaktivität	Knochenstoffwechsel
TRAP	tatratresistente saure Phosphatase	W:prämenopausal 1,81-3,37	U/l	biochem. Marker der Osteoklastenaktivität	Knochenstoffwechsel

**Bisphosphonatdatenbank**

**Stammdaten**

Nachname:  Vorname:  Studie: normal

Gebdat:  Geschlecht:  W  M

Erstvorstellung am:  Zuweiser:

BPMedikation\_po  BPMedikation\_iv

Präparat: Bonywa  seit:  bis:

Indikation f BP-Therapie:  Osteoporose  Oss. Filiae bei

Plasmazytom sonst:

Begleitschmerzen:  DM  MINS

Immunerkrankung  Immunsuppression

Chemotherapie  MSD / SD

sonst:

Sonstige Medikamente:

Bemerkung:

Vert)

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

**Lokalbefund - Behandlungsverlauf**

Abbildung 12; Datenbankoberfläche zur Erfassung der Patientendaten; zur Verfügung gestellt vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Radiologie der Zahnklinik Graz

Bisphosphonatdatenbank

Lokalbefund - Behandlungsverlauf

neue Stelle Stelle löschen neuer Pat

Vert) 18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28  
48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33

**Stammdaten**

Nachname:  Vorname:  Studier:   
Gebdat:  Geschlecht:  W  M  
Erstvorstellung am:  Zuweiser:   
 BPMedikation\_po  BPMedikation\_iv  
Präparat:  seit:   
Indikation f BP-Therapie:  Osteoporose  Oss. f  
 Plasmazytom sonst:   
Begleitschmerzen:  DM  NINIS  
 Immunerkrankung  Immunsuppression  
 Chemotherapie  NSD / SD  
sonst:   
Sonstige Medikamente:   
Bemerkung:

LABOR FOTOS

Präparat hinzufügen Studie hinzufügen Drucken Beenden

neue Stelle Stelle löschen neuer Pat

**Labor**

Eingangslabor:	OP-Tag:	Kontrolle:
Datum: <input type="text"/>	Datum: <input type="text"/>	Datum: <input type="text"/>
PTHi: <input type="text"/>	PTHi: <input type="text"/>	PTHi: <input type="text"/>
CTX: <input type="text"/>	CTX: <input type="text"/>	CTX: <input type="text"/>
OC: <input type="text"/>	OC: <input type="text"/>	OC: <input type="text"/>
25-OH-D3: <input type="text"/>	25-OH-D3: <input type="text"/>	25-OH-D3: <input type="text"/>
1,25-OH2-D3: <input type="text"/>	1,25-OH2-D3: <input type="text"/>	1,25-OH2-D3: <input type="text"/>
bALP: <input type="text"/>	bALP: <input type="text"/>	bALP: <input type="text"/>
TRAP: <input type="text"/>	TRAP: <input type="text"/>	TRAP: <input type="text"/>
PTNp: <input type="text"/>	PTNp: <input type="text"/>	PTNp: <input type="text"/>

OK

Abbildung 13; Datenbankoberfläche zur Erfassung der Laborparameter; zur Verfügung gestellt vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Radiologie der Zahnklinik Graz

**Bisphosphonatdatenbank**

### Stammdaten

Nachname: **Mustermann** Vorname: **Max** Studie: **Luschn Bisphos.**

Gebdat: \_\_\_\_\_ Geschlecht:  W  M

Erstvorstellung am: \_\_\_\_\_ Zuweiser: \_\_\_\_\_

BPMedikation\_po  BPMedikation\_iv

Präparat: **Boniva**  seit: \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_

Indikation f BP-Therapie:  Osteoporose  Oss. Filiae bei \_\_\_\_\_

Plasmazytom sonst: \_\_\_\_\_

Begleitschneidungen:  DM  NINIS

Immunerkrankung  Immunsuppression

Chemotherapie  NSD / SD

sonst: \_\_\_\_\_

Sonstige Medikamente: \_\_\_\_\_

Bemerkung: \_\_\_\_\_

Patient suchen: \_\_\_\_\_

### Lokalbefund - Behandlungsverlauf

von: **15** bis: **17** Stadium:  0  1  2  3

Datum: \_\_\_\_\_ Woche: **0** Therapiertyp:  konservativ  operativ

LLLT  Hardlaser

Schmerz (VAS 1-10): \_\_\_\_\_ Pus:  0  wenig  mehr

SH-Defekt Ausdehnung: mesiodistal (mm): \_\_\_\_\_ transversal (mm): \_\_\_\_\_ Sondierungstiefe (mm): \_\_\_\_\_

Knochendefekt radiol. DVT: mesiodistal (mm): \_\_\_\_\_ Tiefe (mm): \_\_\_\_\_

Pan.: mesiodistal (mm): \_\_\_\_\_ Tiefe (mm): \_\_\_\_\_

KB: mesiodistal (mm): \_\_\_\_\_ transversal (mm): \_\_\_\_\_ Tiefe (mm): \_\_\_\_\_

Subjektiv:  schlechter  unverändert  besser  Klinik delegiert an: \_\_\_\_\_

**neue Stelle** **Stelle löschen** **neuer Patient** **Patient löschen**

**LABOR** **FOTOS**

neuer Termin **Termin löschen**

Abbildung 14; Datenbankoberfläche zur Lokalisation und Stadien Einteilung der BRONJ; zur Verfügung gestellt vom Department für zahnärztliche Chirurgie und Radiologie der Zahnklinik Graz

## Referenzen

- Ardine, M., Generali, D., Donadio, M., Bonardi, S., Scoletta, M., Vandone, A.M., Mozzati, M., Bertetto, O., Bottini, A., Dogliotti, L. & Berruti, A. 2006, "Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw?", *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, vol. 17, no. 8, pp. 1336-1337.
- Cremers, S. & Farooki, A. 2011, "Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone", *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1218, pp. 80-87.
- Cremers, S. & Papapoulos, S. 2011, "Pharmacology of bisphosphonates", *Bone*, vol. 49, no. 1, pp. 42-49.
- Fleisch, H. 2001, "Osteoclasts in the reticule. Molecular mechanisms of bisphosphonates", *Pharmazie in unserer Zeit*, vol. 30, no. 6, pp. 500-504.
- Fleisch, H. 1998, "Bisphosphonates: mechanisms of action", *Endocrine reviews*, vol. 19, no. 1, pp. 80-100.
- Fleisher, K.E., Welch, G., Kottal, S., Craig, R.G., Saxena, D. & Glickman, R.S. 2010, "Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 110, no. 4, pp. 509-516.
- Fröhlich, M. 2011, "Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrosen", *Zahnmedizin up2date*, vol. 5.Jahrgang, no. Heft1, pp. 63-82.

Funck-Brentano, T., Biver, E., Chopin, F., Bouvard, B., Coiffier, G., Souberbielle, J.C.,  
Garnero, P. & Roux, C. 2011, "Clinical utility of serum bone turnover markers in  
postmenopausal osteoporosis therapy monitoring: a systematic review", *Seminars in  
arthritis and rheumatism*, vol. 41, no. 2, pp. 157-169.

Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S.,  
Menzel, C., Jakesz, R., Seifert, M., Hubalek, M., Bjelic-Radistic, V., Samonigg, H.,  
Tausch, C., Eidtmann, H., Steger, G., Kwasny, W., Dubsky, P., Fridrik, M., Fitzal, F.,  
Stierer, M., Rucklinger, E., Greil, R., ABCSG-12 Trial Investigators & Marth, C.  
2009a, "Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer", *The  
New England journal of medicine*, vol. 360, no. 7, pp. 679-691.

Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W., Luschin-Ebengreuth, G., Postlberger, S.,  
Menzel, C., Jakesz, R., Seifert, M., Hubalek, M., Bjelic-Radistic, V., Samonigg, H.,  
Tausch, C., Eidtmann, H., Steger, G., Kwasny, W., Dubsky, P., Fridrik, M., Fitzal, F.,  
Stierer, M., Rucklinger, E., Greil, R., ABCSG-12 Trial Investigators & Marth, C.  
2009b, "Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer", *The  
New England journal of medicine*, vol. 360, no. 7, pp. 679-691.

Herold, G. 2004, *Innere Medizin; eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter  
Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-  
Schlüssel im Stichwortverzeichnis*, Eigenverl., Köln.

Hick, C. & aHick, A. 2009, *Intensivkurs Physiologie*, 6 überarb Aufl edn, Urban & Fischer  
in Elsevier, München, pp. 228-230.

Jürgen Hallbach (ed) 2006, *Klinische chemie für den Einstieg*  
, 2 überarbeitete Auflage edn, Georg Thieme Verlag, München.

- Kavanagh, K.L., Guo, K., Dunford, J.E., Wu, X., Knapp, S., Ebetino, F.H., Rogers, M.J., Russell, R.G. & Oppermann, U. 2006, "The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 103, no. 20, pp. 7829-7834.
- Khan, S.A., Kanis, J.A., Vasikaran, S., Kline, W.F., Matuszewski, B.K., McCloskey, E.V., Beneton, M.N., Gertz, B.J., Sciberras, D.G., Holland, S.D., Orgee, J., Coombes, G.M., Rogers, S.R. & Porras, A.G. 1997, "Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 12, no. 10, pp. 1700-1707.
- Kwon, Y.D., Ohe, J.Y., Kim, D.Y., Chung, D.J. & Park, Y.D. 2011a, "Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers?", *Clinical oral implants research*, vol. 22, no. 1, pp. 100-105.
- Kwon, Y.D., Ohe, J.Y., Kim, D.Y., Chung, D.J. & Park, Y.D. 2011b, "Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers?", *Clinical oral implants research*, vol. 22, no. 1, pp. 100-105.
- Lazarovici, T.S., Mesilaty-Gross, S., Vered, I., Pariente, C., Kanety, H., Givol, N., Yahalom, R., Taicher, S. & Yarom, N. 2010, "Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 68, no. 9, pp. 2241-2247.

- Lehrer, S., Montazem, A., Ramanathan, L., Pessin-Minsley, M., Pfail, J., Stock, R.G. & Kogan, R. 2009, "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 1, pp. 159-161.
- Lesclous, P., Abi Najm, S., Carrel, J.P., Baroukh, B., Lombardi, T., Willi, J.P., Rizzoli, R., Saffar, J.L. & Samson, J. 2009, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation?", *Bone*, vol. 45, no. 5, pp. 843-852.
- Löffler, G. 2005, *Basiswissen Biochemie; mit Pathobiochemie*, 6 komplett überarb und aktualisierte Aufl edn, Springer-Medizin-Verl.
- Lund, T., Abildgaard, N., Andersen, T.L., Delaisse, J.M. & Plesner, T. 2010, "Multiple myeloma: changes in serum C-terminal telopeptide of collagen type I and bone-specific alkaline phosphatase can be used in daily practice to detect imminent osteolysis", *European journal of haematology*, vol. 84, no. 5, pp. 412-420.
- Machado, M., Cruz, L.S., Tannus, G. & Fonseca, M. 2009, "Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials", *Clinical therapeutics*, vol. 31, no. 5, pp. 962-979.
- Marx, R.E. 2003, "Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 61, no. 9, pp. 1115-1117.

Marx, R.E., Cillo, J.E., Jr & Ulloa, J.J. 2007, "Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 65, no. 12, pp. 2397-2410.

Miura, N., Mizuno, N., Aoyama, R., Kitagawa, W., Yamada, H., Nishikawa, K. & Imai, H. 2009, "Massive proteinuria and acute renal failure after oral bisphosphonate (alendronate) administration in a patient with focal segmental glomerulosclerosis", *Clinical and experimental nephrology*, vol. 13, no. 1, pp. 85-88.

Park, E.J., Kim, S.A., Choi, Y.M., Kwon, H.K., Shim, W., Lee, G. & Choi, S. 2011, "Capric Acid Inhibits NO Production and STAT3 Activation during LPS-Induced Osteoclastogenesis", *PloS one*, vol. 6, no. 11, pp. e27739.

Resch, H. unbekannt, unbekannt-last update, *Osteoporose-Häufigkeit* [Homepage of Univ.Prof. Dr. Heinrich Resch], [Online]. Available: <http://www.osteoporose.co.at/haeufigkeit.html> [2011, November/20.11.2011].

Ruggiero, S.L. unbekannt, unbekannt-last update, *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Positionpaper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update* [Homepage of American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons], [Online]. Available: [http://www.aaoms.org/docs/position\\_papers/bronj\\_update.pdf](http://www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf) [2011, November/20.11.2011].

Ruggiero, S.L. 2009, unbekannt-last update, *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate- Related Osteonecrosis of the Jaw-2009 Update*

- [Homepage of American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons], [Online]. Available: [http://www.aaoms.org/docs/position\\_papers/bronj\\_update.pdf](http://www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf) [2011, November/20.11.2011].
- Ruggiero, S.L. 2011, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview", *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1218, pp. 38-46.
- Russell, R.G. 2011a, "Bisphosphonates: the first 40 years", *Bone*, vol. 49, no. 1, pp. 2-19.
- Russell, R.G. 2011b, "Bisphosphonates: The first 40years", *Bone*, vol. 49, no. 1, pp. 2-19.
- Russell, R.G., Watts, N.B., Ebetino, F.H. & Rogers, M.J. 2008, "Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 19, no. 6, pp. 733-759.
- Seibel, M.J. 2005, "Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability", *The Clinical biochemist.Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*, vol. 26, no. 4, pp. 97-122.
- Statistik Austria 2010, 10.08.2010-last update, *chronische Krankheiten* [Homepage of Bundesanstalt Statistik Österreich], [Online]. Available: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische\\_krankheiten/index.html#index1](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html#index1) [2011, November/20.11.2011].
- unbekannt 2011, 15.08.2011-last update, *Alendronate* [Homepage of American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Disclaimer], [Online]. Available:

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a601011.html> [2011,  
November/20.11.2011].