

# Evaluierung verschiedener Behandlungsstrategien von Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose der Kieferknochen – Erstellung eines Behandlungskonzeptes

---

**Evaluation of different policies for therapy of Bisphosphonate-related  
Osteonecrosis of the Jaw – Design of a treatment concept**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades der Doktorin der Medizinischen  
Wissenschaft (Dr. scient. med.) an der Medizinischen Universität Graz

eingereicht von Dr. med. dent. Petra Rugani

ausgeführt am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie, an der  
Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Graz

unter der Anleitung von Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse

Graz, 2012

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und abgefasst, und jene Personen und Institutionen, die am Zustandekommen der Forschungsdaten beteiligt waren, namentlich genannt habe. Andere als die angegebenen Quellen habe ich nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit an der Dissertation und daraus entstandener Publikationen wurde gemäß den Regeln der „Good Scientific Practice“ durchgeführt.

Graz, am 15.10.2012

## Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die laufende Betreuung der theoretischen und praktischen Arbeit.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz, im Speziellen bei Herrn OA Dr. Stephan Acham, Frau OA Dr. Astrid Truschnegg, Frau Univ. Ass. Dr. Barbara Kirnbauer und Frau Sandra Greier für die Einbringung ihrer persönlichen Expertise bei der Erstellung des Therapiekonzeptes und die fachgerechte Betreuung der StudienpatientInnen.

Abschließend möchte ich Frau Univ. Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch für die wissenschaftliche Betreuung, sowie den MitarbeiterInnen des Labors der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel Dank sagen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen und deren Erklärungen</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>10</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>12</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>13</b>
<b>Abstract</b>	<b>15</b>
<b>Einleitung und Ziel der vorliegenden Arbeit</b>	<b>17</b>
Ziel der Arbeit	19
<b>Hintergrund</b>	<b>19</b>
Erstbeschreibung der Bisphosphonat-induzierten Kiefernekrose	19
Geschichte	21
<b>Bisphosphonate</b>	<b>24</b>
Entwicklung, Struktur	24
Pharmakologie, Wirkung	28
Pharmkakkinetik	32
Einsatzspektrum	35
Nebenwirkungen	36
Akute-Phase-Reaktion	37
Gastrointestinale Störungen	38
Nephrotoxische Komplikationen	38
Vorhofflimmern	39
<b>Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer</b>	<b>39</b>
<b>Definition der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kieferknochen</b>	<b>39</b>
AAOMS	39
ASBMR	40
ACR	40
AAE	41
ADA	41

ANZBMS, Osteoporosis Australia, MOGA and Australian Dental Association _____	42
<b>Staging _____</b>	<b>43</b>
AAOMS _____	43
Einteilung nach Marx _____	45
DÖSAK _____	47
Einteilung nach Wilde _____	47
<b>Diagnostik _____</b>	<b>49</b>
Klinik _____	49
Histologie _____	62
Serologische Bestimmung von Markern des Knochenstoffwechsels _____	62
<b>Ätiologie der Bisphosphonatnekrose _____</b>	<b>66</b>
Prävalenz _____	66
<b>Pathogenese _____</b>	<b>68</b>
Unterdrücktes Bone Remodeling _____	68
Hemmung der Angiogenese _____	70
Die Rolle der Infektion _____	71
Risikofaktoren _____	72
<b><i>Differentialdiagnose - avaskuläre Osteonekrose der Kiefer</i> _____</b>	<b>79</b>
<b>Strahlung _____</b>	<b>79</b>
Pathophysiologie der ORN _____	79
<b>Angiogenesehemmer _____</b>	<b>81</b>
<b>RANKL Inhibitor _____</b>	<b>82</b>
<b>Kortisontherapie _____</b>	<b>83</b>
<b>Chemotherapie _____</b>	<b>83</b>
<b><i>Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kieferknochen</i> _____</b>	<b>84</b>
<b>Konservative Therapie _____</b>	<b>85</b>
<b>Chirurgische Therapie _____</b>	<b>87</b>
<b>Adjuvante therapeutische Optionen _____</b>	<b>92</b>
Hyperbare Oxygenierung _____	92
Parathormon _____	93
PRP (Platelet rich plasma) _____	93
Laser _____	93

Piezochirurgie	95
Ozontherapie	95
<b>Absetzen der Bisphosphonat Therapie</b>	<b>95</b>
<b><i>Therapiekonzept des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie</i></b>	<b>96</b>
Anamnese	96
Diagnostik und Staging	97
Therapeutisches Procedere	98
<b><i>Klinische Studie</i></b>	<b>109</b>
Ziel der Studie	109
Material und Methoden	109
Ergebnisse	111
<b><i>Diskussion</i></b>	<b>120</b>
Schlussfolgerung	133
<b><i>Literaturverzeichnis</i></b>	<b>134</b>
<b><i>Anhang</i></b>	<b>I</b>

## Abkürzungen und deren Erklärungen

µm	Mikrometer
AAE	American Association of Endodontists
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ACR	American College of Rheumatology
ADA	American Dental Association
ADP	Adenosin-Monophosphat
ANZBMS	Australian and New Zealand Bone and Mineral Society
ASBMR	American Society for Bone and Mineral Research
ATP	Adenosin-Triphosphat
bALB	bone specific alkaline phosphatase
BP	Bisphosphonat/e
BRONJ	Bisphosphonate related osteonecrosis of the Jaw
bzw.	beziehungsweise
CHX	Chlorhexidindigluconat
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTx	C-terminales Telopeptid des Kollagen Typ 1
CUP	Cancer of unknown primary origin
DÖSAK	Deutsch - Österreichisch - Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich
D-PYD	Desoxypyridinolin
DVT	digitale Volumentomographie
EAOM	European Association of Oral Medicine
Er:YAG	Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
ErCrYSGG	Erbium, Chromium dotierter Yttrium Scandium Gallium Granat
et al.	et alii – und andere
evtl.	eventuell
Exp	Exponierter Kieferknochen
FPPS	Farnesyl-Diphosphat-Synthase

GTP	Guanosin-Triphosphat
HBO	hyperbare Sauerstofftherapie
HMG Co-A	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A
HR	hazard ratio
Ig	Immunglobulin
IGF	Insulin growth factor
IL	Interleukin
incl.	inklusive
iv.	intravenös
kg	Kilogramm
KH	Kieferhöhle
kHz	Kilo-Hertz
LLLT	low level laser therapy
mg	Milligramm
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
min	Minuten
ml	Milliliter
MOGA	Medical Oncology Group of Australia
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time
N.	Nervus
N-BP	Stickstoffhaltige/s Bisphosphonat/e
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
NTx	N-terminales Telozeptid des Kollagen Typ 1
OH	Hydroxyl
OPG	Orthopantomographie
ORN	Osteoradionekrose
P1CP	Prokollagen Typ 1 Carboxyterminales Propeptid
P1NP	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid
p.	Seite
pp.	Seiten
Pat.	PatientInnen

PDGF	Platelet derived growth factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pg	Pikogramm
po.	peroral
PP	Pyrophosphat
PRP	platelet rich plasma
PYD	Pyridinolin
R1	1. Seitenkette am Kohlenstoffatom des Bisphosphonatmoleküls
R2	2. Seitenkette des am Kohlenstoffatom Bisphosphonatmoleküls
RANKL	Receptor Activator of NF-κB- (RANK-) Ligand
s.u.	siehe unten
SREs	skeletal related events
Tc <sup>99m</sup>	Technetium 99m
TGF	Tumor growth factor
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAP	Tartrate Resistant Acid Phosphatase
usw.	und so weiter
VEGF	Vascular endothelial growth factor
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Phossy jaw (Donoghue 2005)	22
Abbildung 2 Grundstruktur (Bartl, Von Tresckow & Bartl 2005, p. 42)	25
Abbildung 3 BP-Typen mit unterschiedlichen R2-Ketten (Dominguez et al. 2011, p. 399)	27
Abbildung 4 Zelluläre und biochemische Wirkungsmechanismen von BP im Osteoklasten (Fröhlich 2011, p. 70)	30
Abbildung 5 Prenylierung (Fleisch 2001, p. 502)	31
Abbildung 6 Wirkung der Bisphosphonate (Fleisch 2001, p. 503)	31
Abbildung 7 Signifikant reduzierter Anteil an neu gebildeten Kapillaren als Zeichen für die gehemmte Angiogenese im an BRONJ-Läsionen angrenzenden mukoperiostalen Gewebe (Wehrhan et al. 2011)	32
Abbildung 8 Pharmakokinetik nach Art der Applikation (Bartl et al. 2007, p. 38)	33
Abbildung 9 Einsatzspektrum Bisphosphonate (Piesold, Al-Nawas & Grötz 2006, p. 293)	35
Abbildung 10 Stadium 0 oben: submandibuläre Schwellung bei unauffälligem intraoralen Befund unten: intraorale Fistel	43
Abbildung 11 Stadium I-III nach AAOMS Klassifikation	44
Abbildung 12 Radiologische Verifizierung der klinischen Verdachtsdiagnose Stadium 0 mit OPG und DVT	50
Abbildung 13 mögliche Befunde im zweidimensionalen Röntgen	52
Abbildung 14 Mögliche Befunde in der CT	54
Abbildung 15 MRT Bisphosphonatnekrosen	56
Abbildung 16 Perfusions MRT der Wirbelsäule (Wittsack 2007)	57
Abbildung 17 Skelettszintigraphie bei BRONJ und perimandibulärem Abszess im linken Unterkiefer	59
Abbildung 18 BRONJ regio 33-36	60
Abbildung 19 PET-CT Schichten - BRONJ UK	61
Abbildung 20 Crosslinks	63
Abbildung 21 Bone Remodeling (Fröhlich 2011, p. 68)	69
Abbildung 22 3H-Theorie nach Marx (Lyons, Ghazali 2008, p. 656)	80

Abbildung 23 <b>Regelkreise des Knochenauf- und abbaus (Fröhlich 2011, p. 69)</b>	82
Abbildung 24 <b>Osteonekrose unter Chemotherapie (Winquist, Bauman &amp; Balogh 2001)</b>	84
Abbildung 25 <b>Stadium 0</b>	101
Abbildung 26 <b>Piezochirurgische Knochenpräparation</b>	104
Abbildung 27 <b>Nekrektomie</b>	105
Abbildung 28 <b>Knochenpräparation zur Konturierung und Desinfektion des betroffenen Kieferkammareals mit dem Er:YAG Laser</b>	105
Abbildung 29 <b>Spannungsfreier Wundverschluss</b>	105
Abbildung 30 <b>Mikrobiologischer Befund</b>	107
Abbildung 31 <b>Schematische Übersicht des therapeutischen Vorgehens</b>	108
Abbildung 32 <b>PatientInnen der BP-Ambulanz, Grunderkrankung</b>	113
Abbildung 33 <b>PatientInnen der BP-Ambulanz, BP-Applikation</b>	113
Abbildung 34 <b>PatientInnen der BP-Ambulanz, Staging</b>	115
Abbildung 35 <b>PatientInnen der BP-Ambulanz, therapeutische Maßnahmen</b>	115
Abbildung 36 <b>chirurgisch laut Protokoll therapierte PatientInnen mit BRONJ I+II, Grunderkrankung</b>	116
Abbildung 37 <b>Bisphosphonattherapie – Präparat und Applikationsform</b>	116
Abbildung 38 <b>PatientInnen der BP-Ambulanz im Beobachtungszeitraum</b>	118
Abbildung 39 <b>Grunderkrankung</b>	119
Abbildung 40 <b>BP-Therapie</b>	119
Abbildung 41 <b>Misserfolg, klinisches Bild</b>	126
Abbildung 42 <b>Misserfolg, Bildgebung</b>	127

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 <b>Staging der BRONJ nach der klinischen Symptomatik</b>	48
Tabelle 2 <b>Übersicht Risikofaktoren für die Entwicklung einer BRONJ</b>	78
Tabelle 3 <b>Definitionen für die ORN (Lyons, Ghazali 2008)</b>	79
Tabelle 4 <b>PatientInnen Bisphosphonat-Ambulanz</b>	112
Tabelle 5 <b>BRONJ Staging und Management</b>	114
Tabelle 6 <b>PatientInnen Therapiestudie BRONJ I+II</b>	117
Tabelle 7 <b>Publizierte Erfolgsraten zur Therapie der BRONJ</b>	122

## Zusammenfassung

### Einleitung

Seitdem Robert E. Marx 2003 von der „neuen Epidemie“ der avaskulären Kiefernekrose als Nebenwirkung der Therapie mit Bisphosphonaten (BP) berichtete und Salvatore L. Ruggiero wenig später eine Fallserie über 63 PatientInnen mit diesem Krankheitsbild veröffentlichte, ist die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BRONJ) ein viel diskutiertes wissenschaftliches Sujet. Betroffen sind vor allem PatientInnen mit maligner Grunderkrankung die intravenös Bisphosphonate erhalten und zusätzliche Risikofaktoren wie eine Chemo- oder Kortikoidtherapie aufweisen, nur sehr selten PatientInnen mit nicht kortikoidinduzierter Osteoporose und meist peroraler Bisphosphonattherapie. Auch wenn verschiedene AutorInnen und Fachgesellschaften Vorschläge zur Behandlung evidenter Bisphosphonatnekrosen publiziert haben, sind Standards mit voraussagbarem Therapieausgang noch nicht definiert. Die Therapiewahl erfolgt individuell nach Ermessen der jeweiligen BehandlerInnen.

### Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, ein Behandlungsregime zu entwerfen, das sich auf die einschlägige Literatur stützt, und die Erfahrungen der auf dieses Krankheitsbild spezialisierten Ärztinnen und Ärzte des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Medizinischen Universität Graz mit einbezieht. Der Erfolg der Anwendung dieses Konzeptes in der chirurgischen Therapie von Bisphosphonatnekrosen im Stadium I und II nach AAOMS-Klassifikation wurde anschließend prospektiv bewertet.

### Material und Methoden

Nach der Erstellung eines Therapiekonzeptes erfolgte die Rekrutierung der PatientInnen mit einer klinisch manifesten BRONJ Stadium I und II aus der Spezialambulanz für BisphosphonatpatientInnen des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Zahnklinik Graz zwischen März 2010 und Oktober 2011. Die Läsionen dieser PatientInnen wurden entsprechend dem entwickelten Therapie-Protokoll gemäßigt invasiv chirurgisch behandelt. Dabei wurde besonders auf die Gewährleistung eines möglichst wenig traumatischen Vorgehens geachtet, weshalb unter anderem die Laser-

und Piezochirurgie zum Einsatz kamen. Postoperativ wurden im Fall von Heilungsstörungen lokale desinfizierende Spülungen bzw. die photodynamische Therapie eingesetzt. Die Kontrolluntersuchungen erstreckten sich über ein Jahr.

## Ergebnisse

Die Erstellung des Therapiekonzeptes geschah auf Basis von 245 verschiedenen Quellen in Form von wissenschaftlichen Artikeln, Leitlinien, Büchern und Webseiten. Im definierten Beobachtungszeitraum wurden 111 PatientInnen in der Spezialambulanz für Bisphosphonat-Patienten vorstellig. 22 PatientInnen (18 weiblich, 81,8%) mit BRONJ Stadium I und II im Alter von 44 bis 83 Jahren (Mittelwert  $66 \pm 9,3$  Jahre) unterzogen sich dem gemäßigtem chirurgischen Vorgehen. In 15 von 17 Protokoll-konform behandelten Fällen konnte durch die Anwendung des Therapieschemas eine mukosale Heilung erzielt werden. (Erfolgsquote 88,2%).

## Schlussfolgerung

Prävention ist das primäre Ziel im Umgang mit dem Risiko der Entwicklung einer Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie. Daher ist neben der prätherapeutischen Herdsanierung die routinemäßige zahnärztliche Begleitung mit regelmäßigen Recalls von RisikopatientInnen essentiell. Kommt es zur Nekrose, so ist die frühe Erkennung und Einleitung der therapeutischen Maßnahmen von entscheidender Bedeutung. Das Ziel der Behandlung ist die Wiedererlangung einer stabilen mukosalen Deckung des Kieferkamms und die subjektive Symptomenfreiheit der PatientInnen. Führen konservative Maßnahmen innerhalb von 8 Wochen nicht zum Erfolg, so wird die chirurgische Intervention empfohlen. Um bleibende Beeinträchtigungen in Funktion und Ästhetik durch die getroffenen Maßnahmen gering zu halten, sollen Resektionen so minimal invasiv wie möglich sein, jedoch den gesamten nekrotischen Bereich erfassen. In fortgeschrittenen Nekrose-Fällen ist eine ausgedehnte chirurgische Therapie indiziert, um eine Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen zu sichern.

## Abstract

### Introduction

Since Robert E. Marx reported of the rising epidemic avascular necrosis of the jaws as side effect of bisphosphonate treatment and Salvatore L. Ruggiero published a cases series of 63 patients bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) is actually a scientific issue. Patients at risk are receiving either intravenous bisphosphonate therapy because of malignant diseases or to a much lesser degree are treated perorally on grounds of osteoporosis. A general consensus for treatment of BRONJ is not reached even though several authors and institutions have published proposals. As management standards with predictable outcome are missing, each practitioner acts in one's sole discretion.

### Aim

Aim of this thesis was to design a treatment regime drawn from the actual literature and relying on the personal practical knowledge of BRONJ experienced medicines of the Medical University of Graz, Department of Oral Surgery and Radiology. The developed regimen was prospectively evaluated concerning surgical treatment of BRONJ stage I and II in a case series of patients, recruited at the Department of Oral Surgery and Radiology between March 2010 and October 2011.

### Materials and Methods

After development of a treatment concept, patients with clinical evident BRONJ stage I and II, who attended the Health Care Centre for Bisphosphonat Patients at the Department of Oral Surgery and Radiology between March 2010 and October 2011, were enrolled. BRONJ lesions were treated according to the developed therapy protocol with moderate invasive surgery. Special attention was paid to ensure as little morbidity as possible. Therefore innovative technologies like laser surgery with Er:YAG laser and piezosurgery were applied. In case of postoperative impaired healing like dehiscence or inflammation, local disinfecting rinsing and photodynamic therapy were started. The postoperative control phase spanned one year.

## Results

The treatment concept was built on the basis of 245 different sources like scientific papers, guidelines, books and websites. 111 patients visited the Health Care Centre for Bisphosphonat patients in the observation period. 22 patients (18 female, 81.8%), aged between 44 and 83 years (Mean  $66 \pm 9,3$  years) with BRONJ stage I and II were treated with moderate invasive surgery. Mucosal closure was successfully achieved in 15 of 17 patients who were treated per protocol. (Success rate 88.2%)

## Conclusion

Prevention is the primary goal in management of patients at BRONJ risk. Thus pretherapeutic establishment of good oral and dental health, as well as periodical peritherapeutic dental evaluations is essential. In case of BRONJ, early detection and start of therapy is crucial. Treatment goals are stable mucosal closure and absence of clinical symptoms. If success cannot be reached by conservative means in a well-defined time period of 8 weeks, surgical intervention is recommended. To prevent further morbidity, resections should be as limited as possible but all necrotic bone should be removed. In advanced cases of BRONJ, extensive surgery is indicated to preserve patient's quality of life.

## Einleitung und Ziel der vorliegenden Arbeit

Seitdem Robert E. Marx 2003 von der „neuen Epidemie“ der avaskulären Kiefernekrose als Nebenwirkung der Therapie mit Bisphosphonaten (BP) berichtete (Marx 2003) und Salvatore L. Ruggiero wenig später eine Fallserie über 63 PatientInnen mit diesem Krankheitsbild veröffentlichte (Ruggiero et al. 2004) ist die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer ein aktuelles und viel diskutiertes wissenschaftliches Sujet. Betroffen sind vor allem PatientInnen mit maligner Grunderkrankung die intravenös Bisphosphonate erhalten und zusätzliche Risikofaktoren wie eine Chemo- oder Kortikoidtherapie aufweisen (publizierte Prävalenz 1% (Mavrokokki et al. 2007, Hoff et al. 2008) bis 21% (Walter et al. 2010)), nur sehr selten auch PatientInnen mit nicht kortikoidinduzierter Osteoporose und meist peroraler Bisphosphonattherapie (publizierte Prävalenz 0,00038% (Felsenberg et al. 2006) bis 0,04% (Mavrokokki et al. 2007)). Die Erkrankung ist eine ernsthafte Nebenwirkung einer sonst als sicher und gut verträglich geltenden Medikamentengruppe, deren Indikationsspektrum sich laufend erweitert. Vorwiegend werden Bisphosphonate in der Onkologie hochdosiert zur Behandlung tumorinduzierter Knochenleiden bei malignen Erkrankungen, wie dem multiplen Myelom oder ossär metastasierenden soliden Tumoren, und in deutlich niedrigerer Dosis bei Knochenstoffwechselstörungen wie der Osteoporose eingesetzt.

Beschränkten sich die ersten Publikationen vor allem auf Fallberichte, die das betroffene PatientInnenkollektiv, mögliche Risikofaktoren und das klinische Bild der Erkrankung beschrieben, so ließen auch Therapievorschläge nicht lange auf sich warten. Diese richteten sich anfänglich vor allem nach bekannten Standards zur Behandlung ähnlicher Krankheitsbilder wie der Osteoradionekrose. Da die Erfolgsquoten zu Beginn allerdings wenig zufriedenstellend waren, gingen viele AutorInnen dazu über, therapeutische Optionen zu wählen, die mit einem Minimum an Morbidität verbunden sind, und in erster Linie nur das Fortschreiten des Erkrankungsbildes verhindern sollen. 2007 schließlich veröffentlichte die American Association for Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ein Positionspapier, das 2009 upgedatet wurde (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007, Ruggiero et al. 2009), und dessen Richtlinien für Diagnostik,

Stadieneinteilung und Therapie zumeist herangezogen werden. Diese sind zwar im Wesentlichen auch vorerst konservativ, ziehen aber bei therapie-resistenten oder ausgeprägten Formen auch die chirurgische Therapie in Betracht.

Die EAOM (European Association of Oral Medicine) bleibt in Ihrem Protokoll eher wage, sieht als Primärziele der BRONJ-Therapie jedoch ebenfalls die Beherrschung der Symptome und die Vermeidung der Sekundärinfektion betroffener Areale. (Fedele et al. 2011)

Eine aktuelle Stellungnahme zum Management der BRONJ aus dem europäischen Sprachraum ist die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012) Sie empfiehlt ein stadienhaftes Vorgehen und sieht vor allem bei multiplen oder fortgeschrittenen Befunden eine chirurgische Therapie indiziert.

Die Leitlinien zur Therapie der Bisphosphonat-Nekrosen stützen sich vor allem auf ExpertInnenmeinungen und Erfahrungen aus publizierten Fallserien. Prospektive klinische Studien und randomisierte kontrollierte Studien sind selten und angesichts des heterogenen PatientInnenkollektivs und der zahlreichen Einflussgrößen aufwendig durchzuführen.

Das meist retrospektive Design der zugrundeliegenden Fallserien führt dazu, dass die Zahl der Parameter die potentiell Einfluss auf das Therapieergebnis haben, sehr groß ist. Folglich sind Schlüsselfaktoren, die ein voraussagbar erfolgreiches therapeutisches Vorgehen garantieren, nicht definiert. Darüber hinaus ist der Behandlungsablauf oft nicht eindeutig und nachvollziehbar beschrieben und kann daher kaum mit abweichenden Ansätzen verglichen werden.

Ziel der wissenschaftlichen Forschung kann es daher nur sein, in definierten PatientInnenkollektiven zuerst prospektiv die Erfolgsquoten verschiedener Behandlungsregime zu bewerten, und diese dann in großen kontrollierten Studien anderen Protokollen gegenüberzustellen.

## Ziel der Arbeit

Auch wenn verschiedene AutorInnen und Fachgesellschaften Vorschläge zur Behandlung evidenter Bisphosphonatnekrosen publiziert haben sind Standards mit voraussagbarem Therapieausgang noch nicht definiert, und die Therapiewahl erfolgt individuell nach Ermessen der/des jeweiligen Behandlerin/Behandlers.

Ziel dieser Arbeit war es, ein Behandlungsregime zu entwerfen, das sich auf die einschlägige Literatur stützt, und die Erfahrungen der auf dieses Krankheitsbild spezialisierten Ärzte und ÄrztInnen des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Medizinischen Universität Graz mit einbezieht. Der Erfolg der Anwendung dieses Konzeptes in der chirurgischen Therapie von Bisphosphonatnekrosen im Stadium I und II nach AAOMS-Klassifikation wurde anschließend prospektiv anhand einer Fallserie an PatientInnen, die am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie von März 2010 bis Oktober 2011 rekrutiert wurden, bewertet.

Fragestellungen:

1. Erstellung eines Therapiekonzeptes
2. Erfolgsquote des erstellten Therapiekonzeptes in einer prospektiven klinischen Studie
3. Bewertung des Konzeptes im Vergleich zu anderen publizierten Protokollen

## Hintergrund

### Erstbeschreibung der Bisphosphonat-induzierten Kiefernekrose

2003 warnte Robert E. Marx in einem Brief an das "Journal for Oral and Maxillofacial Surgery" vor einer neuen Erkrankung, die er dramatisch als eine wachsende Epidemie bezeichnete (Marx 2003), und die er bereits 2002 als seltsamen Zustand von exponiertem nicht heilenden Kieferknochen bemerkte. (Marx und Stern, zitiert in (Wade, Suzuki 2007)) Die Rede war von einer avaskulären Nekrose der Kiefer bei 36 PatientInnen, die meist

schmerzhafte Regionen mit freiliegendem nekrotischem Kieferknochen aufwiesen. Die Nekrosen traten häufig in Relation zu dentalen Pathologien auf und waren therapieresistent bzw. verschlimmerten sich nach chirurgischer Intervention.

Marx identifizierte als einzigen gemeinsamen Nenner dieser PatientInnen die intravenöse Therapie mit den Bisphosphonaten Pamidronat (Aredia®) und/oder Zoledronat (Zometa®) und beschrieb die Nekrose daher als bisher nicht erfasste Nebenwirkung dieser häufig verschriebenen Präparate. Bei 35 PatientInnen war die Indikation für die Bisphosphonattherapie die tumorinduzierte Hyperkalzämie bei Multiplem Myelom oder Brustkrebs, eine litt an Osteoporose. Ätiologisch führte er die fehlende Metabolisierung der neuen Stickstoff-hältigen Bisphosphonate und die Arretierung der Knochenmetabolismus durch die Inhibition der Osteoklasten an, wodurch folglich avitale Osteozyten und Mikrofrakturen der veralteten Matrix entstehen sollten. Die Lokalisation der Kieferknochen erklärte er mit der anatomischen Nähe zur Außenwelt und der hohen Knochenumbaurate, die durch wechselnde funktionelle Beanspruchung und dentale Pathologien angeregt wird. Er verglich dieses Phänomen mit der bevorzugten Lokalisation von Nekrosen in den Kiefern bei Osteopetrose und Osteoradionekrose, zwei Krankheitsbilder die sich klinisch ähnlich präsentieren.

Die Therapieresistenz der Bisphosphonat-assoziierten Nekrose führte er darauf zurück, dass das Debridement nicht bis zu unbeteiligtem Knochen durchgeführt werden kann, da sich Bisphosphonate im gesamten Kieferknochen ablagern. Daher proklamierte ein möglichst präventives Vorgehen in Form von restriktiver Verordnung dieser Präparate und entsprechender vorheriger zahnärztlicher Herdsanierung und anschließender konservativer Erhaltungstherapie.

Besondere Bedeutung maß er dem fachübergreifenden Charakter dieser Problematik zu. Sein Aufruf richtete sich an drei medizinische SpezialistInnen: Den Onkologen bzw. die Onkologin, der/die das Präparat verschreibt, die ZahnärztIn oder den Zahnarzt, der/die das Problem meist diagnostiziert bzw. auch induziert und den/die KieferchirurgIn, der/die mit der Therapie betraut wird.

Wenig später veröffentlichte Salvatore L. Ruggiero eine Fallserie von bereits 64 PatientInnen, die dieses Krankheitsbild aufwiesen.(Ruggiero et al. 2004)

## Geschichte

Wie so oft war eine als neu erachtete Erkrankung nur eine neue Form einer bereits existierenden und beschriebenen Krankheit. Bereits im 19. Jahrhundert wurde über das Problem der Phosphornekrose, im englischen Sprachraum als „Phossy jaw“ bezeichnet, berichtet.

Die ersten Berichte über die Phosphornekrose stammen von Friedrich Wilhelm Lorinser aus Wien, der zwischen 1839 und 1845 bereits sechs Fälle beschrieb. (Stockman 1899)

Lorinser, der von 1843-1871 Leiter der chirurgischen Abteilung des Wiedner Krankenhauses war, fiel auf, dass ungewöhnliche viele Frauen, die als Arbeiterinnen in einer Zündholzfabrik beschäftigt waren, mit Kiefernekrosen vorstellig wurden. (Tragl 2007) Er führte die Erkrankung darauf zurück, dass die Frauen 13 Stunden täglich Zündhölzer in weißen Phosphor, der als Zündermasse verwendet wurde, tunken mussten.

1866-1875 wurden in Wiener Krankenanstalten 126 Fälle von Kieferknochennekrosen gezählt und zwischen 1896 und 1906 gab es alleine in Österreich 400 Neuerkrankungen. (Müller, Böcher & Buchter )

Die Beschreibung des Krankheitsbildes war wie folgt:

„Die Erkrankung kann ein paar Wochen oder Monate, oder viele Jahre nach der Anstellung in der Fabrik beginnen, im Allgemeinen mit Zahnschmerzen, und immer bei einem kariösen Zahn oder in der Alveole eines extrahierten Zahnes. Der weitere Fortschritt kann sehr langsam, mit leichten Schmerzen und Entzündungszeichen, und begrenzt auf die unmittelbare Umgebung des Zahnes sein. Manchmal hingegen, ist der Verlauf wesentlich akuter und kann in wenigen Wochen oder Monaten große Teile des Kiefers betreffen. Wenn es einmal zum Fortschritt kommt wird das Zahnfleisch in beiden Fällen rot, straff und geschwollen. Die Schwellung kann sich in eine umschriebene Phlegmone auflösen, oder einen großen Tumor bilden, der sich in die umgebenden Weichteile ausbreitet und ein geschwollenes Erscheinen der Lippen und Wangen, oder der Regionen unter dem Unterkiefer hervorruft. Der Abszess bricht dann auf oder wird geöffnet, sondert stinkenden Eiter ab und an seiner Stelle bildet sich rasch ein Geschwür,

das den Knochen freilegt. Die Absonderung ist grünlich, gräulich oder eitrig und enthält knöchernen Detritus. Im erkrankten Areal werden die Zähne locker und fallen aus; das Zahnfleisch wird livide und Fistelmäuler, von denen sich ständig Pus in die Mundhöhle entleert, bilden sich; oder der Pus gräbt sich in die Tiefe und entleert sich über viele kleine Öffnungen extern durch die Haut des Gesichtes. Durch diese Öffnungen kann der blanke Knochen sondiert werden.

Später verschwindet das Zahnfleisch und entblößt den Alveolarfortsatz und andere Teile



Abbildung 1 Phossy jaw (Donoghue 2005)

des Kiefers; der entblößte Knochen hat eine bräunliche oder schmutzig-graue Farbe; seine Oberfläche ist rau und erodiert, wie es bei Karies erscheint, und Eiter sickert aus der Oberfläche. Die benachbarten Lymphknoten sind hart und geschwollen. Danach werden kleinere oder größere Teile des Kiefers nekrotisch, lösen sich im Lauf der Zeit und sondern sich schließlich ab oder können einfach mit der Pinzette entfernt werden.

In den günstigsten Fällen kommt es, nachdem Teile des Kiefers nekrotisch geworden und entfernt worden sind, zum Anhalten des Erkrankungsprozesses, ausgehend vom Periost bildet sich neuer Knochen und es kommt zur Vernarbung der Weichgewebe. Immer allerdings

kommt es zu mehr oder weniger Deformität, manchmal nur sehr gering, manchmal jedoch auch stark ausgeprägt, so dass der Alveolarkamm niemals rehabilitiert.

In anderen Fällen breitet sich die Erkrankung aus und betrifft mehr Knochen; der/die PatientIn wird kachektisch, fiebrig und verfallen, und stirbt schlussendlich an Lungentuberkulose, Schwindsucht, oder einer anderen Ausprägung der Tuberkulose.

Einige Fälle verlaufen hoch akut in Hinsicht auf lokale und allgemeine Ausprägung mit massivem Knochenverlusten und starker Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und führen innerhalb von zwei oder drei Monaten zum Tod.“ (Stockman 1899)

Die Zündholzindustrie war ein wachsendes Gewerbe. Die Entdeckung des weißen Phosphors war die Grundlage für die Entwicklung des Streichholzes durch J. Siegel (Österreich) und C. Kammerer (Deutschland). (Müller, Böcher & Buchter ) Daraufhin und mit der beginnenden Industrialisierung und der Rationalisierung der Produktion entstand vor allem in den Wald-reichen Gebieten Europas ein ganzer Industriezweig mit Fabriken und Heimmanufakturen. Die Nachfrage stieg ständig – das Zündholz war ein Massenbedarfsgut und bereits Anfang der 1850er Jahre wurden allein in Österreich jährlich 50 Milliarden Hölzer hergestellt. (Gnegel 2003) Und so ließen auch Berichte von Phosphornekrosen aus anderen europäischen Ländern nicht lange auf sich warten.

In Frankreich gab es 1858 erste detaillierte medizinische Berichte über die Erkrankung, bei der es zu sich ausbreitenden Arealen von exponiertem Kieferknochen kommt und die zu verstümmelnden und sehr schmerzhaften Eiterungen und schließlich auch zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes führt. (Ruggiero et al. 2009, Marx 2008)

In England sorgte der Streik der Arbeiterinnen der „Bryant & May Company“ 1888 für Schlagzeilen. Auch hier prangerten die Arbeiterinnen neben den schlechten Arbeitsbedingungen vor allem das Risiko der Entwicklung des „phossy jaw“ an. Annie Besant, die Anführerin der Streikbewegung, nützte den Einfluss der Zeitungen um die Verbesserung der Arbeitsbedingungen und die Abschaffung von Pönalen zu erzwingen.

1901, kündigte Gilbert Bartholomew, Direktor von Bryant & May, die Einstellung des Gebrauchs von gelbem Phosphor an (Burrows 2002). Stattdessen sollte roter Phosphor verwendet werden. Dieser kam bereits 1855 in Schweden bei sogenannten „safety matches“ zum Einsatz. Sie konnten im Gegensatz zu den beliebten „strike anywhere matches“, die wegen Ihrer leichten Entflammbarkeit zu zahlreichen Hausbränden führten,

nur an der rauhen Fläche der Zündholzbox entzündet werden. (Marx 2008) 1906 wurde die Verwendung des gelben Phosphors in Zündholzfabriken im Rahmen eines internationalen Vertrages, der Berner Konvention, untersagt. (International Labour Organization 1919) In Österreich wurde die Verwendung 1912 verboten. (Müller, Böcher & Buchter )

## Bisphosphonate

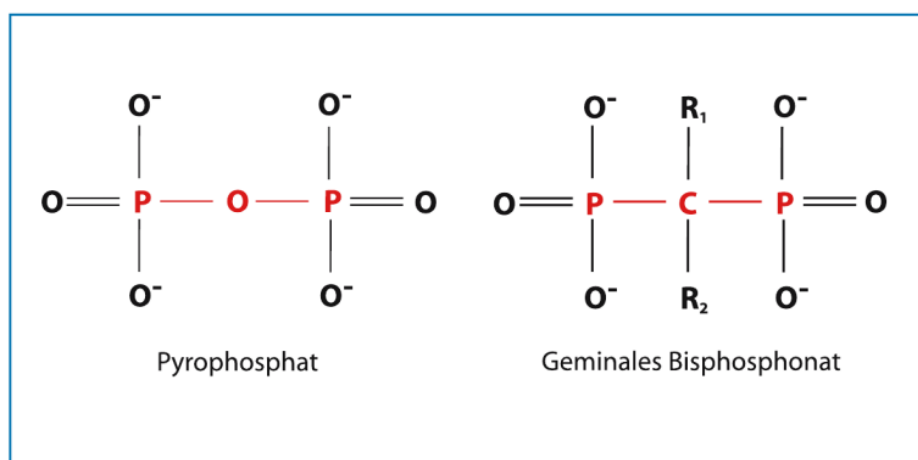
### Entwicklung, Struktur

In den 1960er Jahren gelang es Herbert Fleisch das Polyphosphat Pyrophosphat, das die Ausfällung von Kalziumphosphatkristallen hemmt, beim Menschen in Blut und Urin nachzuweisen. Polyphosphate waren zu diesem Zeitpunkt durch ihre Fähigkeit die Ausfällung von Kalziumkarbonaten zu verhindern bekannt, und wurden aus diesem Grund u. a. auch in Waschmitteln als Weichmacher industriell eingesetzt.

Ebenfalls bekannt war, dass Kristallisationshemmer, und so auch die Polyphosphate, nicht nur die Verkalkung hemmen, sondern auch die Kristallauflösung verlangsamen. Beide Wirkungen hängen mit der hohen Affinität von Polyphosphaten zur Kristalloberfläche von Kalziumphosphat zusammen. Deshalb bestand die Möglichkeit, dass Pyrophosphat auch die Auflösung von Knochenmineral regulieren könnte, was in vivo allerdings nicht nachgewiesen werden konnte. Da Pyrophosphat nach oraler Gabe im Verdauungstrakt rasch hydrolytisch gespalten wird, und folglich unwirksam ist um den Knochenabbau zu mindern, wurde es nur bei zwei Indikationen therapeutisch eingesetzt: Wegen seiner starken Affinität zu Kalziumphosphat und damit zum Knochen in Verbindung mit  $^{99m}\text{Tc}$  Technetium in der Skelettszintigraphie und eine gewisse Zeit auch in Zahnpasten zur Verhütung der Zahnsteinbildung. Um die gewünschte Wirkung der Hemmung des Knochenabbaus erzielen zu können, suchten Fleisch et al. nach Analoga zum Pyrophosphat, die dieselbe physikalisch-chemische Wirkung haben, jedoch nicht so leicht enzymatisch aufgespalten werden konnten. Sie fanden sie in der Substanzgruppe der Bisphosphonate (BP). (Fleisch 2007)

Bisphosphonate waren in der Industrie bereits bekannt. Sie wurden in Deutschland bereits 1865 von dem Chemiker Nikolaj Menschutkin aus Phosphorsäure und Chloracetyl

erstmals synthetisiert und u.a. zur Hemmung der Kesselsteinbildung eingesetzt. Der entscheidende Unterschied liegt im Rückgrat des Moleküls, das anstatt einer P-O-P Verbindung wie beim Pyrophosphat eine P-C-P Bindung aufweist. Diese ist stabil gegenüber physikalischen Einflüssen wie Hitze und gegenüber den meisten chemischen Reagenzien. Sie kann nicht enzymatisch gespalten werden, wodurch sie im Körper nicht abgebaut werden kann. Daher verfügen Bisphosphonate über eine extrem lange Halbwertszeit. (Fleisch 2007)



**Abbildung 2** Grundstruktur (Bartl, Von Tresckow & Bartl 2005, p. 42)

An das Kohlenstoffatom des Bisphosphonat binden zwei Seitenketten. Die 1. Seitenkette ( $R_1$ ) ist normalerweise eine Hydroxylgruppe, die die Affinität des Moleküls zum Knochen verbessert. Die Struktur und Zusammensetzung der 2. Seitenkette ( $R_2$ ) bestimmt die antiresorptive Potenz. (Hewitt, Farah 2007)

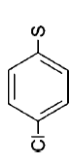
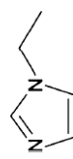
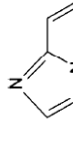
Über die Änderung der Seitenketten am Kohlenstoffatom können zahlreiche Variationen mit unterschiedlichen Eigenschaften erzeugt werden.

Prinzipiell können BP der Struktur ihrer Seitenketten nach in zwei Gruppen geteilt werden: in Stickstoff-freie und Stickstoff-haltige Moleküle, den neueren Vertretern der Substanzgruppe.

Nach ihrer Entwicklungsgeschichte werden zusätzlich drei Generationen von Bisphosphonaten unterschieden.

Die stickstoff-freien BP Etidronat, Clodronat und Tiludronat gehören zur 1. Generation. BP der zweiten Generation enthalten aliphatische Alkyl-Aminogruppen und werden daher auch als Aminobisphosphonate bezeichnet. Man kann sie in Präparate mit einer einfachen Aminoalkylgruppe (z.B. Pamidronat, Alendronat) und in eine mit einer sekundären oder tertiären Aminogruppe (z.B. Ibandronat) unterteilen. Substanzen der dritten Generation sind am Stickstoff mit stickstoffhaltigen Heterozyklen substituiert. Hierzu zählen Risedronat (Pyridinring) und Zoledronat (Imidazolring). (Bartl et al. 2007, p. 35) (Bartl, Von Tresckow & Bartl 2005, p. 46) (Dominguez et al. 2011) Durch Einbringen eines Stickstoffatoms in eine chemische Ringstruktur konnte die Wirksamkeit gesteigert werden. (Hoefert, Eufinger 2005)

Mit jeder neuen „Generation“ von Bisphosphonaten, also mit der Verlängerung der R2 Seitenkette, dem Einbau einer Aminogruppe und schließlich einer tertiären Aminogruppe, steigerte sich die medizinische Potenz der Präparate. Die Potenz in der 3. Generation ist 10000-mal größer als die der ersten Generation. (Benford et al. 1999)

Nitrogen content	R <sup>2</sup> side chain residue	Agent	Potency of bone resorption	HAP adsorption affinity constant ( $K_A/10^6 \text{ l mol}^{-1}$ )	Inhibition of rhFPPS (%)	R <sup>1</sup> side chain	R <sup>2</sup> side chain
Non-nitrogen-containing BPs	Halogen	Etidronate	1×	1.19	10	-OH	-CH <sub>3</sub>
	Alkyl	Clodronate	10×	0.72	17	-Cl	-Cl
		Tiludronate	10×			-H	
Nitrogen-containing BPs	Alkyl-aminoaliphatic	Pamidronate	100×		40	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
		Neridronate				-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -NH <sub>2</sub>
		Olpadronate				-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
		Alendronate	>100 < 1000×	2.94	61	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N <sub>2</sub>
		Ibandronate	>1000 < 10000×	2.36	80	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>
							-OH
Hetero-cyclic		Risedronate	>1000 < 10000×	2.19	94	-OH	
		Zoledronate	>10000x	3.47	99	-OH	
		Minodronate				-OH	

HAP hydroxyapatite; FPPS farnesyl diphosphate synthase.

Abbildung 3 BP-Typen mit unterschiedlichen R2-Ketten (Dominguez et al. 2011, p. 399)

## Pharmakologie, Wirkung

Der unterschiedliche Aufbau der BP führt auch zu Differenzen im Wirkungsmechanismus, auch wenn beide Gruppen schlussendlich Apoptose hervorrufen können.

Der Wirkungsmechanismus beruht auf einer Hemmung der Knochenresorption durch Osteoklasten und bewirkt trotz möglicher leichter Einschränkung des Knochenumbaus und der Knochenneubildung, eine höhere Knochendichte.

Bisphosphonate ähneln in ihrem Aufbau dem Pyrophosphat und binden über ihre Phosphat-Gruppen an die Kalziumphosphatkristalle des Hydroxylapatits. (Luckman et al. 1998)

Besonders stark ist die Anreicherung der BP in den Kieferknochen. Die Ursache dafür könnte die besonders hohe Knochenumbaurate sein. Dies trifft vor allem in den Alveolarfortsätzen zu, wo der Knochenstoffwechsel („Bone Remodeling“) laut Dixon et al. zehnmal so hoch wie in der Tibia ist. (Dixon, Tricker & Garetto 1997)

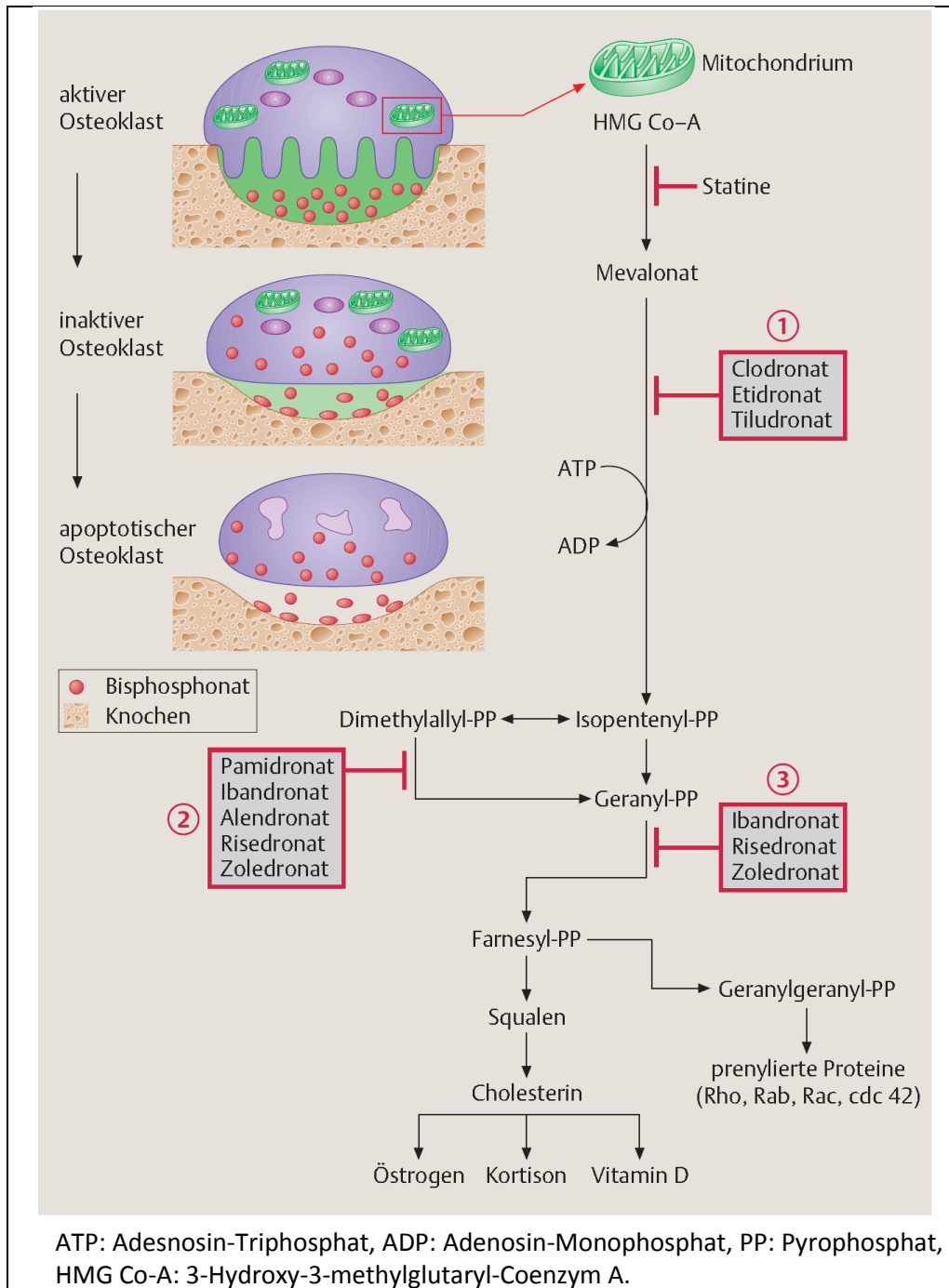
Da Bisphosphonate Hydrolyse-stabil sind, akkumulieren sie in der Knochenmatrix bevorzugt unterhalb der Resorptionslakunen der Osteoklasten und können nur durch die Resorption durch Osteoklasten wie zum Beispiel während des normalen Knochenstoffwechsels abgebaut werden. (Luckman et al. 1998)

Einfache, stickstofffreie Bisphosphonate wie Clodronat, Etidronat und Tiludronat, die in ihrem Aufbau dem Pyrophosphat ähneln, werden in die Osteoklasten inkorporiert und kondensieren mit Adenosin-Monophosphat (ADP). Der jetzt entstandene aktive Metabolit akkumuliert als hydrolyseresistentes Analogon des Adenosin-Triphosphat (ATP) in der Zelle. Daraufhin kommt es zur Hemmung zahlreicher intrazellulärer Enzyme, zur Störung der Zellfunktion und daraus resultierend zur Apoptose. Die kumulative Zelltoxizität und die folgende Apoptose der Osteoklasten verhindert effektiv die Knochenresorption. (Dominguez et al. 2011, Rogers 2004) Als Folge und aufgrund der Hemmung der Rekrutierung und Reifung der Osteoklasten aus Ihren Vorstufen kommt es zu einer Verringerung der Lebensdauer der Osteoklasten und zur Verringerung der Anzahl. (Luckman et al. 1998)

Die Stickstoffhaltigen Bisphosphonate (N-BP) wie Pamidronat, Risedronat, Zoledronat und Alendronat, inhibieren den Mevalonsäure-Stoffwechsel und verhindern so die Synthese von Cholesterin.

Substanzen der zweiten Generation verhindern durch kompetitive Hemmung von Dimethylallyl-Diphosphat die enzymatische Umwandlung in Geranyl-Diphosphat im Rahmen des Mevalonatstoffwechsels. (Bartl et al. 2007, p. 64)

Bisphosphonate der dritten Generation blocken zusätzlich die Umwandlung von Geranyl-Pyrophosphat zu Farnesyl-Diphosphat oder zu Geranylgeranyl-Diphosphat. Nanomolare Konzentrationen eines N-BP sind ausreichend um das Enzym Farnesyl-Diphosphat-Synthase (FPPS) zu hemmen, was wahrscheinlich entscheidend für die höhere Potenz dieser Präparate ist. (Hewitt, Farah 2007)



**Abbildung 4** Zelluläre und biochemische Wirkungsmechanismen von BP im Osteoklasten (Fröhlich 2011, p. 70)

Das Geranylgeranyl–Diphosphat ist für die Aufrechterhaltung der zytoskelettalen Strukturen der Osteoklasten essentiell. Durch die Beeinflussung der FPPS kommt es zur Hemmung der Isoprenoide, die für die posttranslatorische Prenylierung (Farnelysierung und Geranylisierung) kleiner GTPase Signalproteine essentiell sind. Der Verlust dieser Signalproteine führt zum Verlust des Bürstensaumes, der Säureabgabe sowie der

Enzymaktivität und folglich zum Verlust der Resorptionsaktivität und zur Apoptose, wodurch die Zelladhäsion und –aktivität gesenkt wird. (Hewitt, Farah 2007, Fröhlich 2011, Fleisch 2001) (Bartl et al. 2007, p. 67)

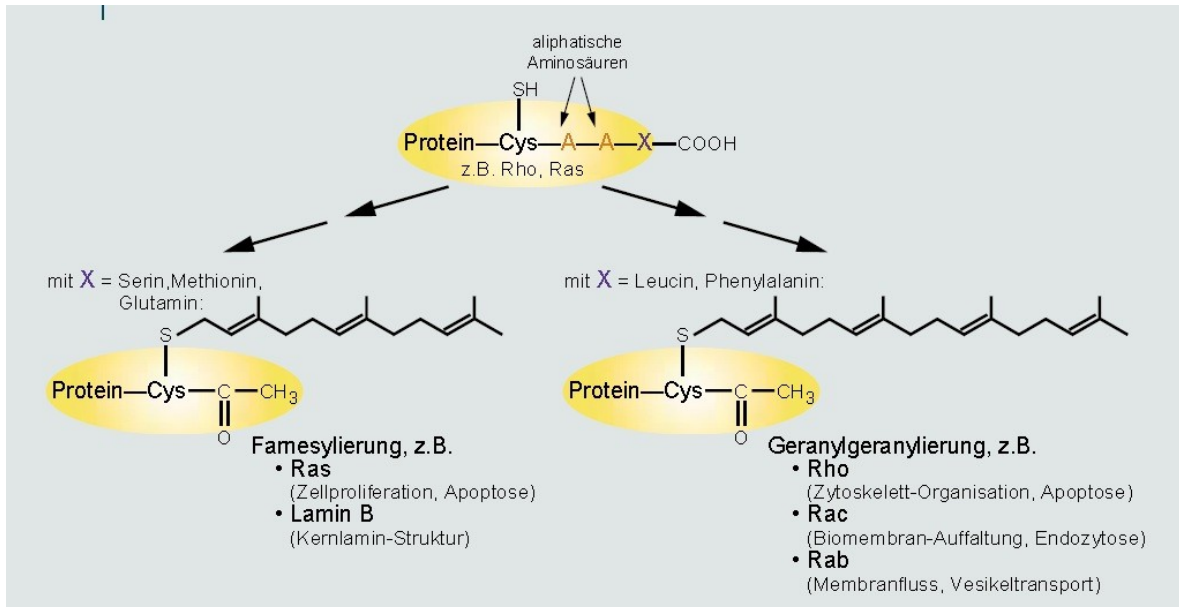


Abbildung 5 Prenylierung (Fleisch 2001, p. 502)

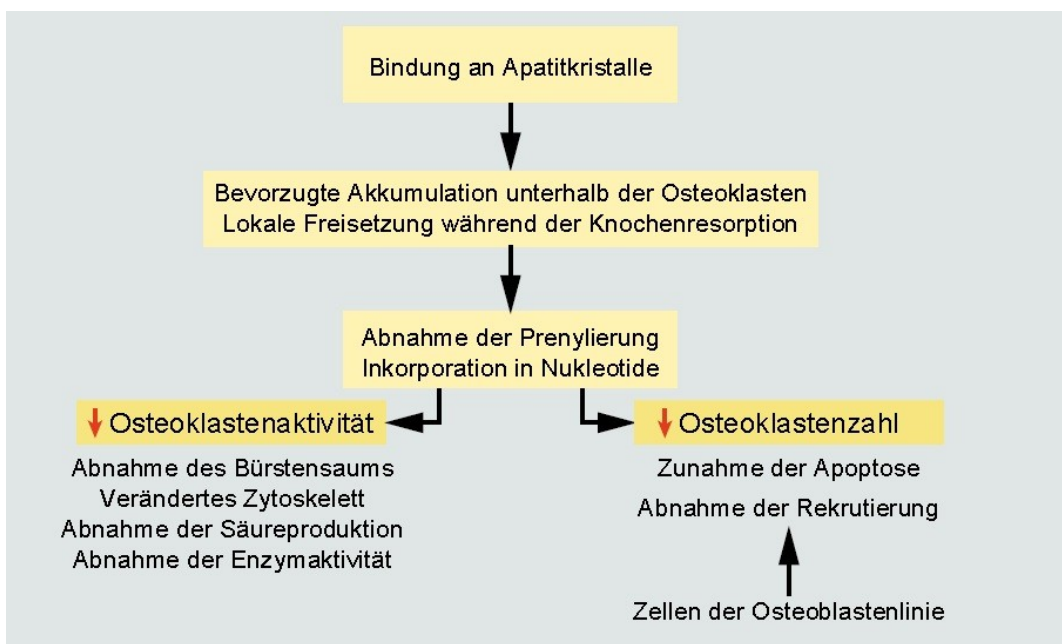
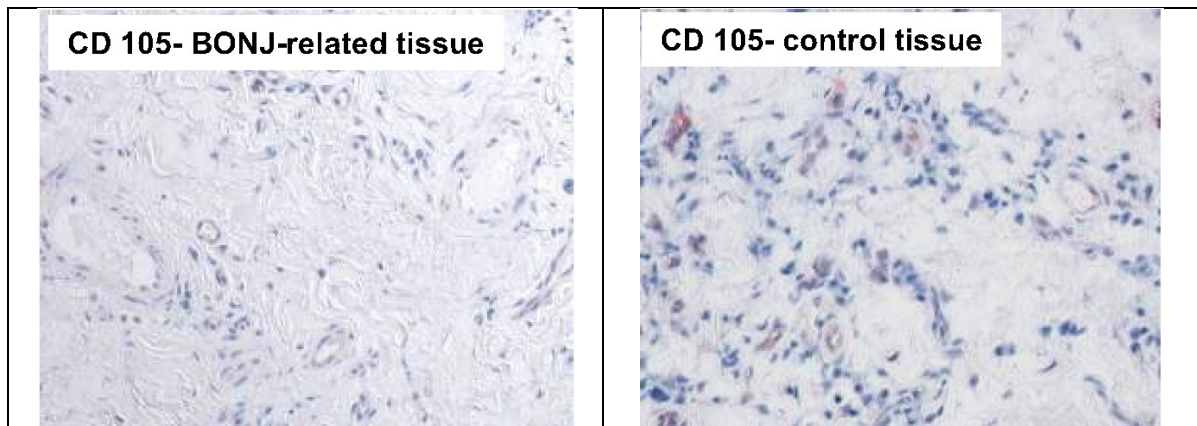


Abbildung 6 Wirkung der Bisphosphonate (Fleisch 2001, p. 503)

Als weiterer Effekt wurde vor allem in in-vitro-Studien (Guise 2008, Lipton 2008, Wood et al. 2002, Fournier et al. 2002) die Hemmung der Angiogenese beschrieben. Wehrhan et al. nahmen in einer kontrollierten klinischen Studie Gewebeproben des an BRONJ-

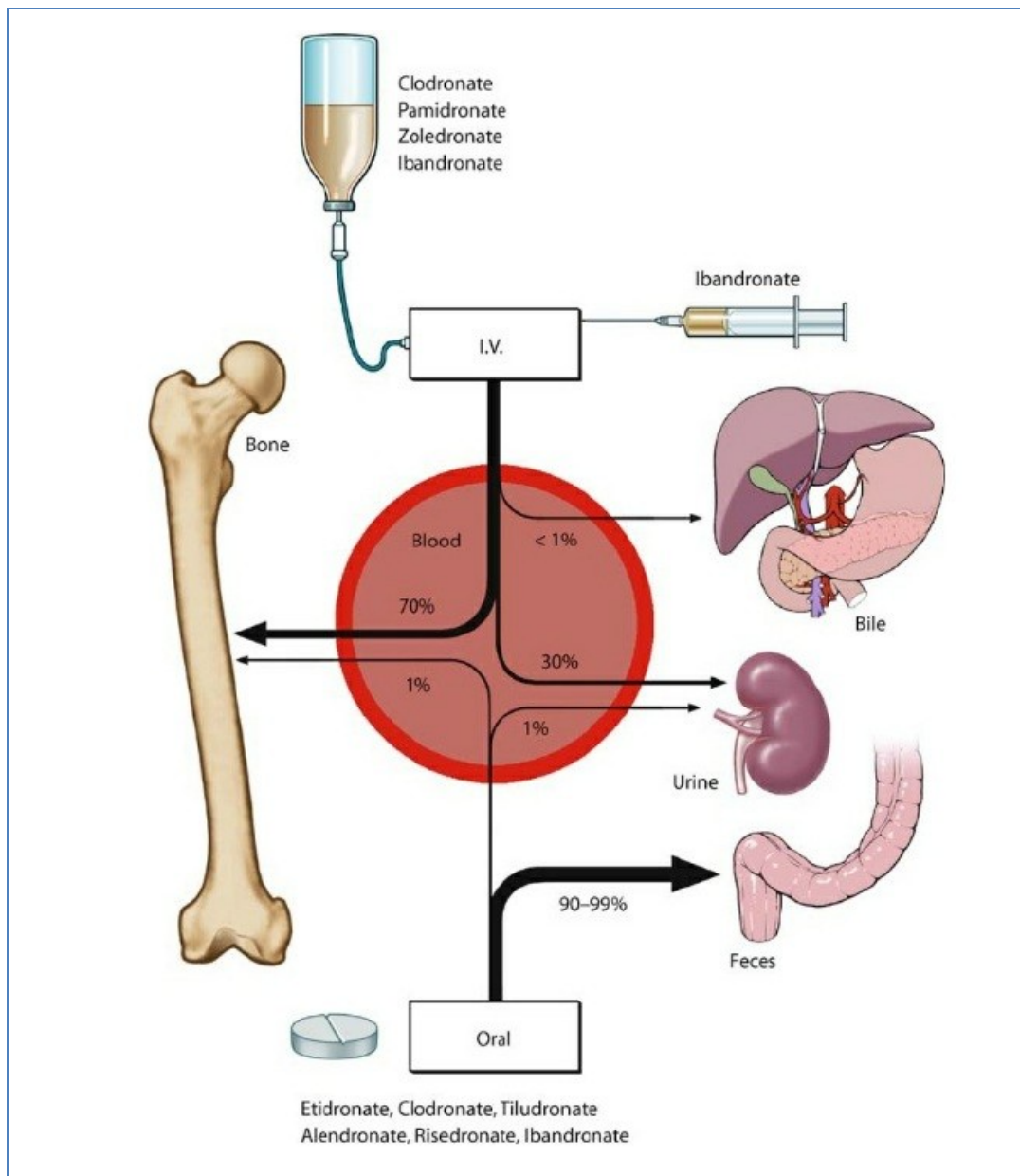
Läsionen angrenzenden oralen mukoperiostalen Gewebes von 20 PatientInnen. Sie zeigten mittels Immunhistochemie, dass es im Vergleich zu den Proben einer Kontrollgruppe keinen Unterschied in der Vaskularisierung gibt (CD31 staining), sehr wohl aber im Ausmaß der Angiogenese (CD 105 staining; 25% vs. 50% Anteil an neugebildeten Kapillaren,  $P < 0,05$ ). (Abbildung 7) (Wehrhan et al. 2011)



**Abbildung 7** Signifikant reduzierter Anteil an neu gebildeten Kapillaren als Zeichen für die gehemmte Angiogenese im an BRONJ-Läsionen angrenzenden mukoperiostalen Gewebe (Wehrhan et al. 2011)

### Pharmakokinetik

Bisphosphonate, die nur eine geringe Affinität zu Lipiden besitzen und negativ geladen sind, werden nur schlecht über den Darm aufgenommen (<1% bis wenige Prozent der eingenommenen Menge). Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, besonders Kalzium und Eisen, wird die Bioverfügbarkeit noch vermindert, weshalb die Präparate nicht mit Nahrung, besonders nicht mit Milchprodukten eingenommen werden dürfen. (Fleisch 2007) Sie werden über den Blutkreislauf verteilt, lagern sich im Knochen ab und werden unverändert über die Niere ausgeschieden. Somit ergeben sich vier Kompartimente: Magen-Darm-Trakt, Blutkreislauf, Knochen und Niere. (Bartl et al. 2007, p. 35ff.)



**Abbildung 8** Pharmakokinetik nach Art der Applikation, (Bartl et al. 2007, p. 38)

Im Blut binden Bisphosphonate je nach Präparat unterschiedlich stark an Plasmaproteine und Albumin, was deren Halbwertszeit und Eliminationszeit aus dem Plasma beeinflusst. Während Zoledronat (22% Albuminbindung) nur etwa 1-2 Stunden im Plasma verweilt, wird Ibandronat (87% Albuminbindung) erst nach 10 bis 16 Stunden eliminiert. Diese Zeit bestimmt über die Halbwertszeit der Präparate und über die Ausscheidung über die Nieren.

Bisphosphonate aus dem Plasma binden mit unterschiedlicher Affinität (Zoledronat>Alendronat>Ibandronat) aktiv an das Kalzium Hydroxylapatitkristalle an der

Oberfläche des Knochens, vor allem in Resorptionslakunen. Die Präsenz einer –OH Gruppe in der R1-Seitenkette der Moleküle verstärkt dabei die Bindungsaffinität zum Knochen. Der Bindungsprozess ist pH-abhängig. Während der Phasen der aktiven Resorption durch Osteoklasten werden im stark sauren Milieu bereits an Kalzium gebundene Bisphosphonate wieder freigesetzt. Die Halbwertszeit an der Knochenoberfläche beträgt 150 bis 200 Stunden. Sind die BP einmal in den Knochen aufgenommen und wurde die Resorptionslakune durch die Osteoblasten geschlossen, verbleiben sie für Jahre. Bisphosphonate, die in den Knochen eingebaut sind, werden erst wieder im Rahmen des Bone Remodelings freigesetzt. Da es auch nach Absetzen einer Bisphosphonattherapie zu keinem Anstieg des Knochenumsatzes kommt, besteht die Hypothese, dass während des Bone Remodelings freigesetzte Bisphosphonate wieder an der Knochenoberfläche wirksam werden. (Bartl et al. 2007, p. 35ff.)

20-50% der Bisphosphonate aus dem Plasma werden in den Knochen aufgenommen. Etwa 1% wird mit der Galle, der Rest über die Niere ausgeschieden.

Insgesamt hängt das Ausmaß der im Körper aufgenommenen Substanz von vielen Faktoren, wie zum Beispiel der Art des Präparates, der Applikationsform und der Therapiedauer ab. Eine Ablagerung von Bisphosphonaten außerhalb des Knochens z.B. in Leber und Milz geschieht nur in geringem Ausmaß (ca. 2%) bei der raschen Applikation von hohen Dosen. Diese werden dann von Makrophagen aufgenommen und ausgeschieden.

Die Elimination über die Niere erfolgt nur zu ca. 15% über glomeruläre Filtration, da Bisphosphonate ebenso wie die glomeruläre Membran negativ geladen sind. Der Großteil wird über die proximalen Tubuli aktiv ausgeschieden. Diese Verteilung hängt von der verabreichten Dosis ab. Bei sehr hohen Dosen (>4mg/min/kg) steigt der Anteil der passiven glomerulären Filtration. Ca. 50% der verabreichten Menge werden unverändert ausgeschieden. Es kommt zu keiner Akkumulation des Präparates im Plasma. Die totale Plasma-Clearance beträgt 7,8 Stunden für Ibandronat und 5 Stunden für Zoledronat. Die renale Halbwertszeit ist unterschiedlich (24 Tage für Ibandronat, 200 Tage für Zoledronat) und für die unterschiedliche Nieren-Toxizität der Präparate verantwortlich. (Bartl et al. 2007, p. 35ff.)

Zusammenfassend kann man sagen, dass Bisphosphonate sich durch ihre sehr lange Halbwertszeit auszeichnen, die durch ihre molekulare Struktur bedingt ist. Die P-C-P Bindung im Rückgrat der Bisphosphonate ist biologisch nicht abbaubar. Die Elimination aus dem Plasma geschieht sehr rasch. Bisphosphonate binden hochselektiv an den Knochen (20-80%), der Rest wird mit dem Urin ausgeschieden. (Fleisch 2007)

## Einsatzspektrum

Bisphosphonate werden zu verschiedenen Zwecken eingesetzt.

Wirkstoff	BP-ONJ beschrieben	Indikationen
Etidronat	0	Morbus Paget, Osteoporose, Knochenmetastasen
Clodronat	(+-)	Tumorbedingte Hypercalcämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom/multiple Myelome
Tiludronat	0	Morbus Paget
Pamidronat	++	Tumorbedingte Hypercalcämie, Knochenmetastasen, Plasmozytom/multiple Myelome
Alendronat	+	Morbus Paget, Osteoporose, tumorbedingte Hypercalcämie
Risedronat	(+)	Osteoporose, Morbus Paget
Ibandronat	6 mg i.v. (+) 50 mg oral 0	Knochenmetastasen, tumorbedingte Hypercalcämie
Zoledronat	++	Knochenmetastasen, tumorbedingte Hypercalcämie, Plasmozytom/multiple Myelome

Erklärung: ++ Sehr häufig assoziiert mit Kiefernekrosen, + weniger häufig assoziiert mit Kiefernekrosen, (+) selten oder nach Wirkstoffwechsel assoziiert mit Kiefernekrosen, (+-) vereinzelte Publikation, 0 keine Kiefernekrosen beschrieben

**Abbildung 9** Einsatzspektrum Bisphosphonate (Piesold, Al-Nawas & Grötz 2006, p. 293)

Präparate, die oral verabreicht werden (Alendronat, Risedronat, orales Ibandronat und früher Etidronat), dienen der Behandlung der Osteoporose und finden breite Anwendung. Sie werden vorwiegend nicht mit onkologischer Indikation (s.u.) eingesetzt. Sie steigern die Knochendichte und senken das Risiko für Frakturen. (Black et al. 2000) Die Gefahr von Wirbelkörperbrüchen wird um etwa 50%, die von Hüftfrakturen um 40-50% und die von anderen Frakturen um 25-30% gesenkt. (Pendrys, Silverman 2008) Bei Unverträglichkeit oraler Bisphosphonate kann eine iv.-Therapie auch aus Osteoporose-Indikation erfolgen, ist jedoch auf eine niedrig dosierte Applikation (etwa Zoledronat 1xjährlich) beschränkt.

Die Präparate Zoledronat, seltener auch Ibandronat und Pamidronat werden intravenös hochdosiert (meist monatlich) verabreicht, um in der Onkologie tumorinduzierte

Knochenerkrankungen vor allem bei PatientInnen mit multiplem Myelom oder mit ossär metastasierenden soliden Tumoren (z.B. Brust-, Prostata, Bronchus – Karzinom) zu behandeln.

Sie reduzieren das Risiko einer tumorinduzierten Hyperkalzämie, einer pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, vermindern das Wachstum bzw. Neuauftreten von Metastasen, wirken schmerzlindernd und reduzieren die Notwendigkeit von Operationen und Bestrahlung. (Santini et al. 2003)

Durch die Reduktion dieser sogenannten SREs (skeletal related events) kommt es in geringerem Ausmaß zu Behinderungen, Verlust der Unabhängigkeit und vorzeitigem Tod durch Tumorerkrankungen. (Coleman 2005)

Darüber hinaus führt die verminderte Osteolyse zu einer geringeren Freisetzung von Zytokinen wie TGF- $\beta$  (Tumor growth factor  $\beta$ ) und IGF (Insulin growth factor), die fördernd auf das Tumorwachstum wirken, aus dem Knochen. (Seed-and-soil-Hypothese). (Guise, Mundy 1998)

Bisphosphonate hemmen auch die Adhäsion von Tumorzellen auf verkalkten Oberflächen (Boissier et al. 1997, van der Pluijm et al. 1996) und induzieren die Apoptose von Myelom- und anderen Tumorzellen. (Shipman et al. 1997)

## **Nebenwirkungen**

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil der Bisphosphonate gut, trotzdem sind Nebenwirkungen nicht selten.

Häufigere Nebenwirkungen (>1%) sind die Akute-Phase-Reaktion, gastrointestinale Störungen, nephrotoxische Komplikationen und Osteonekrosen der Kiefer.

Des Weiteren wird in der „HORIZON-Studie“ schweres Vorhofflimmern als Nebenwirkung der Therapie mit Zoledronsäure beschrieben. (Black et al. 2007)

Selten vorkommende Ereignisse (<1%) sind Entzündungen am Auge (Retinitis, Uveitis, Skleritis), Aspirin-sensitive Asthma-Anfälle, Hautrötungen, Phlebitis, Geschmacksveränderungen und zentralnervöse Nebenwirkungen wie Verwirrtheit sowie optische, akustische und olfaktorische Halluzinationen. Auch klinisch relevante

hypokalzämische Reaktionen wurden beschrieben. Diese sind zumeist aber nur an den Laborwerten erkennbar und äußern sich nicht in klinisch ersichtlichen tetanischen Symptomen. (Diel, Bergner & Grötz, Grötz, Diel 2005)

2009 veröffentlichte die MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) überdies einen Hinweis auf Berichte über atypische Frakturen des Femurschafts, die möglicherweise als Folge der Langzeitanwendung der Alendronsäure auftreten können. (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2009)

Im Folgenden werden die häufigeren Nebenwirkungen erläutert.

### **Akute-Phase-Reaktion**

Als Akute-Phase-Reaktion wird ein Symptomenkomplex von grippeähnlichen Erscheinungen (englisch: „flu-like-syndrome“) bezeichnet. Hierzu zählen subfebrile Temperaturen, Leukozytose, Abgeschlagenheit sowie Muskel- und Knochenschmerzen.

Die Symptome treten normalerweise nur bei intravenös verabreichten Aminobisphosphonaten, typischerweise nach der ersten Infusion, auf. Sie bilden sich nach einigen Stunden bis Tagen zurück und sprechen gut auf nichtsteroidale Antirheumatika an.

Dennoch wurden in einer Studie mit 612 konsekutiven PatientInnen bei ca. 1/5 früh auftretende muskulo-skelettale Symptome bei einer einmal wöchentlichen Gabe von Alendronat beobachtet. (Bock et al. 2007)

Die Akute-Phase Reaktion ist nicht lebensgefährlich und führt daher nur selten zum Abbruch der parenteralen Therapie, auch wenn sie die betroffenen PatientInnen (bis zu 30%) als sehr belastend empfinden. (Hortobagyi et al. 1998, Rosen et al. 2004)

Ursache für diese unerwünschten Ereignisse ist ein vorübergehender Anstieg der proinflammatorischen pyrogenen Zytokine IL-6 (Interleukin 6) und TNF- $\alpha$  (Tumornekrosefaktor  $\alpha$ ). Der höchste Level wird bei PatientInnen beobachtet, die folglich Fieber entwickeln. (Thiebaud et al. 1997)

## **Gastrointestinale Störungen**

Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt treten bei der oralen Applikation von Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat) und damit im Rahmen der Osteoporosetherapie auf. Häufig sind Schleimhautentzündungen, Blähungen und Durchfälle, aber auch Ulzerationen in Magen, Speiseröhre und Zwölffingerdarm sind beschrieben. (Diel, Bergner & Grötz, Watts, Freedholm & Daifotis 1999, de Groen et al. 1996)

Da diese Komplikationen vor allem bei PatientInnen mit Refluxkrankheit auftreten, wird die Einnahme in sitzender Position mit Wasser empfohlen.

Die Präparate Clodronat und orales Ibandronat sind für onkologische Indikationen zugelassen, werden aber praktisch kaum oder gar nicht eingesetzt. Bei der Anwendung von Clodronat ist eine höhere Inzidenz von Diarrhö beschrieben, was neben Meteorismus und Oberbauchschmerzen einen Grund für den Therapieabbruch darstellt. (Powles et al. 2002, McCloskey et al. 2004)

Orales Ibandronat, zugelassen für die adjuvante Therapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mamma-Karzinom, zeigt signifikant mehr Dyspepsie (7%), Nausea (3,5%), Bauchschmerzen (2,1%) und Ösophagitis (2,1%) im Vergleich zur Placeboanwendung. (Diel, Bergner & Grötz)

## **Nephrotoxische Komplikationen**

In Tierexperimenten und klinischen Beobachtungen zeigte sich, dass Bisphosphonate Schäden an den Nierentubuli hervorrufen können. Histologisch stellen sich akute Tubulusnekrosen dar. Das Ausmaß der Nierenschädigung ist abhängig von der Akkumulation des jeweiligen Präparates im Nierenparenchym. (Diel, Bergner & Grötz, Markowitz et al. 2003, Markowitz et al. 2001)

Für die spezifische Toxizität sind das Molekül, die Dosis, die Infusionsgeschwindigkeit, das Infusionsintervall, die Eiweißbindung (Halbwertszeit im Blut), die renale Gewebahalbwertszeit und individuelle PatientInnenfaktoren (Vorerkrankungen etc.) von Bedeutung. Durch Reduktion der Dosis und Infusionsgeschwindigkeit und Verlängerung der Intervalldauer lässt sich die Toxizität verringern. (Diel, Bergner & Grötz)

Beträgt die glomeruläre Filtrationsrate unter 35 ml/min, sollte Zoledronat iv. nicht verabreicht werden. (Miller 2011)

### **Vorhofflimmern**

In der HORIZON Studie kam es bei der Applikation von Zoledronsäure zu einer erhöhten Inzidenz von schwerem Vorhofflimmern im Vergleich zum Kontrollkollektiv (50 PatientInnen oder 1,3% vs. 20 PatientInnen oder 0,5% ( $P < 0.001$ )). Das Vorhofflimmern trat zum Großteil mehr als 30 Tage nach der Infusion auf. Auch die Zahl auftretender Arrhythmien im Gesamten, war signifikant erhöht (266 PatientInnen oder 6,9% gegenüber 203 PatientInnen oder 5,3%). (Black et al. 2007)

## **Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer**

### **Definition der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kieferknochen**

Verschiedene Fachgesellschaften trafen Definitionen bzw. eine klinische Beschreibung für die Erkrankung der Bisphosphonatnekrose der Kiefer. Im Allgemeinen basieren diese auf den Symptomen in Verbindungen mit der Vorgeschichte der Bisphosphonat-Einnahme.

#### **AAOMS**

Die vor allem im englischen Sprachraum geläufigste Definition stammt von der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). (Ruggiero et al. 2009) Sie lautet wie folgt:

Wenn alle der folgenden drei Kriterien zutreffen, sollte von der Erkrankung der BP-assoziierten Nekrose der Kiefer ausgegangen werden:

1. Derzeitige oder abgeschlossene Therapie mit Bisphosphonaten
2. Zustandsbild mit exponiertem, nekrotischen Knochen in der maxillo-fazialen Region, das seit mehr als acht Wochen besteht
3. Keine Strahlentherapie der Kiefer in der Anamnese

Diese Definition wurde von der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in die S3-Leitlinie zur Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose übernommen. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012)

### ASBMR

Die Task Force der „American Society for Bone and Mineral Research“ traf 2007 folgende Definition (Khosla et al. 2007):

Die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose ist definiert als ein Areal von exponiertem Knochen in der maxillofazialen Region bei einem/einer PatientIn, der/die Bisphosphonate erhält oder erhalten hat und keine kraniofaziale Strahlentherapie hatte, das trotz adäquater Betreuung seit über 8 Wochen nach Identifikation durch medizinisches Personal frei liegt. Zusätzliche Zeichen und Symptome können unter anderem Schmerzen, Schwellung, Parästhesie, Suppuration, Ulzerierung des Weichgewebes, intra- und extraorale Fisteln, Zahnverlust und radiographische Veränderungen sein. Diese Anzeichen sind jedoch weder einzeln noch kollektiv ausreichend zur Stellung der Diagnose, wenn kein exponierter Knochen wie oben beschrieben vorliegt.

Sind die 8 Wochen nach Identifikation noch nicht erreicht, wird von einem „Verdachtsfall“ gesprochen, der eine neuerliche Untersuchung und evtl. Feststellung eines „bestätigten Falles“ nach Ablauf der Frist nötig macht.

### ACR

Die Beschreibung des „American College of Rheumatology“ lautet: (American College of Rheumatology 2006)

Die Kiefernekrose stellt sich typischerweise als intraorale Läsion mit Bereichen von exponiertem gelblich-weißen harten Knochen mit glatten oder zerklüfteten Rändern dar, manchmal assoziiert mit intraoralen oder extraoralen Fisteln. In dem an die zerklüfteten Ränder angrenzenden Weichgewebe können schmerzhaft Ulzera zu finden sein. Bei Frühformen kann das Zahnröntgen unauffällig sein; fortgeschrittene Fälle zeigen schlecht umschriebene Bereiche mit mottenfraßartigen Radioluzenzen, mit oder ohne radioopaken knöchernen Sequester. Bei einigen Fällen kommt es zu pathologischen

Kieferfrakturen. In der schwersten Form kann die Kiefernekrose zum Verlust ausgedehnter Teile der Mandibula oder der Maxilla führen.

### AAE

Die „American Association of Endodontists“ beschrieb das Krankheitsbild 2006 auf diese Weise: (American Association of Endodontists 2006)

PatientInnen mit Bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose der Kiefer zeigen zumindest einige der folgenden Zeichen und Symptome:

- Eine irreguläre mukosale Ulzeration mit exponiertem Knochen in der Mandibula oder der Maxilla
- Schmerzen oder Schwellung im betroffenen Kiefer
- Infektion, möglicherweise mit Purulenz
- Veränderte Sensibilität (z.B. Taubheit oder Schweregefühl)

Die Therapie mit Bisphosphonaten, vor allem intravenös verabreicht, wird in dieser Definition nicht direkt als Voraussetzung sondern als Risikofaktor beschrieben.

### ADA

Die „American Dental Association“ veröffentlichte 2006 die nachstehende Schilderung (American Dental Association Council on Scientific Affairs 2006)

Das typische klinische Bild der Bisphosphonat-Osteonekrose beinhaltet Schmerzen, Weichgewebsschwellung und Infektion, Zahnverlust, Drainage und exponierten Knochen. Die Symptome können spontan im Knochen, oder häufiger an der Stelle einer vorangegangenen Extraktion auftreten. In einigen Fällen suchen PatientInnen mit Schmerzen, die einem dentalen Problem entsprechen können, den Zahnarzt oder die Zahnärztin auf. Eine Infektion kann oder kann nicht vorkommen. Das „dentale“ Problem spricht nicht auf routinemäßige zahnärztliche Therapie an und es gibt keine klinisch sichtbare Osteonekrose. Des Weiteren kann die Bisphosphonat-Osteonekrose für Wochen oder Monate asymptomatisch sein und nur durch den Befund des exponierten Knochens im Kiefer bei einer Routine-Untersuchung augenscheinlich werden. In manchen Fällen

können die Symptome der Bisphosphonat-Osteonekrose ein dentales oder parodontales Problem imitieren. Die routinemäßige dentale oder parodontale Therapie wird diese Symptome nicht beheben. In diesem Fall, muss, wenn der/die PatientIn Bisphosphonate nimmt, die Bisphosphonat-Osteonekrose als mögliche Diagnose in Betracht gezogen werden, auch wenn kein exponierter Knochen vorhanden ist.

Die Besonderheit dieser Beschreibung liegt darin, dass das Symptom der Knochenexposition nicht als Grundlage für die Definition der Osteonekrose herangezogen wird. Vielmehr handelt es sich nach dieser Beschreibung eher um eine Ausschlussdiagnose bei entsprechenden RisikopatientInnen.

### **ANZBMS, Osteoporosis Australia, MOGA and Australian Dental Association**

Ein Positionspapier der "Australian and New Zealand Bone and Mineral Society" (ANZBMS) der "Osteoporosis Australia", Medical Oncology Group of Australia" (MOGA) und der "Australian Dental Association" schildert das Erkrankungsbild 2006 wie folgt: (Sambrook, Olver & Goss 2006)

Eine klare Definition fehlt. Eine "Arbeitsdefinition" der Kiefernekrose ist "ein Areal von exponiertem Kieferknochen, das seit mehr als 6 Wochen besteht". Klinisch sollte daran gedacht werden, wenn jemand nach einem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff exponierten Knochen in der maxillofazialen Region entwickelt. Die Symptome reichen von schmerzlosem exponierten Knochen zu schweren Kieferschmerzen. Schmerzen sind vor allem dann ein Problem, wenn eine assoziierte Infektion der Gewebe vorhanden ist. Weniger häufig kann die Kiefernekrose auch ohne vorangegangem oralchirurgischen Eingriff, wahrscheinlich als Folge eines einfachen Traumas wie einer Prothesendruckstelle vorkommen. Aktive ossäre maligne Geschehen oder Folgen durch eine lokoregionäre Strahlentherapie, sowie virale und bakterielle Infektionen sollten durch eineN entsprechendeN medizinischeN SpezialistIn ausgeschlossen werden.

Diese Definition richtet sich nach rein klinischen Gesichtspunkten und entspricht im Wesentlichen der Definition der AAOMS. Explizit werden allerdings mögliche Risikofaktoren wie Extraktion oder Prothesendruckstelle erwähnt.

## Staging

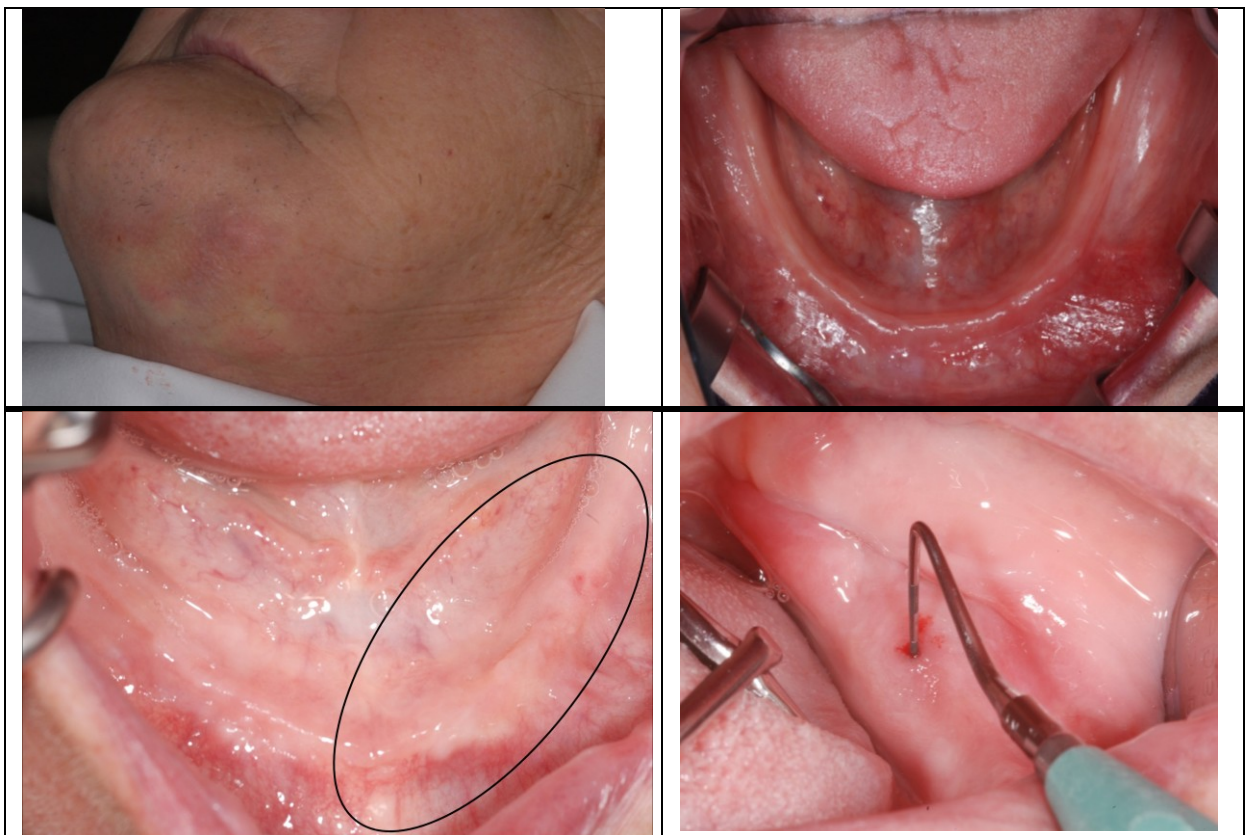
AAOMS und DÖSAK (Der Deutsch - Österreichisch - Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich) trafen zusätzlich zur Definition der BRONJ eine Einteilung in Stadien entsprechend des Fortschritts des Erkrankungsbildes. Weitere Einteilungen stammen von Marx (Marx 2006) und Wilde (Wilde et al. 2009). Die Einteilungen werden vorwiegend nach klinischen Gesichtspunkten getroffen.

## AAOMS

Stadien der BRONJ:

At risk - Kategorie: Kein ersichtlicher nekrotischer Knochen bei PatientInnen, die intravenös oder oral Bisphosphonate erhalten haben.

Stadium 0: Keine klinischen Beweise von nekrotischem Knochen, aber unspezifische klinische Zeichen und Symptome.



**Abbildung 10 Stadium 0**

oben: submandibuläre Schwellung bei unauffälligem intraoralen Befund

unten: intraorale Fistel

Stadium 1: exponierter, nekrotischer Knochen, keine Schmerzen, keine Inflammation

Stadium 2: exponierter, nekrotischer Knochen assoziiert mit Infektion, daher: Schmerzen, Erythem mit oder ohne purulenter Sekretion

Stadium 3: exponierter, nekrotischer Knochen der sich über den Proc. alveolaris hinaus erschreckt (z.B. Kieferbasis, Unterkiefer-Ramus, Sinus maxillaris, Zygoma), Schmerzen, Inflammation; plus eines oder mehreres der folgenden Zustandsbilder: Osteolyse bis zur basalen Kortikalis des Unterkiefers oder bis zum Kieferhöhlenboden, pathologische Fraktur, extraorale Fistel, antrale oder nasale Fistel.

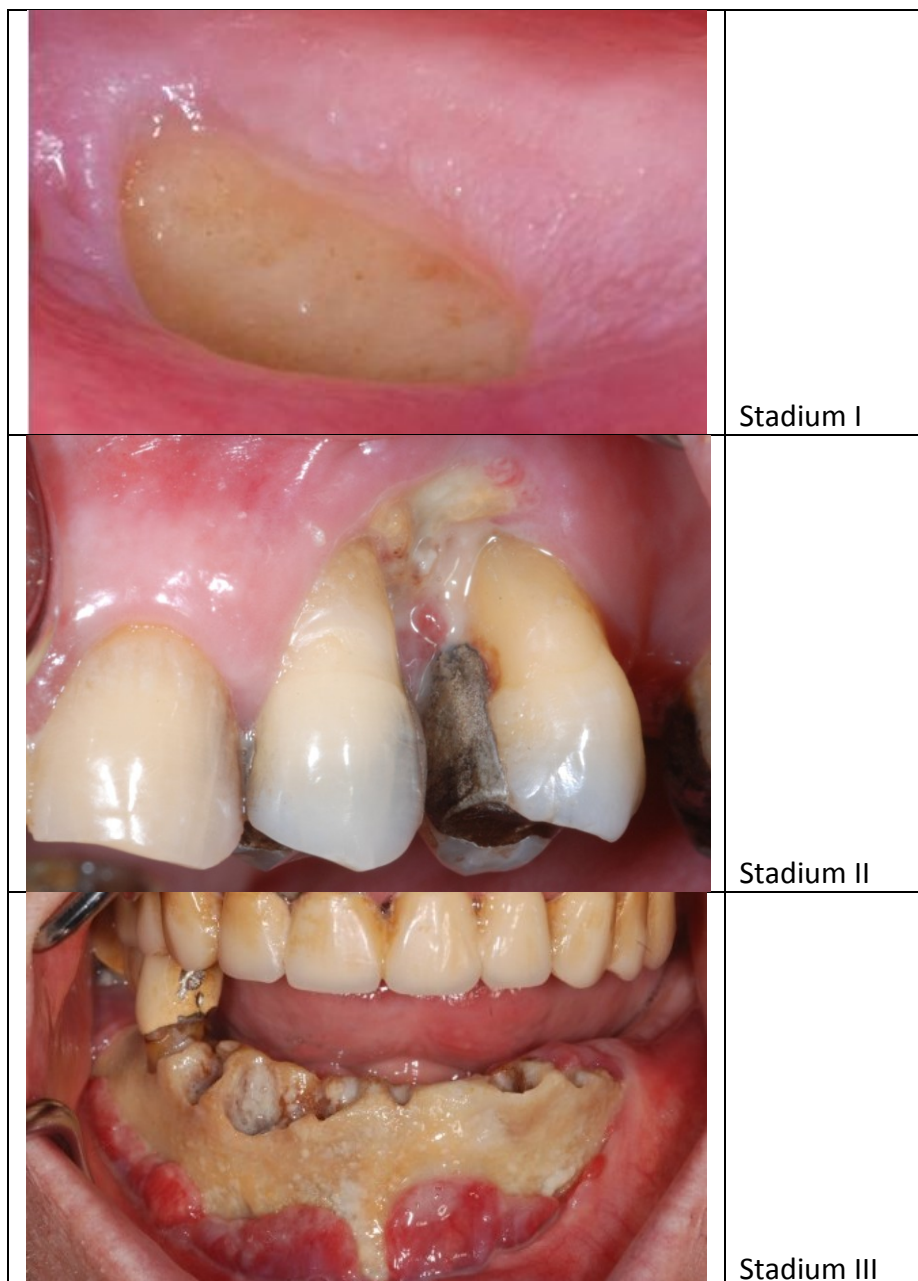


Abbildung 11 Stadium I-III nach AAOMS Klassifikation

Als mögliche unspezifische Symptome im Stadium 0 werden angeführt:

- unerklärbare Zahnschmerzen
- stumpfer Knochenschmerz im Unterkiefer, der ins Kiefergelenk ausstrahlen kann
- Kieferhöhlen-Beschwerden, evtl. begleitet von Entzündung und Verdickung der KH-Schleimhaut
- Sensibilitätsstörungen

Als weitere klinische und radiologische Zeichen werden genannt:

- Zahnverlust, der nicht durch chronische Parodontitis erklärbar ist
- Periapikale oder parodontale Fistel, ohne dementsprechende Pathogenese
- Alveolarknochenverlust bzw. -resorption, Veränderungen in der trabekulären Struktur des Alveolarknochens (dichter Knochen und persistierende Alveolen)
- Verdickung der lamina dura bzw. Größenabnahme des Parodontalspaltes
- Verengung des Canalis mandibularis

Als Erweiterung der AAOMS-Klassifizierung schlugen Woo, Mawardi und Treister (Woo, Mawardi & Treister 2009) die Etablierung der Stadien O<sub>sa</sub> („sinus tract asymptomatic“) und O<sub>ss</sub> („sinus tract symptomatic“) vor. Sie nahmen dabei Bezug auf einen Vorschlag von Bagan et al. (Bagan et al. 2009), die anregten, das Vorhandensein von Fisteln besonders zu beachten.

### **Einteilung nach Marx**

Die von Robert E. Marx 2007 getroffene Einteilung entspricht im Großen und Ganzen der Klassifikation der AAOMS, sieht zusätzlich als wichtigstes Kriterium jedoch die Größe der jeweiligen Läsion. So werden die Stadien I und II präziser nach Größe unterteilt, und auch Stadium III definiert sich durch die räumliche Ausdehnung in cm oder das Vorhandensein multipler Läsionen. Marx unterscheidet außerdem noch nicht zwischen „patients at risk“ und „Stadium 0“. (Marx 2006)

### Stadium 0 oder patients at risk

Als Stadium 0 sieht Marx eine subklinische Störung die mit dem mit 3-H Stadium bei der Osteoradionekrose (Hypozellularität, Hypovaskularität, Hypoxie) vergleichbar ist. Bei der BRONJ kommt es dabei zu einer Hypozellularität und Apoptose der Osteoklasten sowie zur Schädigung der Osteoblasten und zur Verminderung der Osteoidbildung.

Klinisch ist das Stadium asymptomatisch, evtl. sind Fisteln vorhanden.

Radiologisch zeigen sich eine hypermineralisierte Kortikalis und evtl. kleine osteolytische Läsionen auf dem Röntgenbild.

### Stadium Ia

Das BRONJ-Areal ist im Durchmesser kleiner als 1cm, die PatientInnen haben keine Schmerzen.

### Stadium Ib

Das BRONJ-Areal ist größer als 1cm, die PatientInnen haben keine Schmerzen.

### Stadium IIa

Das Areal des freiliegenden Knochens ist kleiner als 2cm, die PatientInnen haben zusätzlich Schmerzen und/oder Zeichen einer Infektion.

### Stadium IIb

Das Areal des freiliegenden Knochens ist größer als 2cm, die PatientInnen haben zusätzlich Schmerzen und/oder Zeichen einer Infektion.

### Stadium IIIa

Es zeigen sich multiple BRONJ-Areale ohne signifikante Osteolysen, ohne orokutane Fisteln und ohne pathologische Frakturen.

### Stadium IIIb

Das BRONJ-Areal ist größer als 3cm und es gibt signifikante Osteolysen, orokutane Fisteln oder pathologische Frakturen.

## DÖSAK

Der Deutsch - Österreichisch - Schweizerische Arbeitskreis für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK), der ein online-Register für die BRONJ führt, definiert 5 Stadien, die aufeinander aufbauen. (DÖSAK 2011)

Diese sind:

- Das asymptomatische Stadium 0.
- Stadium 1 bei beschwerdefreien PatientInnen mit intraoralen Schleimhautläsionen oder freiliegendem nekrotischem Knochen.
- Stadium 2 bei Beschwerden und/oder klinischen Entzündungszeichen mit freiliegendem Knochen.
- Stadium 3 bei zusätzlichen schwerwiegenden weichteiligen Komplikationen wie z.B. Abszedierung oder extraoraler Fistelung.
- Und schließlich Stadium 4 mit zusätzlichen schwerwiegenden knöchernen Komplikationen wie Fraktur oder Mund-Antrum-Fistel sowie bei Ausbreitung der Läsion über den Kieferknochen hinaus in den Schädel.

Die Klassifikation der DÖSAK definiert das Vorliegen einer Nekrose nicht ausschließlich über freiliegenden nekrotischen Knochen sondern auch über Schleimhautläsionen (Stadium 1). Radiologische Zeichen werden nicht in Betracht gezogen.

Liegen Beschwerden vor, wird als Stadium 2 klassifiziert, ohne dass freiliegender Knochen obligat ist. PatientInnen, die keine Symptome zeigen werden Stadium 0 zugeordnet, das somit der „At-risk Kategorie“ der AAOMS Klassifizierung entspricht. Unspezifische Symptome ohne knöcherne Exposition wie im Stadium 0 der AAOMS sind nicht beschrieben. Das fortgeschrittene klinische Bild wird in 2 Stadien unterteilt (3+4), wobei hier nach Art der Folgekomplikationen (weichteilig oder knöchern) unterschieden wird.

## Einteilung nach Wilde

Die Einteilung, die von Wilde et al. publiziert wurde, entspricht im Großen und Ganzen der Klassifikation der DÖSAK. (Wilde et al. 2009) Wilde beschreibt zusätzliche multiple intraorale Fisteln und radiologisch feststellbare ausgeprägte Osteolysen im Stadium 3 und ordnet extraorale Fisteln bereits dem Stadium 4 zu.

Eine Gegenüberstellung der verschiedenen Modelle zum Staging der BRONJ findet sich in Tabelle 1.

Stadium	AAOMS	Marx	DÖSAK	Wilde
At risk	Pat. unter BP Therapie	subklinische Störung	-	-
0	unspezifische klinische Zeichen und Symptome		asymptomatisch	kein exponierter, nekrotischer Knochen
I	Exp, keine Schmerzen, keine Inflammation	Ia Exp < 1cm, keine Schmerzen	intraorale Exp oder Schleimhautläsionen, beschwerdefrei	Exp asymptomatisch, oder einzelne intraorale Fistel
		Ib Exp > 1cm, keine Schmerzen		
II	Exp, Schmerzen, Infektion	IIa Exp < 2cm, Schmerzen u./od. Infektionszeichen	Exp Beschwerden und/oder Entzündungszeichen	Exp Schmerzen, Infektion
		IIb Exp > 2cm, Schmerzen u./od. Infektionszeichen		
III	wie Stadium II plus Folgekomplikationen (Osteolyse über den Processus alveolaris, pathologische Fraktur, extraorale Fistel, antrale oder nasale Fistel)	IIIa multiple Areale, keine Folgekomplikationen	wie Stadium II und zusätzliche schwerwiegende weichteilige Komplikationen	wie Stadium II und zusätzlich Schwellung, Abszess, multiple intraorale Fisteln und radiologische ausgedehnte Osteolysen
		IIIb Exp > 3cm, Folgekomplikationen (relevante Osteolysen, orokutane Fisteln, pathologische Frakturen)		
IV	-	-	wie Stadium II plus schwerwiegende knöcherne Komplikationen	wie Stadium II plus Schwellung, Abszesse, pathologische Fraktur, naso-orale Fistel, extraorale Fistel oder Osteolysen bis zur Kieferbasis

Pat.: PatientInnen  
Exp: exponierter Kieferknochen

**Tabelle 1** Staging der BRONJ nach der klinischen Symptomatik

## Diagnostik

### Klinik

Da sich die Definition der Bisphosphonat-Nekrose vorrangig von klinischen Symptomen ableitet, sind für die Diagnostik die Inspektion der Mundhöhle und der Perioralregion sowie eine gezielte Anamneseerhebung obligatorisch. Nekrosen der Stadien I-III sind dabei häufig durch die Blickdiagnose definierbar. Nur Osteonekrosen des Stadiums 0 (AAOMS) zeigen keine objektiv fassbaren Symptome. Wird anhand von unspezifischen klinischen, oft subjektiven, Symptomen die Verdachtsdiagnose BRONJ Stadium 0 gestellt, sind daher zusätzlich radiologische Befunde einzuholen.

In der multizentrischen Studie von Fedele et al. (Fedele et al. 2010) wurden 29% (n = 332) der Nekrosefälle diesem Stadium zugeordnet.

Neben dem Kardinalsymptom des freiliegenden Kieferknochens sind weitere mögliche klinische Symptome einer BRONJ:

- Zahn- bzw. Kieferschmerzen, Zahnfleischentzündungen
- Zahnlockerungen
- Wundheilungsstörungen nach Extraktionen, operativen Zahnentfernungen usw.
- Druckstellen
- Fisteln
- Foetor ex ore
- Weichteilschwellungen/Abszedierungen
- Sensibilitätsstörungen (N. trigeminus V/3, Vincent Symptom)

(Ruggiero et al. 2009, Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012, Fröhlich 2011)

Wird die Inspektion der Mundhöhle nicht durchgeführt, wird die tatsächliche Prävalenz der BRONJ unterschätzt. (Walter et al. 2010)

### Bildgebung

Die Verfahren der Bildgebung kommen außer bei der Erkennung von Frühformen (Diagnostik Stadium 0) vor allem bei der Bestimmung der Ausdehnung der Nekrose und deren Beziehung zu wichtigen anatomischen Strukturen, und somit zur Bestimmung des

Krankheitsstadiums und zur Planung der therapeutischen Maßnahmen zum Einsatz. Auch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Tumor oder Metastase ist die Bildgebung hilfreich. Die angewendeten Verfahren sind Orthopantomographie (OPG), digitale Volumentomographie (DVT), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Szintigraphie.



**Abbildung 12**

Radiologische Verifizierung der klinischen Verdachtsdiagnose Stadium 0 mit OPG und DVT

Die radiologischen Befunde einer BRONJ sind unspezifisch und können auch bei anderen Erkrankungen wie Osteomyelitis, Osteoradionekrose, metastasierendem Krebs und Morbus Paget auftreten. So sind die radiologischen Zeichen einer chronischen sklerosierenden Osteomyelitis Sklerose, Knochenneubildung (periostale Reaktion), Sequester-Bildung und Knochenexpansion auch in Fällen von BRONJ diagnostizierbar. Beim multiplen Myelom treten zumeist solitäre oder multiple osteolytische Läsionen, und auch die klinische Manifestation im Mund, die bei 17% der PatientInnen initial auftritt, ist mit einer schmerzlosen Schwellung im Unterkiefer ähnlich der BRONJ. Um die BRONJ von Läsionen bei Multiplem Myelom zu unterscheiden, scheint die funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung die Methode der Wahl zu sein. (Arce et al. 2009)

Die häufigsten in den Kiefer metastasierenden Krebsarten bei Frauen sind Brust- (40,9%), Nebennieren- (7,7%), gynäkologische (7,7%), kolorektale (7,3%) und Schilddrüsentumore (6,8%); bei Männern sind dies Lungen- (22%), Prostata- (11%), Nieren- (9,3%), Leber- (9,3%), Knochen- (8,8%) und Nebennierentumore (8,4%). (Hirshberg et al. 2008) Meist sind diese Metastasen osteolytisch, außer bei Brust- und Prostatakrebs, die sich radiologisch sklerotisch darstellen können. Metastasen finden sich viermal häufiger im Unterkiefer als im Oberkiefer. (Hirshberg, Leibovich & Buchner 1994) Auch das gleichzeitige Auftreten von BRONJ und Metastasen ist möglich.

Trotz der zu bedenkenden Differentialdiagnosen ist in Kombination mit den klinischen Symptomen eine zweidimensionale Darstellung mittels OPG für die Diagnostik der BRONJ oft ausreichend. Für die Planung des therapeutischen Vorgehens, speziell bei geplanter chirurgischer Intervention, ist eine dreidimensionale Darstellung unbedingt erforderlich. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012) Mit der OPG wird die Ausdehnung der betroffenen Kieferareale unterschätzt (Stockmann et al. 2010a, Bedogni et al. 2008). Die dreidimensionale Darstellung bietet eine gute Übereinstimmung zum klinischen Befund (Treister et al. 2009).

### **Die Orthopantomographie**

Die zweidimensionale Bildgebung bietet den Vorteil einer raschen Darstellung der zu untersuchenden Region. Die OPG wird daher für das Screening von BRONJ RisikopatientInnen bzw. zur initialen Abschätzung von BRONJ Läsionen und für Kontrolluntersuchungen nach erfolgten Eingriffen eingesetzt.

Mögliche Befunde in der zweidimensionalen Bildgebung sind:

- Erweiterung des Parodontalspalts
- Verdickung der Lamina dura
- Sklerose
- Änderungen in der Trabekelstruktur
- Verengung des Canalis mandibulae
- persistierende Alveolen nach Extraktion
- Osteolysen
- Sequester

(Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007)

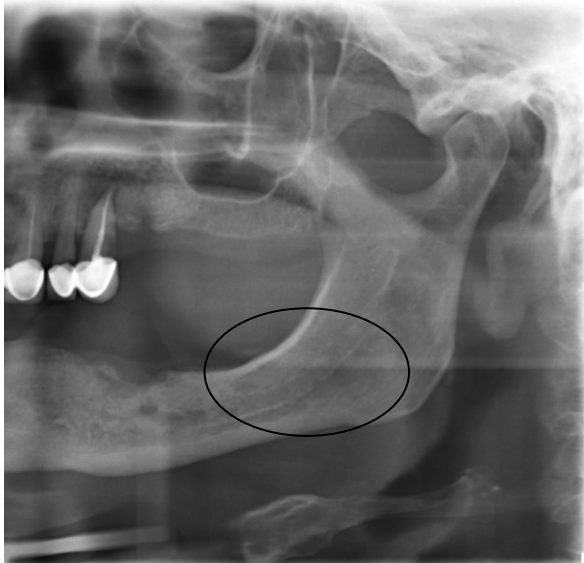


	<p>Osteolysen, Sklerose</p>
	<p>Verbreiterung des Parodontalspalts</p>
	<p>persistierende Alveolen</p>
	<p>Sequester</p>

Abbildung 13 mögliche Befunde im zweidimensionalen Röntgen

Mit Fortschritt der Erkrankung ändert sich der radiologische Befund. Bei Frühformen zeigt sich vor allem die Verdickung der lamina dura bzw. die Sklerose rund um den Rand der Alveole während bei fortgeschrittenen Formen die Sklerose zunimmt und es auch zur Verengung des Canalis mandibulae kommt. Diese radiographischen Veränderungen sind auch in Regionen zu sehen, in denen kein Knochen exponiert ist. (Arce et al. 2009)

### **CT/DVT**

In der dreidimensionalen röntgenologischen Darstellung mittels Computertomographie (CT) oder Digitaler Volumetomographie (DVT) können die folgenden unspezifischen Befunde mit Osteonekrosen assoziiert werden: Im Frühstadium Sklerosen des subkortikalen Markraumes und eine Aufweichung der Darstellung der Grenze zwischen Kortikalis und Markraum sowie Änderungen in der Trabekelstruktur; folglich zeigen sich Osteolysen mit Destruktion der Kortikalis, Sklerosen im Markraum, Einengung des Markraumes, Überzeichnung und Einengung des Alveolarkanales, sklerosierte lamina dura und periostale Proliferationen. Bei fortgeschrittenen Fällen lassen sich Frakturen oder Sequester darstellen, die von Sklerosen umgeben sind.

(Arce et al. 2009, Bisdas et al. 2008, Grötz, Al-Nawas 2006, O'Ryan et al. 2009)

Da es sich hierbei um unspezifische Befunde handelt ist der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen wie Tumor, Metastase, Osteomyelitis oder Osteoradionekrose obligat.



Diffuse Marksklerose, periostale Reaktion  
Mit freundlicher Genehmigung CT/MR Institut Graz Geidorf, Univ. Prof.  
Dr. Gerhard Ranner



Osteolyse, Sequester (Bisdas et al. 2008)

**Abbildung 14** Mögliche Befunde im CT

## **MRT**


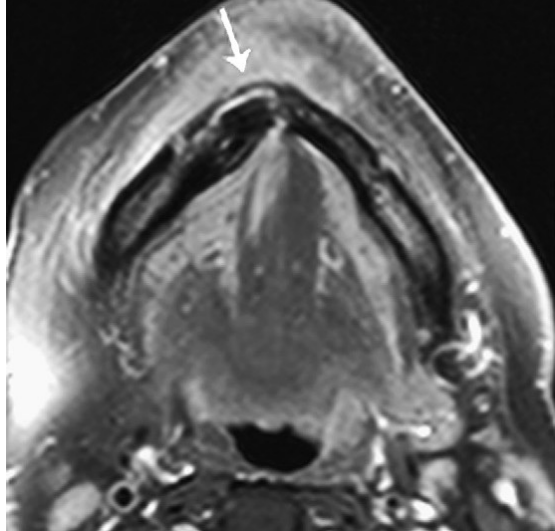
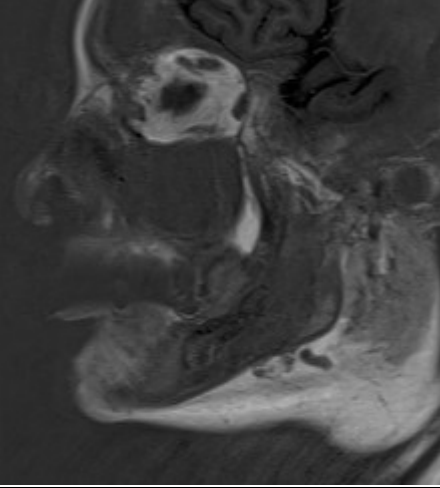
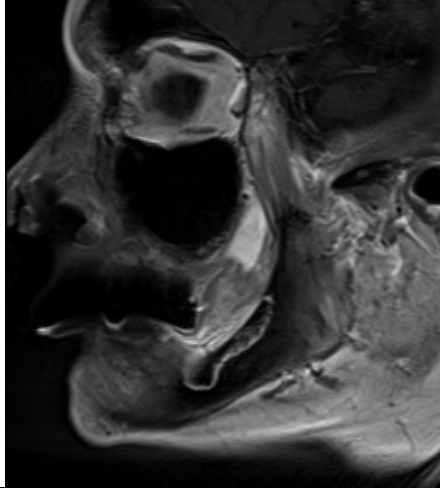
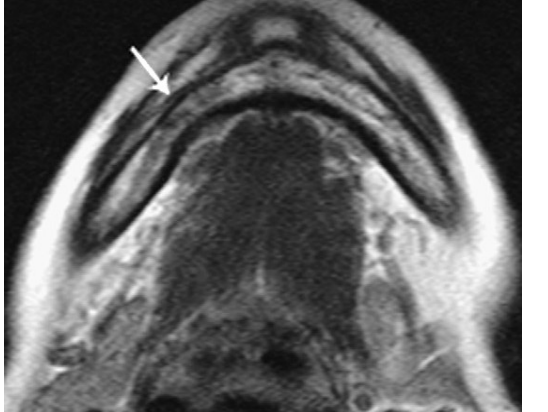
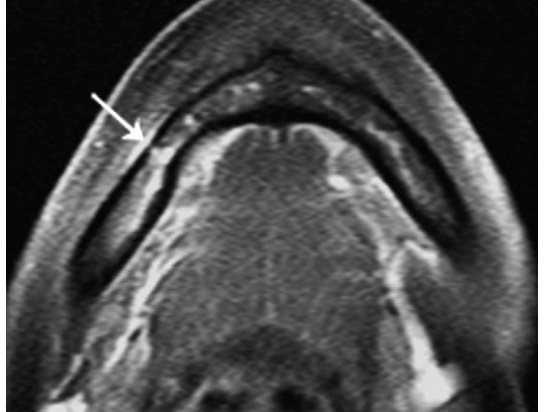
Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) wird dem untersuchten Gebiet Energie in Form eines starken statischen Magnetfelds sowie elektromagnetischer Hochfrequenzstrahlung im Megahertz-Frequenzbereich zugeführt. Die aus dem Gewebe zurückgesendeten Signale werden dann zur Erzeugung von Schnittbildern genutzt. Die Magnetisierungsverteilung ist abhängig von Gewebestruktur, Funktion und Metabolismus. (Wittsack 2007)

Die Magnetresonanztomographie ermöglicht die Darstellung von Veränderungen im Knochenmark, der umgebenden Weichgewebe, der neurovaskulären Strukturen und der Lymphadenopathie. Durch das Auftreten eines Ödems oder einer Entzündung kommt es zu einer Zunahme des Gehalts an Wasser, welches das normale fettige Knochenmark ersetzt. (Arce et al. 2009)

Im Fall der Nekrose zeigen sich kortikale und subkortikale Signalveränderungen, die homogen hypodens in der Läsion und bandartig am Rand der Läsion sind. (Arce et al. 2009, Bisdas et al. 2008) Diese Veränderungen im Knochenmark stellen sich auch bei aseptischen entzündlichen Zuständen, bei der Frakturheilung und bei Metastasen dar. (Arce et al. 2009)

In der Umgebung und in den umgebenden Weichteilen der Nekrose kommt es zur Kontrastmittelanreicherung. Bei fortgeschrittenem Zustandsbild zeigen sich Sequester als homogenes hypodenses Areal. Umgebend und in den angrenzenden vestibulären und lingualen Weichteilen kommt es zu einer Anreicherung von Kontrastmittel.

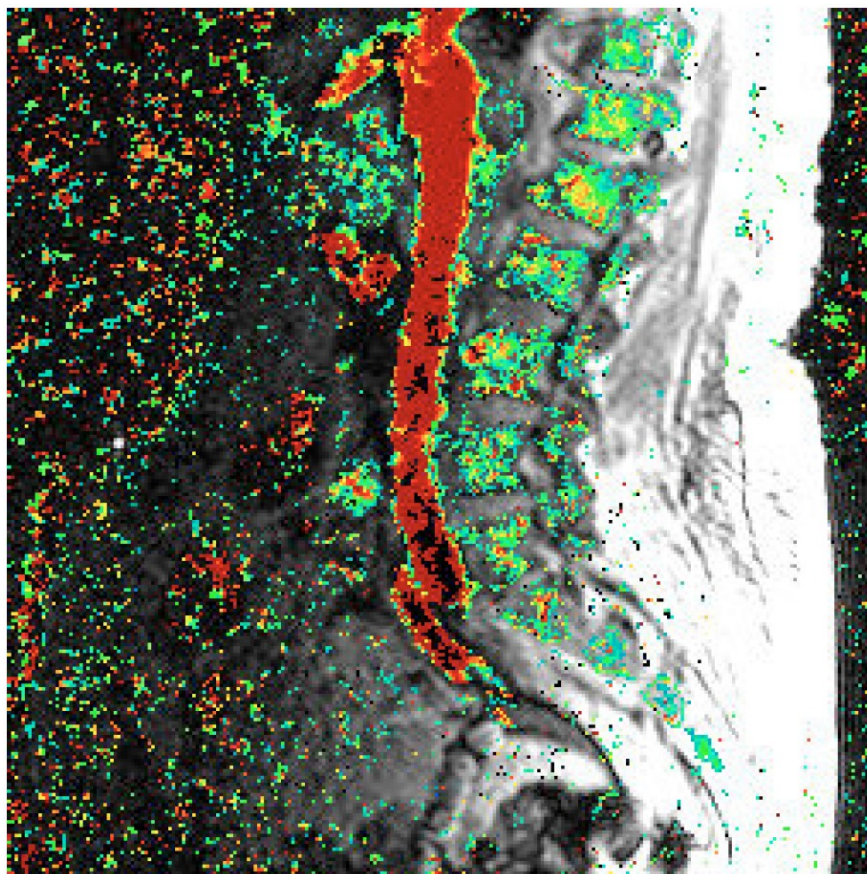
Frühformen sind hingegen durch hyperdense Bereiche, die über den CT Befund hinausgehen, gekennzeichnet. Die Kontrastmittelanreicherung findet sich nicht nur in den vestibulären und lingualen Weichteilen, sondern auch in der Läsion selbst. (Bisdas et al. 2008)

	
<p>hypodenses nekrotisches Areal MRT nativ mit bandartiger Zeichnung der Extraktionsalveole vergrößerter Lymphknoten links (Bisdas et al. 2008)</p>	<p>MRT mit Kontrastmittel Anreicherung am Rand der Nekrose und in den umgebenden Weichteilen (Bisdas et al. 2008)</p>
	
<p>fortgeschrittene Nekrose im rechten Unterkiefer, MRT nativ</p>	<p>MRT mit Kontrastmittel – Anreicherung am Rand der Nekrose</p>
<p>Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie Graz</p>	
	
<p>Frühform MRT nativ, leicht hypodenses Knochenmark, normale Kortikalis (Bisdas et al. 2008)</p>	<p>Frühform MRT Kontrastmittel, Anreicherung im entsprechenden Bereich, sowie dezent in den lingualen Weichteilen (Bisdas et al. 2008)</p>

**Abbildung 15** MRT Bisphosphonatnekrosen

Ein spezielles Verfahren, das unter Umständen in der Darstellung von Bisphosphonatnekrosen hilfreich sein wird, ist die Perfusions-MRT zur Darstellung der Gewebedurchblutung, und hier insbesondere die dynamische kontrastmittelverstärkte Perfusions-MRT. Sie beruht auf der zeitlichen Messung der Passage des Kontrastmittels, das vorher als Bolus injiziert wurde, durch das untersuchte Gewebe. Quantifizierbare Parameter sind das (regionale) Blutvolumen, der (regionale) Blutfluss, und die mittlere Durchgangszeit (englisch: mean transit time, MTT) des Bluts. (Weishaupt, Köchli & Marincek 2009, pp. 77-78)

Die Darstellung der ermittelten Perfusionparameter erfolgt in Zeit-Bildintensitäts-Kurven, da die bei der Untersuchung entstehenden riesigen Datenvolumen rein visuell nicht auswertbar sind. Eine grafische Darstellung ist mittels Farbkodierung möglich. (Wittsack 2007)



**Abbildung 16** Perfusions MRT der Wirbelsäule (Wittsack 2007)

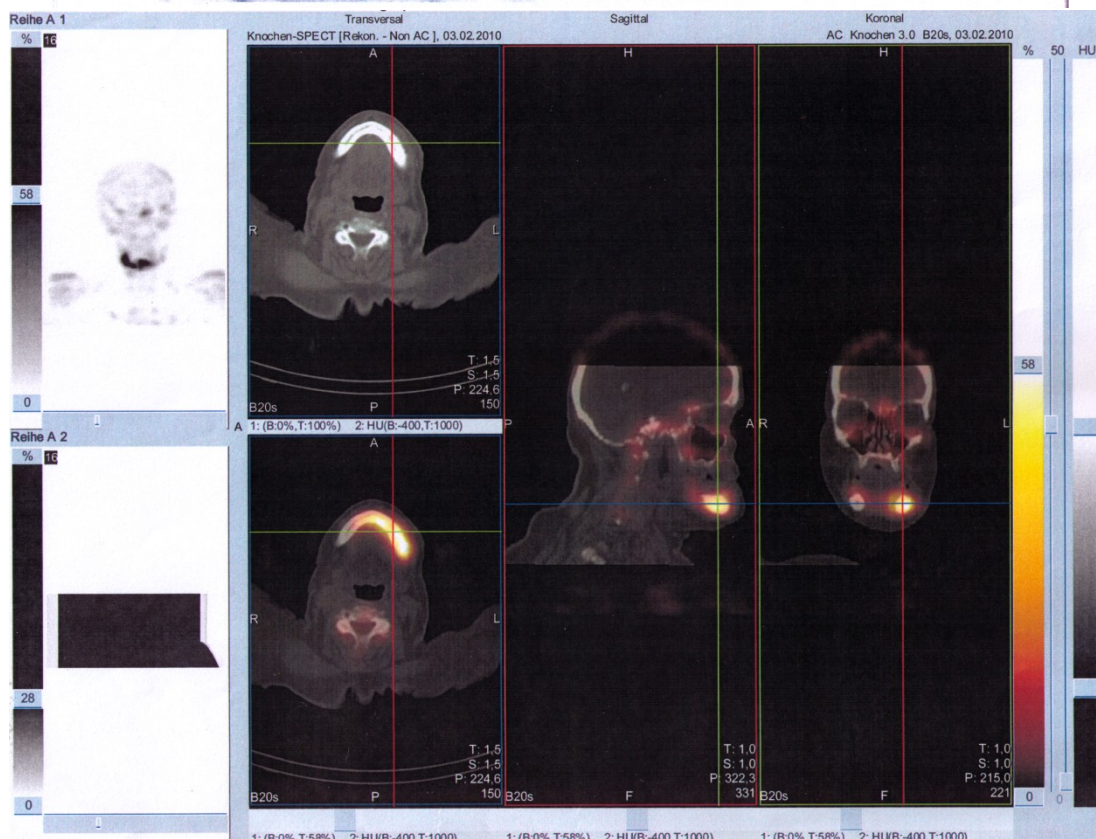
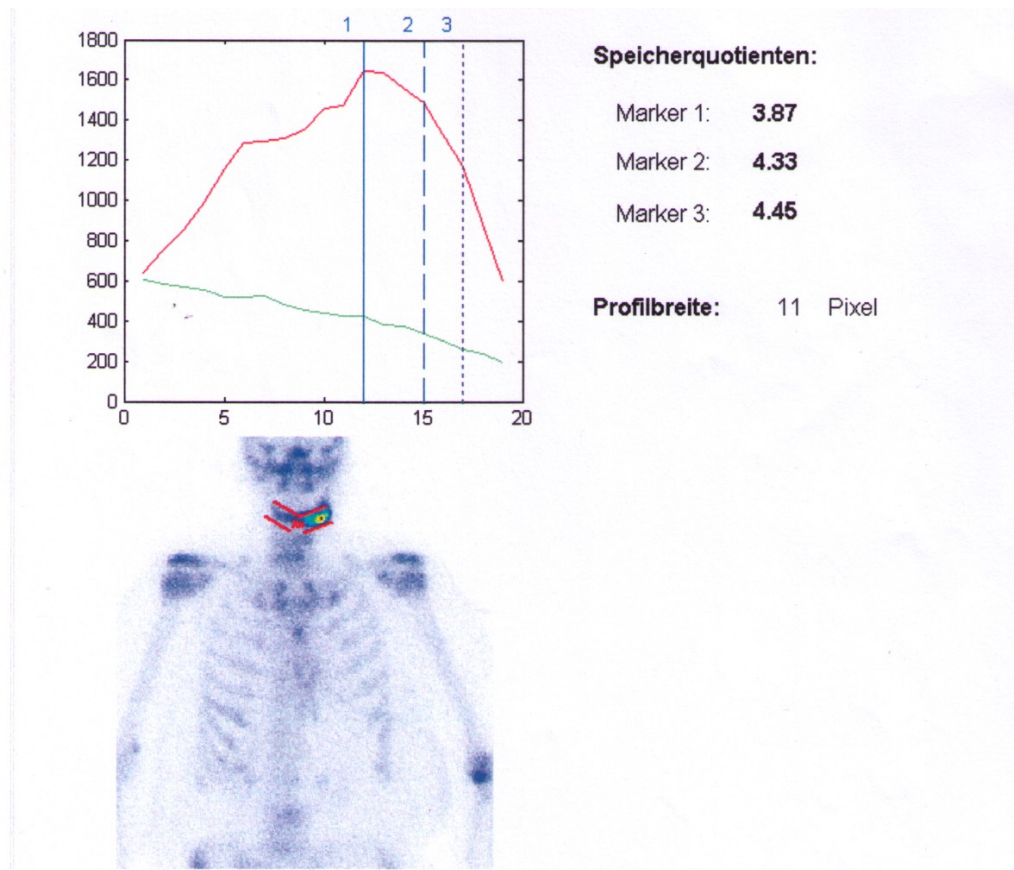
## Szintigraphie

Die Szintigraphie ist ein nuklearmedizinisches, funktionsdiagnostisches Verfahren zur Darstellung von Stoffwechselprozessen.

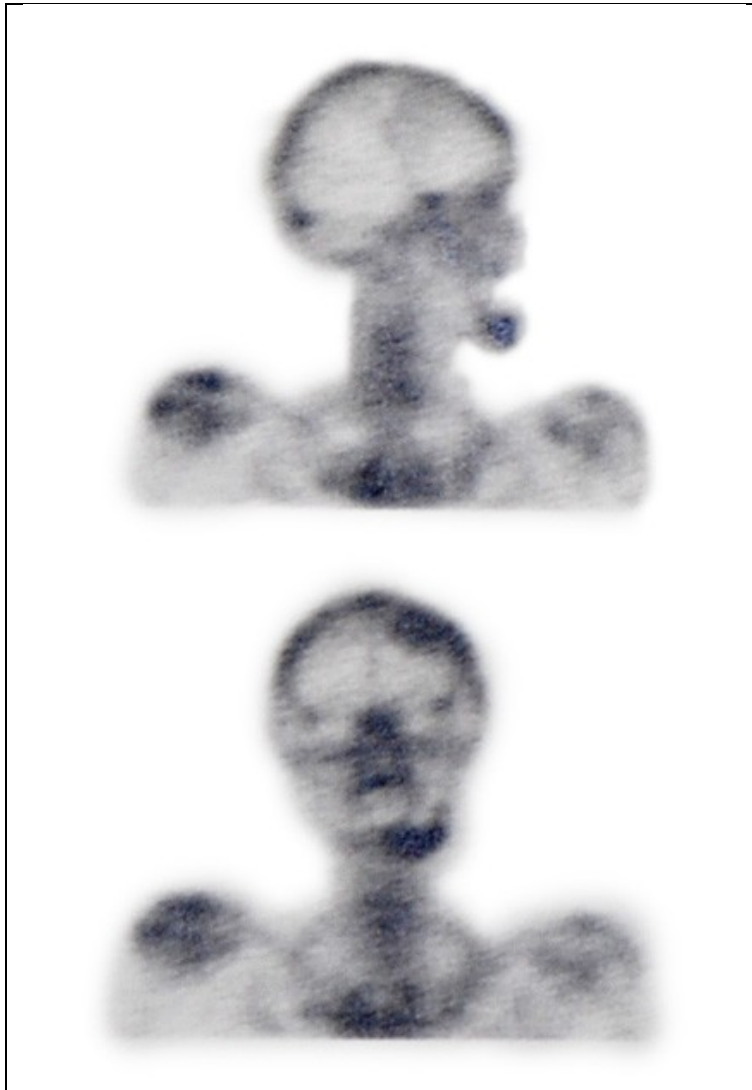
Die Dreiphasen-Szintigraphie kann bei PatientInnen mit symptomatischer oder asymptomatischer Osteonekrose eingesetzt werden. Als Radionuklid kommt Technetium 99m (Tc99m) zur Anwendung. In der ersten Phase, der Kern-Angiogramm, Perfusions- oder Flow-Phase, wird das Radionuklid injiziert; die zweite Phase, die Blutpool- oder Gewebe-Phase, wird fünf Minuten nach der Injektion, und die dritte Phase, die Knochenphase, drei Stunden nach der Injektion aufgenommen. Die Aufnahme des Markers in den Knochen ist von der Aktivität der Osteoblasten und der Gefäßversorgung des Knochens abhängig. Szintigraphische Knochenscans können Veränderungen so bereits 10 bis 14 Tage bevor ein signifikanter Mineralverlust am konventionellen Röntgenfilm gezeigt werden kann darstellen. (Arce et al. 2009)

O’Ryan et al. ermitteln in ihrer Arbeit, dass 85,7% der PatientInnen ihres Kollektivs, bei dem die Szintigraphie zum Einsatz kam (n=35), einen positiven Tracer-Uptake in Arealen mit BRONJ zeigten. Darüber hinaus wurden bei 23 PatientInnen (65,7%) bereits in einem Frühstadium Areale markiert, die daraufhin eine evidente BRONJ entwickelten. Sie führen dieses Ergebnis darauf zurück, dass die Szintigraphie gesteigerte metabolische Aktivität im Knochen anzeigt, dass die anheftenden markierten Disphosphonate eine gesteigerte lokale Osteoblastenaktivität benötigen, und der Knochenumsatz durch die bakteriell ausgelöste Knochenresorption gesteigert ist. (O’Ryan et al. 2009) Anzumerken ist allerdings, dass der Großteil Ihrer PatientInnen Stadium II aufwiesen und folglich auch eine akute Inflammation und somit erhöhte metabolische Aktivität im Gange war. Das zeigt sich auch darin, dass die Stärke des Tracer-Uptakes mit dem Schweregrad des klinischen Befunds korrelierte.

Sogenannte „cold lesions“, also photopenische Foci mit reduziertem Metabolismus können in der Szintigraphie offensichtlich nicht gezeigt werden. Ferner sind Läsionen in avaskulären Regionen wie den palatinalen Tori in der Maxilla kaum sichtbar, da die Szintigraphie im Nasopharynx ohnedies einen milden Tracer-Uptake zeigt. (O’Ryan et al. 2009)



**Abbildung 17** Skelettszintigraphie bei BRONJ und perimandibulärem Abszess im linken Unterkiefer. Hohe Speicheraktivität, deutliche vorzeitige Weichteilextraktion des Tracers sowie in der knöchernen Phase deutliche Tracervermehrung, entsprechend der floriden Entzündung. Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie Graz.



**Abbildung 18**

BRONJ regio 33-36

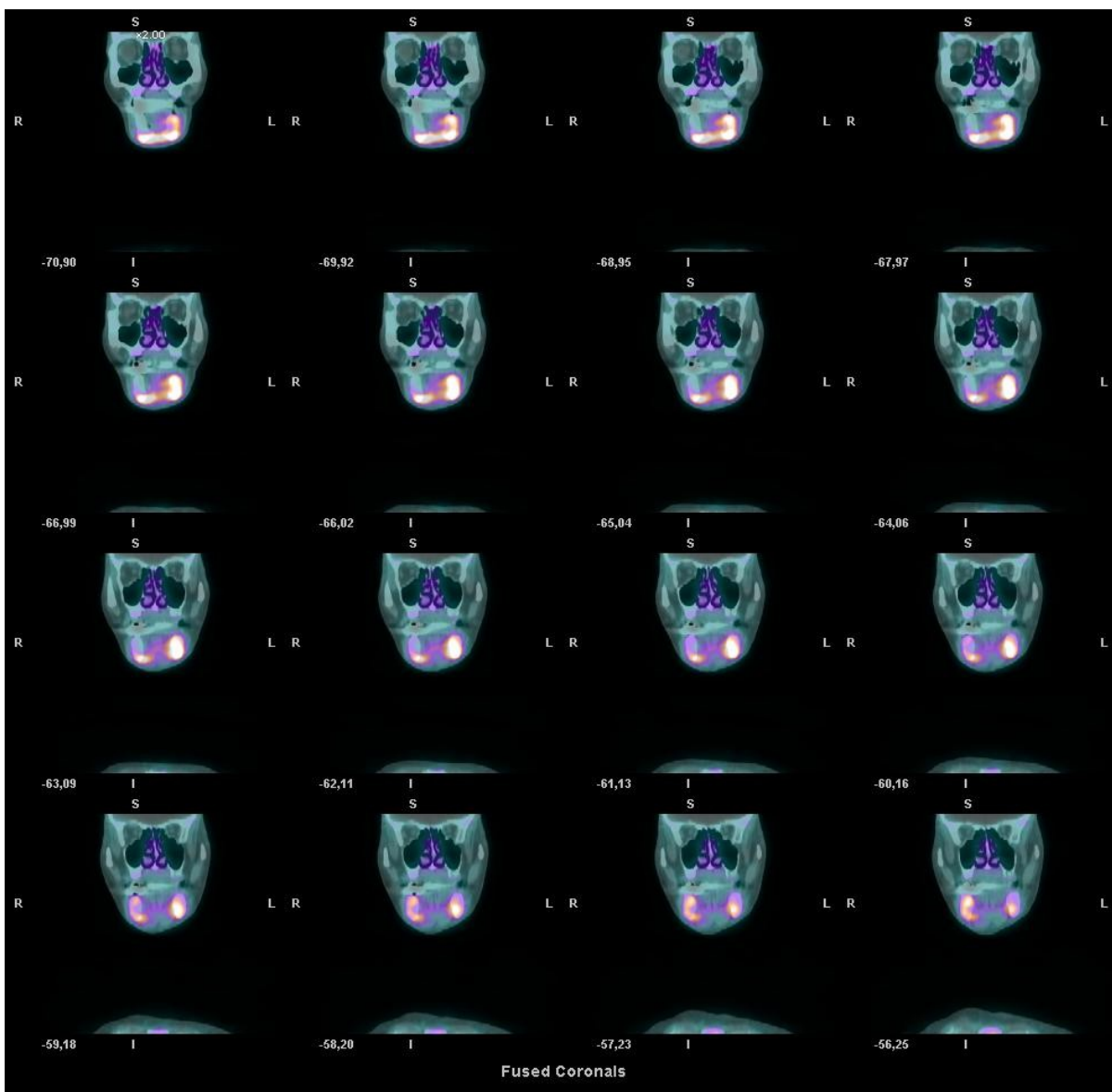
Vermehrter Tracer Uptake im  
linken anterioren Unterkiefer

Mit freundlicher Genehmigung der  
Universitätsklinik für Radiologie  
Graz.

Somit kann subsummiert werden, dass die Szintigraphie einen reaktiv gesteigerten Metabolismus in Form von vermehrter Osteoblastenaktivität oder Inflammation anzeigt, und nicht die Nekrose selbst. Da die graphische Darstellung außerdem nicht präzise ist, und Befunde folglich nur begrenzt zuordenbar sind, ist das Verfahren zur Diagnostik einer BRONJ derzeit nicht klinisch relevant. Einzig das Aufspüren von Frühformen, die durch einen schwach gesteigerten Tracer-Uptake charakterisiert sind, könnte erleichtert werden. (Arce et al. 2009, O’Ryan et al. 2009, Dore et al. 2009, Chiandussi et al. 2006) Wird die Untersuchung mit einer SPECT (Single-Photon-Emission-Computed-Tomography)-Untersuchung gekoppelt, verbessert dies die räumliche Zuordnung der Läsion. (Dore et al. 2009)

## PET-CT

Das PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie) kombiniert die Sensitivität der nuklearmedizinischen Untersuchung mit der dreidimensionalen morphologischen Darstellung der CT. Daher können durch das Verfahren Schnittbilder mit guter Auflösung generiert werden, während bei der Szintigraphie nur zweidimensionale Bilder, ähnlich einer konventionellen Röntgenaufnahme, entstehen.



**Abbildung 19** PET-CT Schichten - BRONJ UK

Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie Graz.

Auch wenn bei dieser Untersuchung wiederum nur die gesteigerte Osteoblastenaktivität und die Inflammation angezeigt werden, so sind diese Befunde zumindest besser räumlich zuordenbar. Dies könnte in der Diagnostik von Frühformen von Bedeutung sein. Darüber hinaus korreliert die Stärke des Tracer-Uptakes wiederum mit dem Stadium der Erkrankung und kann so eine Hilfe in der Planung des therapeutischen Eingriffs darstellen. (Wilde et al. 2009)

## **Histologie**

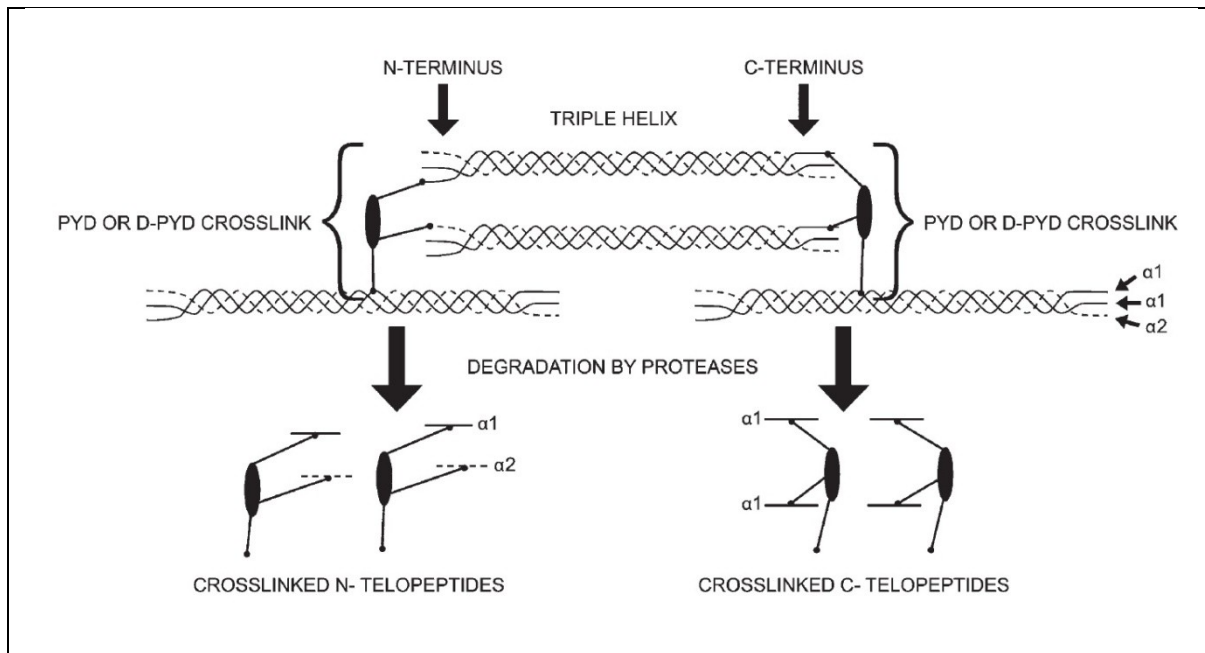
Um ein malignes Geschehen auszuschließen, wird generell eine histologische Aufarbeitung von ohnedies entnommenen Operationspräparaten empfohlen, und so auch der klinische Befund der Osteonekrose bestätigt.

## **Serologische Bestimmung von Markern des Knochenstoffwechsels**

Das Bone Remodeling setzt sich aus zwei Prozessen zusammen: Resorption und Formation. Biochemische Knochenstoffwechselmarker können zur Messung der Knochenumbaurate herangezogen werden. Zu ihnen zählen Enzyme/Proteine, die durch Osteoblasten und Osteoklasten sezerniert werden, Abbauprodukte, die während der Resorption gebildet werden, sowie freigesetzte Vorstufen der Knochenbildung. Die Messung von Knochenstoffwechselmarkern ist nicht bzw. wenig invasiv, wiederholbar und relativ kostengünstig. Sie ermöglicht die Darstellung von Unregelmäßigkeiten des Knochenstoffwechsels wie beschleunigten Knochenumsatz und das Ansprechen auf Therapien bei Knochenstoffwechselerkrankungen zu überwachen. Im Fall der postmenopausalen Osteoporose dienen sie der Identifizierung von Patientinnen mit hohem Knochenumsatz und dem Risiko für zukünftigen Knochenverlust und Knochenfrakturen, der Abschätzung der zu erwartenden Veränderungen der Knochendichte durch die antiresorptive Therapie und der Reduktion des Frakturrisikos, sowie schlussendlich der Überwachung der Patientencompliance. (Baim, Miller 2009)

Typischerweise nachgewiesene Resorptionsmarker sind die Degradationsprodukte CTx (C-terminales Telopeptid des Kollagen Typ 1) und NTx (N-terminales Telopeptid des

Kollagen Typ 1) sowie die Enzyme TRAP (Tartrate Resistant Acid Phosphatase) und Cathepsin K. Als Marker der Knochenaufbaus bestimmt man bALP (bone specific alkaline phosphatase) und Osteocalcin, die die Osteoblastenaktivität anzeigen, und die Propeptide P1NP (Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid) und P1CP (Prokollagen Typ 1 Carboxyterminales Propeptid).



**Abbildung 20** Crosslinks

Struktur des Typ 1 Kollagen, vernetzt durch Desoxypyridinolin (D-PYD) oder Pyridinolin (PYD). Bei der Aufspaltung der Kollagene im Rahmen des Knochenabbaus durch Osteoklasten gelangen die Crosslinks in die Zirkulation und werden über die Niere ausgeschieden (Baim, Miller 2009)

Die Knochenstoffwechsellmarker weisen eine große Variabilität auf. Diese setzt sich aus der analytischen Variabilität der Messmethode und der natürlichen biologischen Variabilität des jeweiligen Markers zusammen.

Die analytische Variabilität entsteht durch die Wahl des Markers, die Probenentnahme, -behandlung und -Lagerung sowie die Wahl der Untersuchungstechnik. Generell zeigen die Marker aus dem Urin eine größere Variabilität als die aus dem Serum, sodass eine Korrektur entsprechend dem Harnkreatinin-Gehalt vorgenommen werden muss.

Standardisierung und Automatisierung können die Variabilität positiv beeinflussen. Automatische Messgeräte sind aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit zu bevorzugen. Der Variabilitätskoeffizient liegt hier bei unter 10%. Die herangezogenen Referenzwerte

sollten laborspezifisch ausgetestet sein (Baim, Miller 2009, Delmas et al. 2000), werden aber zunehmend international standardisiert.

Die biologische Variabilität ist normalerweise höher als die analytische Variabilität. Ihre Ursachen sind einerseits unkontrollierbar, andererseits kontrollierbar. Kontrollierbar sind der Fasten-Zustand, die Calcium-Aufnahme, körperliche Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum, zirkadiane und saisonale Schwankungen und der Menstruationszyklus. Durch Fasten kann die Variabilität von CTx im Serum von  $\pm 35\%$  auf  $\pm 8,8\%$  gesenkt werden. Bevorzugt erfolgt die Blutabnahme für die Bestimmung des CTx daher früh morgens nüchtern, nach nächtlichem Fasten. (Christgau et al. 2000)

Nicht beeinflussbar sind die Variablen Alter, Geschlecht, Status der Menopause, Frakturstatus, Immobilität, Schwangerschaft und Stillzeit. Auch einige Medikamente, unter anderem Glukokortikoide, Antikonvulsiva, Hormone, Anabolika und eben Antiresorptiva wie Bisphosphonate haben Auswirkung. (Baim, Miller 2009)

Mithilfe der Knochendichtemessung ist es erst nach einem bis zwei Jahren nach dem Einleiten einer Bisphosphonat-Therapie möglich signifikante Veränderungen in der Knochendichte nachzuweisen. Mit der Bestimmung der Knochenstoffwechselmarker gelingt es hingegen deutlich rascher, quantitative Veränderungen der Knochenresorption aufzuzeigen. (Baim, Miller 2009, Kunchur et al. 2009) Eine klinisch relevante Reduktion des Resorptionsmarkers CTx im Serum ist nach Wochen bzw. Monaten darstellbar. Bleibt diese Veränderung aus, kann von ungenügender Medikamentenaufnahme oder unzureichender PatientInnencompliance ausgegangen werden.

Für verschiedene Bisphosphonate wurde gezeigt, dass die Veränderungen der Knochenstoffwechselmarker die Langzeit-Veränderungen in der Knochendichte und die Reduktion des Fraktur-Risikos voraussagen können. So korreliert zum Beispiel die Abnahme der Marker nach drei, sechs und zwölf Monaten Therapie mit Alendronat mit der prozentuellen Veränderung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule, Hüfte bzw. im gesamten Körper nach zwei bis vier Jahren. (Baim, Miller 2009, Ravn et al. 2003)

Marx et al. schlugen 2007 vor, den Parameter CTx, dessen Bestimmung allerdings international noch nicht standardisiert ist und großen Schwankungen unterworfen sein

kann, für die Risikostratifizierung der Entwicklung einer Nekrose bei PatientInnen unter Bisphosphonattherapie nach einem chirurgischen Eingriff zu verwenden. Anhand einer Fallserie von 30 PatientInnen mit BRONJ errechneten sie einen Schwellenwert von 150 pg/ml unter dem das Nekroserisiko moderat, bzw. unter 100pg/ml hoch ist. (Marx, Cillo & Ulloa 2007)

Diese Schlussfolgerung wurde in einigen Arbeiten diskutiert und angezweifelt. CTx-Werte < 150 pg/ml sind auch bei Osteoporose-PatientInnen nicht ungewöhnlich. Unbekannt ist, wie viele dieser PatientInnen keine BRONJ entwickeln. So fanden Bagan et al., Lehrer et al., Lee et al. und auch die Horizon-Studie über 7714 PatientInnen keinen Zusammenhang zwischen niedrigem CTx Level und BRONJ. (Black et al. 2007, Bagan et al. 2008, Lehrer et al. 2009, Lehrer et al. 2008, Lee, Suzuki 2010) Kunchur et al. konnten zwar keinen direkten Zusammenhang erkennen, sprechen bei Werten unter 150 pg/ml allerdings von einer Risiko-Zone. (Kunchur et al. 2009) Atalay et al. finden in ihrer Fallserie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen CTx-Level und mukosaler Heilung, vermerken jedoch die subjektive Wahrnehmung, dass die Wundheilung in Bezug auf Schwellung und Schmerzen bei PatientInnen mit höheren CTx-Werten besser war. (Atalay et al. 2011)

Bestätigt wird die Risikoeinteilung durch Kwon et al. die einen Zusammenhang zwischen CTx und BRONJ-Staging beschreiben und Lazarovici et al. die bei Werten >150 pg/ml ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer BRONJ ermitteln. (Kwon et al. 2011, Kwon et al. 2009, Lazarovici et al. 2010) Doch obwohl die Arbeit von Lazarovici et al. epidemiologisch hoch bewertet wird, sieht die ExpertInnenkommission der S3-Leitlinie der DGMKG anhand der unerklärbar hohen Prävalenz der BRONJ die Qualität der Studie kompromittiert und konkludiert, dass es für die CTx-Bestimmung zur BRONJ-Risikoevaluation keine belastbare Evidenz vorliegt. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012)

Veränderte Spiegel bei PatientInnen mit BRONJ werden außerdem für Osteocalcin (Kwon et al. 2011), bALP (Lazarovici et al. 2010) und Parathormon (Ardine et al. 2006), das über den Serum-Kalziumgehalt reguliert wird, beschrieben. Folglich wird die Verwendung dieser Parameter zur Einschätzung des BRONJ-Risikos in diesen Arbeiten empfohlen. Die Tauglichkeit ist allerdings durch die Abhängigkeit von weiteren Faktoren wie z.B.

Glucosestoffwechsel, Vitamin D - Spiegel, Kalziumzufuhr und Niereninsuffizienz eingeschränkt.

## Ätiologie der Bisphosphonatnekrose

### Prävalenz

Als Robert E. Marx 2003 von der „wachsenden Epidemie“ der Bisphosphonat-Nekrosen berichtete, erschien kurz darauf das vorsichtige Abstreiten eines möglichen Zusammenhangs durch Tarassoff und Csermak von Novartis in einem Brief an den Herausgeber des Journals. (Tarassoff, Csermak 2003)

Ein Problem war zu dieser Zeit sicherlich, dass in den Studien zur Zulassung der BP-Präparate das Auftreten dentaler bzw. oraler Nebenwirkungen oder Auffälligkeiten keine Rolle spielte.

Die tatsächliche Prävalenz der BRONJ ist bis heute noch nicht bekannt. Zwar steigt die Anzahl der publizierten Fälle stetig (Schubert et al. 2011, Almasan et al. 2011, Bonacina et al. 2011, Bonacina et al. 2011), die Schätzungen zur tatsächlichen Prävalenz differieren aber. Sicher ist, dass sie bei PatientInnen, die das Bisphosphonat intravenös erhalten, höher ist als in der Gruppe der PatientInnen mit oraler Bisphosphonatapplikation. Die Angaben bei intravenöser Verabreichung liegen zwischen 1% (Mavrokokki et al. 2007, Hoff et al. 2008) und 21% (Walter et al. 2010).

Bei oraler Applikation ist das Auftreten der BRONJ deutlich seltener und wurde lange Zeit nicht als relevante Nebenwirkung gesehen bzw. auch bestritten. (Rizzoli et al. 2008, Pazianas, Blumentals & Miller 2008, Pazianas et al. 2007)

In großen randomisierten Studien mit zigtausenden PatientInnen über Bisphosphonate, die in den USA zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden, kam es zu keinem einzigen Bericht einer Bisphosphonat-Nekrose. (17000 PatientInnen mit Alendronat, 44000 PatientInnenjahre Risedronat, 12000 PatientInnen Ibandronat) Allerdings wurde bei keiner dieser Studien explizit auf eine mögliche orale Symptomatik eingegangen. (Pendrys, Silverman 2008)

Trotzdem gibt es auch Berichte über Nekrosen bei OsteoporosepatientInnen. (Piesold, Al-Nawas & Grötz 2006, Marx, Cillo & Ulloa 2007, Rizzoli et al. 2008, Abu-Id et al. 2006, Yarom et al. 2007, Hess et al. 2008, King, Umland 2008, Hong et al. 2010, Favia, Pilolli & Maiorano 2009, Manfredi et al. 2011)

Mavrokokki et al. ermittelten in Australien bei einer Umfrage unter den Mitgliedern der „Australian and New Zealand Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (ANZAOMS)“ eine Prävalenz von 0,01% - 0,04%. Das Gesamtkollektiv errechneten sie aus der Zahl der Gesamtverschreibungen von Bisphosphonaten über die zuständige Bundesbehörde (Medicare Australia of the Commonwealth of Australia), wobei sie von einer 75%igen Compliance ausgingen. (Mavrokokki et al. 2007)

Lo et al. ermittelten in ihrem Studienkollektiv, eine Prävalenz von 0,01%. Dieses Kollektiv setzte sich aus PatientInnen zusammen, die über orale Symptome wie Kiefernekrose, freiliegenden Knochen, gingivale Läsionen oder parodontale Erkrankung, oder über Beschwerden bzw. Komplikationen nach zahnärztlichen Eingriffen, berichteten. (Lo et al. 2010)

Deutlich niedriger ist die Prävalenz bei OsteoporosepatientInnen in Deutschland, die im Zentralregister der Charité in Berlin verzeichnet ist. Bei 780000 PatientInnen, die in Deutschland ein Bisphosphonat zur Behandlung der Osteoporose erhalten, finden sich hier nur drei Fälle, was einer Prävalenz von 0,00038% entspricht. Somit konkludieren Felsenberg et al., dass OsteoporosepatientInnen kein nennenswertes Risiko haben, eine BRONJ zu entwickeln. (Felsenberg et al. 2006)

Einige wichtige Gründe für das Fehlen definitiver Daten sind:

- Da Bisphosphonate bei vielen unterschiedlichen Erkrankungen zum Einsatz kommen, ist die Gruppe der PatientInnen mit BRONJ sehr heterogen. Sie wird durch Ärzte bzw. Ärztinnen betreut, die vielen verschiedenen medizinischen Fachrichtungen angehören, wobei die standardmäßige zahnärztliche-oralchirurgische Betreuung dieser PatientInnen noch nicht implementiert ist.

- Zahlreiche Risikofaktoren wie Art und Potenz der verabreichten Präparats, Applikationsform, sowie lokale und systemische Faktoren spielen bei der Entstehung bzw. beim Verlauf der Erkrankung eine große Rolle.
- Viele PatientInnen sind über einen langen Zeitraum hinweg asymptomatisch, oder sehen eine vorhandene orale Symptomatik nicht in Bezug auf die Bisphosphonattherapie. Daher ist es möglich, dass die Erkrankung nicht oder spät diagnostiziert wird.

## **Pathogenese**

Die Diagnose der Bisphosphonatnekrose definiert sich aus den klinischen Symptomen in Kombination von anamnestischen Gegebenheiten. Die zugrundeliegende Ätiologie ist unklar. Zur möglichen Pathogenese gibt es jedoch einige Theorien. (Allen, Burr 2009)

Von Bedeutung ist eventuell die einzigartige Situation der Kiefer, in denen es auch ohne Epitheldefekte über eine dentogene Infektion, wie marginale oder periapikale Parodontitis mit einer hohen Inzidenz zu Keimkolonisierungen kommen kann. Auch geringe Verletzungen der im Vergleich gesehen dünnen Schleimhautbedeckung, z.B. wie Prothesendruckstellen, reichen oft aus um den Kieferknochen einer Kontamination mit Keimen auszusetzen.

Trotzdem werden beim Gesunden Weichteil-Knochenwunden dank der normalerweise guten Abwehrlage durch den Speichel und der hohen Regenerationsfähigkeit der Gewebe üblicherweise der Sekundärheilung überlassen. Bei einem abwehr- und reaktionsgeschwächten Knochen kann dies allerdings in einer fortschreitenden Entzündung resultieren. (Piesold, Al-Nawas & Grötz 2006, Grötz, Diel 2005)

## **Unterdrücktes Bone Remodeling**

Die häufigste Theorie ist die BRONJ als Folge der Unterdrückung des Bone Remodelings. Bisphosphonate hemmen vor allem die Osteoklasten und somit die Knochenresorption, den Startpunkt des Bone Remodelings.

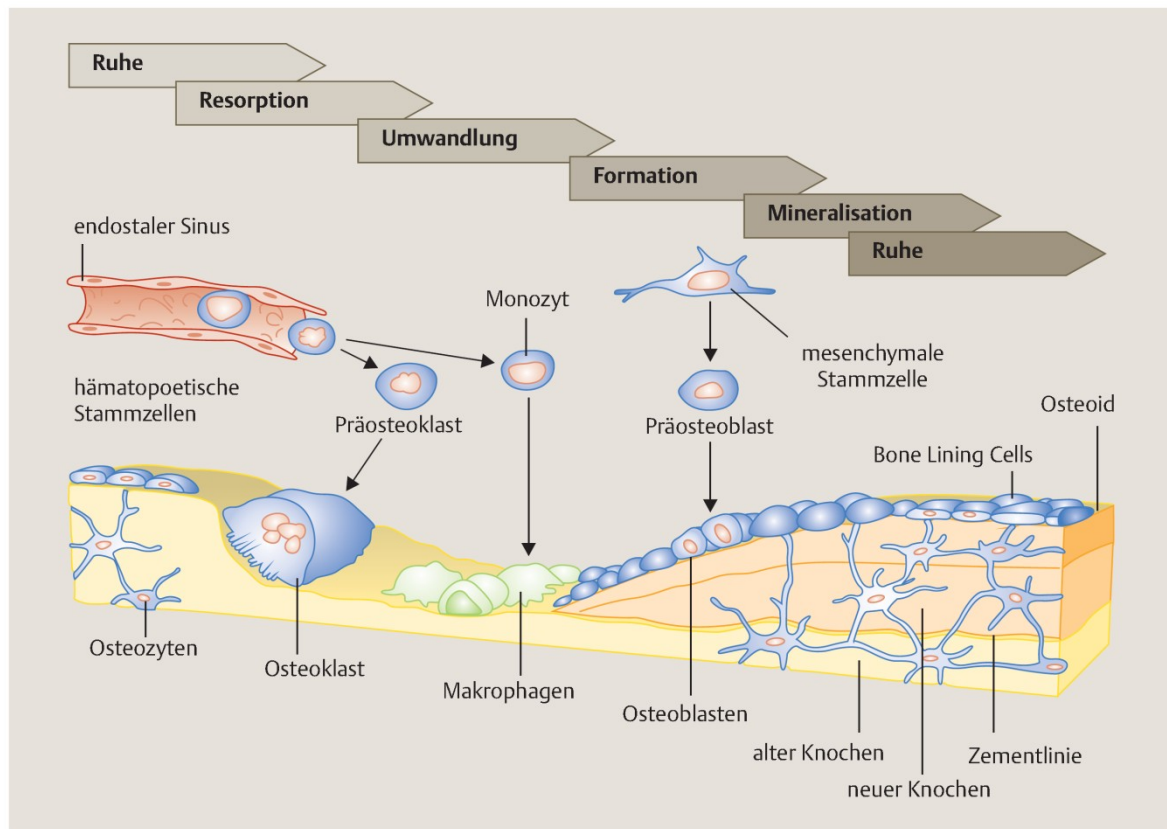


Abbildung 21 Bone Remodeling (Fröhlich 2011, p.68)

Über den Ausfall von Wachstumsfaktoren, die von den Osteoklasten freigesetzt werden und die zur Aktivierung und Reifung von Präosteoblasten zu Osteoblasten notwendig sind, kommt es ebenfalls zur Hemmung der Osteoblasten und somit zur Verlangsamung der gesamten Knochenregeneration. (Piesold, Al-Nawas & Grötz 2006)

Die Theorie des beeinträchtigten Bone Remodelings erklärt evtl. auch die Lokalisation der Kiefer, weil beim Menschen die intrakortikale Knochenumbaurate im Kiefer 10- bis 20mal höher als in der Kortikalis des Beckenkamms ist. (Garetto et al. 1995, Han et al. 1997)

Auch die höhere Prävalenz an Nekrosen bei PatientInnen mit maligner Grunderkrankung kann so erklärt werden. Bei dieser Indikation werden Bisphosphonate eingesetzt die eine hohe Potenz und Bindungsaffinität haben (Zoledronat, Pamidronat), was das Ausmaß der Unterdrückung des Bone Remodelings beeinflusst. Zusätzlich erfolgt die Applikation in höheren Dosen und in kürzeren Abständen, was auch zu einer höheren Rate an Nekrosen führt.

Der RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B-Ligand) -Antikörper Denusomab, der die Umbaurate ebenfalls sehr stark senkt (Lipton et al. 2007), wurde auch bereits mit dem Auftreten von Kiefernekrosen in Verbindung gebracht.

Auch genetische Defekte, die die Osteoklasten-Aktivität beeinflussen, wie die autosomal-dominante Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit, die Albers-Schönberg-Krankheit) oder die autosomal-rezessive Pyknodysostose, zeigen Symptome, die denen der BRONJ ähneln. (Waguespack et al. 2007, Dimitrakopoulos, Magopoulos & Katopodi 2007)

Ein wichtiger Punkt dieser Theorie ist auch, dass die Geflechtknochenbildung im Rahmen der normalen Frakturheilung, die der Heilung der Alveole nach der Extaktion entspricht, nicht durch Bisphosphonate beeinflusst wird. Der Umbau in lamellären Knochen ist jedoch sehr wohl verzögert, was in Tierversuchsstudien gezeigt wurde. (Peter et al. 1996, Li et al. 2001, Allen et al. 2011) Somit könnte der nicht zeitgerecht umgebaute Geflechtknochen den Ausgangspunkt für die spätere Nekrose bilden. Unklar sind jedoch welche Mechanismen das Entstehen dieser Nekrose auslösen. (Allen, Burr 2009)

Eine weitere Folge des unterdrückten Knochenumsatzes sind leere Osteozytenhöhlen, die nach dem Tod der Osteozyten nicht umgebaut werden. So entstehen Regionen mit unbelebter Knochenmatrix. Der Umstand, dass Bisphosphonate die Apoptose von Osteozyten verhindern, scheint dosisabhängig zu sein. Höhere Dosen an Bisphosphonaten führen zum Tod der Osteozyten. (Idris et al. 2008)

Osteozyten sind für die Knochenphysiologie von großer Bedeutung. Sie bilden ein komplexes Netzwerk der Kommunikation in der mineralisierten Matrix und induzieren u.a. Resorptionsreize bei Mikrofrakturen oder Läsionen. Ob und wie der Verlust an ortständigen Osteozyten zur Entstehung der Nekrose beiträgt ist nicht bekannt. (Piesold, Al-Nawas & Grötz 2006, Allen, Burr 2009, Bonewald 2007)

### **Hemmung der Angiogenese**

Bisphosphonate hemmen die Tumor-assoziierte Neoangiogenese, ein Effekt, der in Studien vor allem in vitro gezeigt wurde. (Guise 2008, Lipton 2008, Wood et al. 2002, Fournier et al. 2002)

Wehrhan et al. zeigten, dass es in mukoperiostalen Gewebeproben von PatientInnen unter BP-Therapie (Zoledronat) immunhistochemisch einen signifikant geringeren Anteil an CD105 markierten Kapillaren gab, als in Vergleichsproben ohne abgelaufene BP-Therapie oder akute Entzündung. Durch CD105 werden neu geschaffene Kapillaren markiert. Folglich kam es durch die BP-Therapie zu einer Reduktion der Neoangiogenese, wobei die Gesamt-Vaskularisierung der Gewebe aber nicht beeinträchtigt war. (Wehrhan et al. 2011)

Einen Hinweis auf die mögliche Bedeutung dieses Aspektes liefert die Tatsache, dass die Angiogenesehemmer Bevacizumab und Sunitinib auch zu Nekrosen führen können, deren Klinik den Symptomen der Bisphosphonatnekrose ähnlich ist. (Disel et al. 2012, Estilo et al. 2008, Greuter et al. 2008, Koch et al. 2011)

Die verminderte Angiogenese kann auch Folge des verminderten Bone Remodelings sein. Das ernährende Blutgefäß spielt eine zentrale Rolle im physiologischen Knochenumbau. Reduzierter Knochenumbau kann dazu führen, dass weniger versorgender Blutfluss gebraucht wird, was eine Veränderung der vaskulären Gegebenheiten bewirken kann. (Delp et al. 2000, Lurie, Matteson 1976) Die dann kleineren Gefäße wären auch weniger in der Lage, das Ausmaß der benötigten Blutversorgung im Falle einer Extraktion oder Infektion aufzubringen. (Lurie, Matteson 1976)

### **Die Rolle der Infektion**

Ob die Infektion, die vor allem mit *Actinomyces israelii* beschrieben ist, primär mit der Entstehung der BRONJ zusammenhängt oder sekundär geschieht ist nicht belegt. (Hansen et al. 2007, Lazarovici et al. 2009)

Ein möglicher Mechanismus über den die bakterielle Infektion zur BRONJ beitragen kann, ist über die direkte Knochenresorption, die von den Osteoklasten unabhängig ist. Bakterien können über die Freisetzung von Säuren und Proteasen Knochen resorbieren. (Sedghizadeh et al. 2008, Nair et al. 1996) Dabei kommt es allerdings nicht zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren die die Osteoblasten zur Apposition von neuem Knochen anregen. Ob dies dann allerdings zur Entstehung der Nekrose beiträgt ist nicht geklärt. (Allen, Burr 2009)

## Risikofaktoren

Insgesamt treten Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen häufiger bei Frauen und bei fortgeschrittenem Alter auf. (Hoff et al. 2008, Otto et al. 2012, Bamias et al. 2005, Abu-Id et al. 2008, Suleman, Meer & Lurie 2007)

Das scheint jedoch vor allem daran zu liegen, dass die Indikationen für eine Bisphosphonattherapie aus Krankheiten gestellt werden, die vorwiegend bei fortgeschrittenem Alter auftreten (maligne Erkrankungen, Osteoporose), und dass diese zum Teil vor allem Frauen betreffen (Brustkrebs, Osteoporose). (Hoff et al. 2008, Otto et al. 2012)

Betrachtet man zum Beispiel die Subgruppe der PatientInnen mit Multiplem Myelom, ergibt sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern. (Otto et al. 2012, Badros et al. 2006, Zervas et al. 2006, Dimopoulos et al. 2009)

Ebenfalls zu bedenken ist die Tatsache, dass das Alter signifikant mit der Häufigkeit von Prothesen korreliert. (Kyrgidis et al. 2008) Vahtsevanos et al. zeigten, dass das Tragen von Prothesen bei intravenöser BP-Therapie zu einem zumindest zweifach höherem Risiko, bei Zolendronat-Therapie zu einem fünffach höheren Risiko zur Entwicklung einer BRONJ führt. (Vahtsevanos et al. 2009) Darüber hinaus scheint die Behandlung bzw. die Rückbildung von Läsionen, vor allem im Unterkiefer-Prämolaren und Eckzahnbereich, bei ProthesenträgerInnen deutlich schwieriger zu sein. (Hasegawa et al. 2012)

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung der BRONJ ist die über die Zeit **akkumulierte Dosis** an Bisphosphonaten und die individuelle Potenz des jeweiligen Präparats.

Bamias et al. zeigten, dass die Inzidenz der BRONJ bei PatientInnen mit maligner Grunderkrankung (Brustkarzinom, Prostatakarzinom, Multiples Myelom, u.a.) mit der Therapiedauer steigt. Sie war 1,5% bei PatientInnen die 4 bis 12 Monate Bisphosphonate erhielten und 7,7% bei PatientInnen mit einer Therapiedauer von 37 bis 48 Monaten. Das kumulative Risiko stieg von 1% nach zwölfmonatiger Therapie auf 11%. nach vier Jahren.

Beim Vergleich der mittleren **Expositionszeit** ergab sich ein signifikanter Unterschied bei 39,3 (11-86) Monaten für PatientInnen mit BRONJ gegenüber 19 (4-87,7) Monaten für PatientInnen ohne BRONJ (P=0,001).

Bei der Anwendung eines Standardregimes (Zoledronat 4mg alle 4-6 Wochen, Pamidronat 90mg alle 4-5 Wochen, Ibandronat 4mg alle 4-6 Wochen) gab es außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Infusionen und dem Auftreten einer BRONJ. Die mittlere Anzahl an Infusionen bei PatientInnen mit Nekrosen war 35 (13-68), während sie bei PatientInnen ohne BRONJ nur 15 (6-74) war (P= 0,0001). (Bamias et al. 2005)

Auch Vahtsevanos et al. fanden eine Korrelation zur Anzahl der verabreichten Dosen, wobei dieser Effekt nur für Zoledronat, nicht für Pamidronat und Ibandronat gezeigt werden konnte. Mit jeder Dosis Zoledronat verdoppelt sich das Risiko für eine BRONJ, unabhängig von der verabreichten Gesamtdosis. (Vahtsevanos et al. 2009) Und Thumbigere-Math et al. ermittelten unlängst bei der retrospektiven Analyse von 576 PatientInnen mit maligner Grunderkrankung einen signifikanten Risikoquotienten von 1,07 in Bezug auf die Anzahl der Infusionen mit Zoledronat. (Thumbigere-Math et al. 2012)

Assoziiert man die das verwendete **Präparat** mit der Gefahr des Auftretens einer BRONJ, so zeigt sich, dass es hier deutliche Unterschiede gibt. So ist diese Gefahr bei der Anwendung von Zoledronat höher als bei der Anwendung von Pamidronat oder von Pamidronat gefolgt von Zoledronat. (Bamias et al. 2005, Vahtsevanos et al. 2009, Durie, Katz & Crowley 2005)

Zervas et al. ermittelten ein 9,5fach höheres Risiko bei Zoledronat-Anwendung als bei Pamidronat-Anwendung und ein 4,5fach höheres Risiko gegenüber der Anwendung von Pamidronat gefolgt von Zoledronat. (Zervas et al. 2006)

Bei der Anwendung von Zoledronat tritt die BRONJ früher auf als bei der Anwendung von Pamidronat, und noch später bei Alendronat oder Risedronat. (Mavrokokki et al. 2007, Lazarovici et al. 2009, Zervas et al. 2006, Durie, Katz & Crowley 2005, Hoff et al. 2006, Marx et al. 2005)

Insgesamt kommt es nach intravenöser **Applikationsform** häufiger zu Nekrosen als bei oraler Verabreichung des Bisphosphonats. Das bedeutet, dass vor allem PatientInnen mit malignen Erkrankungen betroffen sind, auch wenn die Osteoporose mit fast 99% die häufigste Indikation zum Einsatz von Bisphosphonaten ist. Somit stellt die bestehende **Grunderkrankung** ebenfalls einen Risikofaktor dar. (Grötz, Diel 2005, Otto et al. 2012, Abu-Id et al. 2008)

Weitere Risikofaktoren sind **zahnärztliche Eingriffe** wie Extraktion oder Wurzelspitzenresektion, Implantation oder parodontale Eingriffe die eine Verletzung des Alveolarknochens einschließen. Bei iv. Applikation führt ein dentoalveolärer chirurgischer Eingriff zu einem 7-mal höheren Risiko der BRONJ. (Badros et al. 2006, Hoff et al. 2006)

Als häufigster Eingriff wird hierbei die Extraktion angeführt.

In der Arbeit von Vahtsevanos et al. führen Extaktionen zu einem zumindest 18fach, Hoff berichte 2008 von einem zumindest zehnfach erhöhten BRONJ-Risiko. (Hoff et al. 2008, Vahtsevanos et al. 2009, Ficarra et al. 2005, Saad et al. 2012)

Die normale Antwort des Alveolarknochens auf das Trauma in Form von Knochenumbau durch Osteoklasten-geführte Resorption und anschließende Osteoid-Neubildung durch Osteoblasten ist nicht länger möglich. Das Ergebnis ist eine Nekrose. Folglich ist auch die darüber liegende Mukosa von der Blutversorgung durch den darunter liegenden Knochen abgeschnitten und bricht zusammen. Dies führt zur Exposition des nekrotischen Knochens.

Zwei Studien haben gezeigt, dass durch die Implementierung routinemäßiger zahnärztlicher präventiver Maßnahmen die Rate an BRONJ sinkt. (Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009)

Zahnärztliche Eingriffe sind häufig prädisponierend, stellen aber keine Grundbedingung zur Entwicklung einer BRONJ dar. In vielen Fällen lassen sich keine chirurgischen Eingriffe oder vorhergegangenen Traumata der Mundschleimhaut anamnestisch nachweisen, so dass von einem spontanen Auftreten gesprochen wird. (Marx 2003, Ruggiero et al. 2004, Abu-Id et al. 2006, Ficarra et al. 2005, Migliorati 2003)

Allerdings können hier Lücken in der Anamneseerhebung nicht ausgeschlossen werden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Untersuchung von Versicherungsdaten in den Vereinigten Staaten durch Zavras und Zhu, bei der sich herausstellte, dass PatientInnen, die intravenös Bisphosphonate erhalten, 4,24-mal öfter Bedarf für oralchirurgische Eingriffe haben, als PatientInnen ohne Bisphosphonattherapie. (Zavras, Zhu 2006)

In Arealen, die ohnehin bereits durch Hypozellularität und hohe Knochendichte (z.B. Tori) gekennzeichnet sind, könnte die Erhöhung der Knochendichte zur Entstehung einer klinisch manifesten Nekrose ausreichen, ohne dass ein zusätzliches Trauma ursächlich beteiligt ist (spontan auftretende Nekrosen). (Marx 2006, p. 81)

Somit ist als weiterer Risikofaktor die **Anatomie** anzuführen. Läsionen treten deutlich häufiger in der Mandibula (va. linea mylohyoidea, linguale Tori) als in der Maxilla (va. palatinale Tori) auf. (Suleman, Meer & Lurie 2007, Saad et al. 2012) Otto et al. identifizierten als Prädilektionsstellen außerdem die Regionen der Molaren und Prämolaren. (Otto et al. 2012)

Das ausschließliche Auftreten der BRONJ in den Kiefern könnte laut Grötz und Diel durch mehrere Umstände bedingt sein. Hierzu zählen:

- Da die Kiefer und die Schädelkalotte im Gegensatz zum restlichen Skelett durch desmale Ossifikation aus Bindegewebe entstehen, entwickeln sich die Osteoblasten hier aus undifferenzierten Mesenchymzellen.
- Die Kieferknochen sind nur mit einer dünnen Schleimhaut bedeckt. So können schon geringfügige Verletzungen zu einer Keimkontamination des Knochens führen.
- Auch ohne Verletzung ist eine Kontamination des Knochens über dentogene oder parodontale Infektionen möglich.
- Nur in den Kiefern werden knöcherne Verletzungen oft der Sekundärheilung überlassen. Bei Abwehrschwäche und herabgesetztem Bone Remodeling können Infektionen so rasch fortschreiten.

(Grötz, Diel 2005)

Als Risikofaktor gelten folglich auch **begleitende orale Erkrankungen**, wie zum Beispiel parodontale und apikale Abszesse, die häufig beschrieben sind und auch zu einem siebenfach höheren Risiko führen. (Hoff et al. 2008, Saad et al. 2012)

Wessel et al. konkludierten in Ihrer Arbeit, dass Rauchen ein Risikofaktor zur Entstehung der BRONJ ist. Den Grund hierfür sehen sie in der verzögerten Wundheilung der Weichgewebe durch die Karzinogene des Rauchens und in der vasokonstriktiven Wirkung des Nikotins im Kieferknochen. (Wessel, Dodson & Zavras 2008) Auch Thumbigere-Math et al. sahen einen signifikanten Zusammenhang und ermittelten einen Risikoquotienten von 3,44. (Thumbigere-Math et al. 2012) Darüber hinaus berechneten sie anhand ihrer retrospektiven Untersuchung über ein Kollektiv von immerhin 576 PatientInnen ein erhöhtes BRONJ – Risiko bei Diabetes (hazard ratio (HR)= 3,40) und Hypothyreose (HR=3,59).

Auch **begleitende medikamentöse Therapien** (z.B. systemische Chemo- und/oder Immuntherapie, Kortison-Langzeittherapie) scheinen Einfluss auf die Entstehung einer Nekrose zu zeigen, die somit vermutlich ein multifaktorielles Geschehen darstellt. (Grötz, Diel 2005) Dabei wird vor allem eine Assoziation mit der Therapie mit Kortison oder Angiogenesehemmern diskutiert, während der Zusammenhang mit Chemotherapie, Diabetes oder Anämie weniger belegt ist. (Badros et al. 2006, Zervas et al. 2006, Saad et al. 2012) Die Anwendung von Angiogenesehemmern könnte zu einer Reduktion der gefäßabhängigen Reparaturvorgänge führen und so zur Entstehung der Nekrose beitragen.

Andere Studien finden wiederum keinen Zusammenhang zwischen Medikamenten mit anti-angiogenetischen Eigenschaften wie z.B. Thalidomid und dem Auftreten von Kiefernekrosen. (Bamias et al. 2005, Boonyapakorn et al. 2008, Guarneri et al. 2010) und auch die begleitende Therapie mit Kortikosteroiden wurde mehrmals als Risikofaktor exkludiert. (Estilo et al. 2008, Boonyapakorn et al. 2008)

In der Untersuchung von Saad et al. zeigte sich außerdem, dass im Allgemeinen systemische Risikofaktoren im Vergleich zu lokalen oralen Faktoren weniger stark mit der BRONJ assoziiert sind. (Saad et al. 2012)

Schließlich ergeben sich zwei PatientInnengruppen mit unterschiedlichem Risikoprofil:

Eine Hochrisikogruppe mit PatientInnen mit intravenöser BP-Therapie und zusätzlichen Risikofaktoren wie Chemo-, oder Kortikoidtherapie (hauptsächlich Patienten mit malignen Grunderkrankungen).

Eine Niedrigrisikogruppe mit PatientInnen mit oraler BP-Therapie ohne Chemo- oder Kortikoidtherapie (hauptsächlich PatientInnen mit nicht kortikoidinduzierter Osteoporose). (Abu-Id et al. 2006)

In der S3 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wird zusätzlich eine Gruppe mit mäßigem Risikoprofil definiert, die aufgrund einer nicht malignen Grunderkrankung (Therapie-induzierte Osteoporose) eine intravenöse BP-Therapie (z.B. adjuvant Zoledronat 2xjährlich bei der Therapie mit einem Aromatase Inhibitor) erhält. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012)

Bisphosphonat-medikation	Präparat	Höheres Risiko bei Zolendronat im Vergleich zu Pamdronat
	Applikationsform	bei intravenöser Verabreichung kommt es häufiger zu Nekrosen als bei oraler Gabe
	Dosis	das Risiko steigt mit der über die Zeit akkumulierte Dosis
	Dauer	mit zunehmender Therapiedauer steigt das Risiko für eine BRONJ
	Anzahl der Infusionen	korreliert positiv mit dem BRONJ-Risiko (Bamias et al. 2005, Vahtsevanos et al. 2009, Thumbigere-Math et al. 2012)
Lokale Faktoren	Oralchirurgische Eingriffe	führen zu einem siebenfach erhöhten Risiko
	Anatomische Faktoren	Exostosen, Tori, Bereiche mit dünner Schleimhaut besonders gefährdet häufigeres Auftreten im Unterkiefer (Suleman, Meer & Lurie 2007, Saad et al. 2012) bzw. in der Prämolarenregion (Otto et al. 2012)
	begleitende orale Erkrankungen (z.B. parodontale und apikale Entzündungen)	Risiko bis zu siebenfach erhöht
	Tragen von Prothesen	führt zu einem zumindest zweifach erhöhten Risiko (Vahtsevanos et al. 2009)
	Routinemäßige zahnärztliche präventive Maßnahmen	senken die BRONJ Rate (Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009)
Demografische und systemische Faktoren	Alter	das Risiko steigt mit zunehmendem Alter
	Geschlecht	insgesamt häufiger bei Frauen (Otto et al. 2012, Abu-Id et al. 2008, Suleman, Meer & Lurie 2007) oder kein Unterschied (Bamias et al. 2005)[v.a. bei multiplem Myelom (Otto et al. 2012, Badros et al. 2006, Zervas et al. 2006, Dimopoulos et al. 2009)]
	Grunderkrankung	häufiger bei malignen Grunderkrankungen als bei Osteoporose (Grötz, Diel 2005, Otto et al. 2012, Abu-Id et al. 2008), keine Unterschied zwischen Art der malignen Erkrankung (Bamias et al. 2005, Wessel, Dodson & Zavras 2008)
	medikamentöse Therapien	evtl. erhöhtes Risiko bei Anwendung von Angiogenesehemmern (Badros et al. 2006, Zervas et al. 2006, Saad et al. 2012), andererseits für Thaliodomid (Bamias et al. 2005, Boonyapakorn et al. 2008) und Steroide (Estilo et al. 2008, Boonyapakorn et al. 2008) kein Zusammenhang gefunden
	Rauchen	gesteigertes Risiko (Thumbigere-Math et al. 2012, Wessel, Dodson & Zavras 2008)

**Tabelle 2** Übersicht Risikofaktoren für die Entwicklung einer BRONJ

## Differentialdiagnose - avaskuläre Osteonekrose der Kiefer

### Strahlung

Die Kiefernekrose nach der Therapie mit ionisierender Strahlung wurde erstmals 1922 von C. Regaud, und wenig später vom amerikanischen Pathologen James Ewing beschrieben. (Lyons, Ghazali 2008, Stephanson, Cohen 1956)

Klare Angaben zur Inzidenz fehlen, da unterschiedliche Definitionen existieren und es nur wenige Daten aus prospektiven Studien gibt. (Lyons, Ghazali 2008)

Autoren	Definition
Beumer et al. (Beumer, Silverman & Benak 1972)	Wenn Knochen im Bestrahlungsfeld für mindestens zwei Monate exponiert war, bei fehlendem lokalen neoplastischen Geschehens
Marx (Marx 1983)	Ein Areal exponierten Knochens größer als 1cm im Bestrahlungsfeld, das in 6 Monaten keine Heilungstendenz gezeigt hat.
Hutchinson	Ein Areal exponierten Knochens (Mandibula), das seit mehr als 2 Monaten in einem vormals bestrahlten Feld besteht, bei Fehlen eines Tumorrezidivs.
Epstein et al. (Epstein et al. 1992)	Ulzeration der Mukosa mit Freilegung von nekrotischem Knochen.
Harris (Harris 1992)	Bestrahlter Knochen wird devital und liegt durch die bedeckende Mukosa oder Haut frei; er besteht seit 3 Monaten ohne Heilung bei fehlendem Tumorrezidiv.

**Tabelle 3** Definitionen für die ORN (Lyons, Ghazali 2008)

Risikofaktoren sind Größe und Lokalisation des Tumors, Resektion oder Verletzung des Kiefers, Zahnextraktionen, Infektion, Immundefizit und Malnutrition. Häufig haben Betroffene Alkohol- oder Tabakabusus in der Anamnese und schlechte orale Hygiene. Die häufigste Lokalisation ist der Unterkiefer. (Lyons, Ghazali 2008)

### Pathophysiologie der ORN

Lange fand die Bestrahlung – Verletzung – Infektion - Theorie von Meyer breite Zustimmung. Er postulierte, dass es durch eine Verletzung zu einer Eintrittspforte für die orale mikrobiologische Flora in den darunterliegenden bestrahlten Knochen kommt. Die Osteoradionekrose entsteht folglich als sekundäre Infektion. (Meyer 1970)

Die Theorie bildete die Grundlage für den kombinierten Einsatz von Antibiotika und Chirurgie zur Therapie der ORN. (Lyons, Ghazali 2008)

R. E. Marx brachte die sogenannte 3H-Theorie ein. Die Hypoxie-Hypozellularität-Hypovaskularität-Theorie basiert nicht auf der Infektion des bestrahlten Knochens, sondern entsteht durch die strahlenbedingte Zellschädigung, die zu einem komplexen metabolischen und hämostatischen Defizit führt. Das hypozelluläre-hypovaskuläre Gewebe bricht getrieben durch die Hypoxie zusammen, rascher als die Zellsynthese und Kollagensynthese geschehen können. (Abbildung 22) Die Infektion mit Mikroorganismen, deren Profil sich im Übrigen lt. seiner Studien von der Infektion bei einer Osteomyelitis unterscheidet, geschieht sekundär. (Marx 1983)

Die Theorie von Marx bildet die Grundlage für den Einsatz der hyperbaren Oxygenierung zur Therapie der ORN.

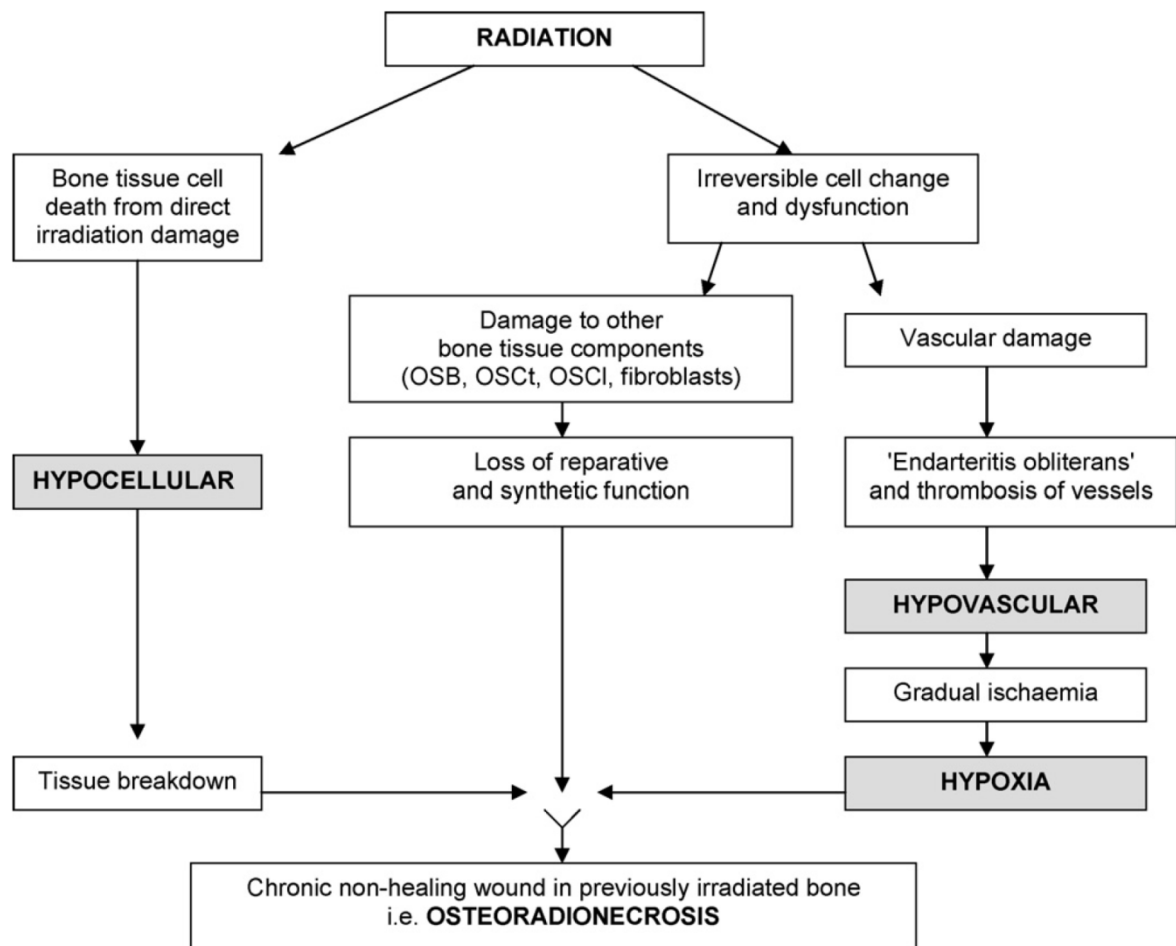


Abbildung 22 3H-Theorie nach Marx (Lyons, Ghazali 2008, p.656)

Eine neue Theorie ist die Strahlen-induzierte Fibrose, die 2004 vorgestellt wurde und auf der Aktivierung und Dysregulation der Fibroblastenaktivität basiert. (Delanian, Lefaix 2004)

In der ersten Phase kommt es dabei zusammen mit der akuten Entzündung durch die direkte Strahlenschädigung und durch sekundär entstandene freie Radikale zur Schädigung und schließlich Zerstörung der Endothelzellen. Zytokine treten aus und führen zu abnormer fibroblastischer Aktivität die die Deorganisation der extrazellulären Matrix zur Folge hat. Schließlich kommt es in der fibroatrophischen Phase beim Versuch des Gewebsumbaus zur Entstehung eines verletzlichen atrophischen Gewebes, das bei lokalem Trauma ein hohes Risiko für das Aufflammen von Entzündungen birgt.

### **Angiogenesehemmer**

Zu den Angiogenesehemmern zählen u.a. humanisierte monoklonale Antikörper aus der Gruppe der Immunglobuline (IgG1) wie Bevacizumab (Avastin®), und sogenannte Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sunitinib (Sutent®). Diese Rezeptoren stehen in Zusammenhang mit dem Tumorwachstum, der Tumor-Angiogenese und der Entwicklung von Metastasen bei malignen Erkrankungen. (Wong et al. 2007)

Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren hemmen verschiedene Rezeptor-Tyrosinasen. Hierzu zählen u.a. die Rezeptoren für PDGF (Platelet derived growth factor) und VEGF (Vascular endothelial growth factor).

Bevacizumab bindet selektiv an VEGF und hemmt dadurch die Angiogenese.

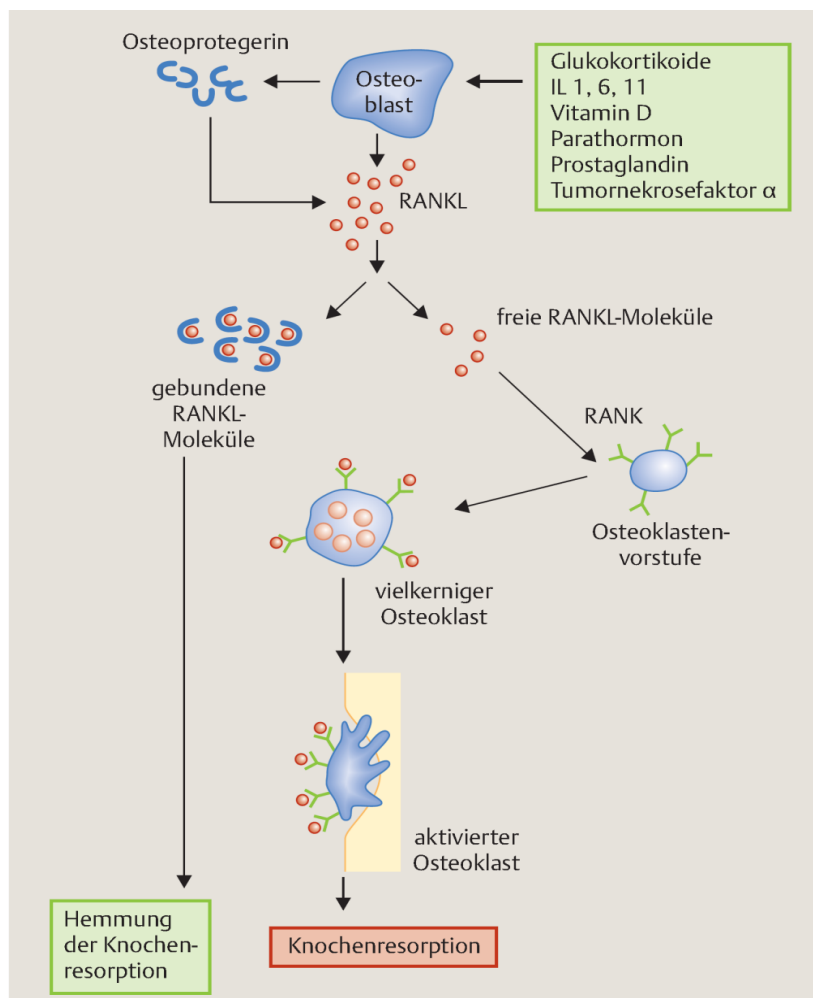
Nekrosen unter der Therapie mit Bevacizumab oder Sunitinib ähneln klinisch den Bisphosphonatnekrosen, Fallberichte sind allerdings deutlich seltener. (Disel et al. 2012, Estilo et al. 2008, Greuter et al. 2008, Koch et al. 2011, Nicolatou-Galitis et al. 2012)

Des Weiteren fanden Christodoulou et al. bei der kombinierten Anwendung von Bisphosphonaten und Angiogenesehemmern signifikant mehr Nekrosen als bei dem alleinigen Einsatz von Bisphosphonaten. (Christodoulou et al. 2009, Pautke et al. 2011)

## RANKL Inhibitor

RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B- (RANK-) Ligand) ist ein Protein aus der Familie der Tumornekrosefaktoren (TNF), das wesentlich an der Regulation von Knochenaufbau und -abbau beteiligt ist. RANKL wird u. a. von Osteoblasten sezerniert und bindet an den entsprechenden Rezeptor RANK an der Oberfläche von monozytären Osteoklasten-Vorläuferzellen, und bewirkt so deren Differenzierung zu Osteoklasten. (Keck, Pecherstorfer 2003)

Denusomab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch RANKL bindet, das Zusammenspiel mit RANK verhindert und auf diese Weise die Wirkung des Osteoprotegerin (OPG), dem natürlichen Gegenspieler von RANK im Knochenstoffwechsel, imitiert. Osteoprotegerin wird ebenfalls von Osteoblasten freigesetzt.



**Abbildung 23** Regelkreise des Knochenauf- und abbaus (Fröhlich 2011, p.69)

Links: RANK/RANKL/Osteoprotegerin-Signalweg

Rechts: RANK/RANKL-Signalweg

Somit senkt Denosumab die Osteoklastenaktivität und folglich die Knochenresorption bzw. Tumorinduzierte Knochenzerstörung und die Rate an sogenannten SREs (skeletal related events). Denosumab wird zweimal jährlich subcutan (60mg) bei Osteoporose und alle 4 Wochen (120mg) bei onkologischer Indikation appliziert.

Stopeck et al. verglichen in ihrer Studie Denosumab mit Zoledronat als adjuvante Therapie bei fortgeschrittenem Brustkrebs. Sie fanden ähnliche Raten an Kiefernekrosen (2,0% bei Denosumab vs. 1,4% bei Zoledronat-Anwendung, P=0,39). Allerdings bekamen 20% (Denosumab) bzw. 14% (Zoledronat) dieser PatientInnen ebenfalls Angiogenesehemmer. (Stopeck et al. 2010)

### **Kortisontherapie**

Die Osteonekrose wurde als Nebenwirkung der Therapie mit Kortikosteroiden erstmals 1957 beschrieben. Die häufigste Lokalisation ist der Femurkopf, aber auch von Nekrosen am Humeruskopf und anderen Röhrenknochen wird berichtet. Auch ein multiples Auftreten ist möglich. Die Erkrankung tritt oft erst spät nach der Steroidtherapie auf. Assoziierte Grunderkrankungen sind u.a. Zustand nach Nierentransplantation, systemischer Lupus erythematodes, entzündliche Darmkrankheiten, rheumatoide Arthritis und Schädelhirntrauma. Auch nach der Therapie mit Kortikoidsalben, bei low-dose-Therapie und bei Substitutionstherapie sind Osteonekrosen beschrieben. Eine weitere mögliche Ursache ist die kurzzeitige Anwendung als Antiemetikum in der Onkologie. (Kaiser, Kley 2002, pp. 137f.)

### **Chemotherapie**

Als Komplikation der Chemotherapie tritt die Osteonekrose bevorzugt am Femurkopf, aber auch am proximalen Humerus, am Sprunggelenk, an den Handwurzelknochen und multifokal auf. (Drescher, Kurth 2008)

Sie ist vor allem bei hämatologischen malignen Erkrankungen, aber auch bei soliden Tumoren beschrieben.

Die Nekrose entsteht, wenn die Blutversorgung zum Knochen beeinträchtigt ist. Die Literatur zeigt einen starken Zusammenhang zwischen der Dosis an Steroiden, die zur

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen eingesetzt werden, und der Rate der Nekrosen. (Gogas, Fennelly 1996)

Dennoch wurden auch von Nekrosen unter Cyclophosphamid und Methotrexat ohne Kortisontherapie Therapie berichtet. (Harper, Trask & Souhami 1984, Westhoff, Jäger & Krauspe 2008)

**TABLE 1.** *Cases of osteonecrosis after chemotherapy for solid tumors*

Author (ref.)	No. of cases	Cancer diagnosis	Chemotherapy regimen(s)	Onset	Sites of osteonecrosis
Obrist et al. <sup>3</sup>	1*	Breast	CMF	Subacute <sup>‡</sup>	Humeral head
Perloff et al. <sup>4</sup>	2	Breast	CMFVP	Delayed	Femoral heads
		Breast	CMFVP	Delayed	Femoral head
Harper et al. <sup>5</sup>	1*	Testis	VeB + VAC, PVB	Subacute	Multiple including femoral head
Ishii et al. <sup>6</sup>	2*†	Neuroblastoma	Cyclophosphamide, cisplatin + teniposide	Subacute	Femoral head
		Neuroblastoma	VAC	Subacute	Femoral head
Marymont et al. <sup>7</sup>	1*	Breast	Melphalan, FAC	Delayed	Femoral condyles
Kolin et al. <sup>8</sup>	1	Breast	CMFVP	Delayed	Femoral head
Meneghello et al. <sup>9</sup>	2	Testis	PVB	Delayed	Femoral heads
		Osteosarcoma	VAC	Delayed	Femoral heads
Wuisman et al. <sup>10</sup>	1	Osteosarcoma	Multiple including intraarterial cisplatin	Acute	Proximal tibia
Forrai et al. <sup>11</sup>	19	Testis	PVB	Subacute (2) Delayed (17)	Femoral head (6) Femoral heads (13)
Jones <sup>12</sup>	1	Small cell lung	EC, EP	Subacute	Multiple including femoral head
Gogas et al. <sup>13</sup>	1	Ovarian	Multiple	Delayed	Femoral heads
Besson et al. <sup>14</sup>	1	Breast	Multiple	Subacute	Humeral head, femoral heads
Geetha et al. <sup>15</sup>	1*†	Neuroblastoma	CAPE	Subacute	Femoral heads
Cook et al. <sup>16</sup>	5	Testis	BEP	Delayed	Femoral head
		Testis	BEP	Delayed	Femoral head
		Testis	BEP	Delayed	Femoral heads
Winqvist et al. (present study)	2	Testis	PVB	Delayed	Femoral heads
		Testis	BEP	Delayed	Femoral heads

BEP, bleomycin, etoposide, cisplatin; CAPE, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, etoposide; CMF, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil; CMFVP, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, vincristine, prednisone; EC, etoposide, carboplatin; EP, etoposide and cisplatin; FAC, fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide; PVB, cisplatin, vinblastine, bleomycin; VAC, vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide; VeB, vinblastine, bleomycin.

\* Chemotherapy given without corticosteroids.  
† Pediatric patient.  
‡ Subacute, diagnosis of osteonecrosis nonacute during/within 6 months of chemotherapy.

**Abbildung 24** Osteonekrose unter Chemotherapie (Winqvist, Bauman & Balogh 2001)

## Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kieferknochen

Derzeit gibt es noch keinen breiten Konsens zur Therapie der manifesten BRONJ, auch wenn verschiedene Gesellschaften und AutorInnen bereits mögliche Protokolle vorgelegt haben.

Betrachtet man die verschiedenen Vorschläge im Detail, so kann man prinzipiell zwischen der konservativen und der chirurgischen Therapie-Option unterscheiden.

## Konservative Therapie

Die Erfolgsquoten der chirurgischen Therapie der BRONJ, die sich ursprünglich vor allem an den Praktiken zur Therapie der Osteoradionekrose orientierte, waren zu Beginn bescheiden. Häufig kam es durch das chirurgische Trauma zum Wiederauftreten exponierten Kieferknochens und den damit verbundenen Folgen wie Infektion und Schmerzen. Die Ursache für das schlechte Ansprechen auf die chirurgische Therapie sah man in der Tatsache, dass sich Bisphosphonate im gesamten Kiefer ablagern, und es so de facto unmöglich war, die Resektionsränder im Gesunden zu positionieren. Durch die außerordentlich lange Halbwertszeit der Präparate war auch der Abbruch der Bisphosphonat-Therapie keine Option. Als Folge entstand die Empfehlung, dass das primäre Ziel der Therapie der Bisphosphonat-Nekrose nicht die Heilung sondern das Verhindern des Fortschreitens der Erkrankung und die relative Symptomenfreiheit der PatientInnen ist (Marx et al. 2005), die vielfach übernommen wurde. (Suleman, Meer & Lurie 2007, Nicolatou-Galitis et al. 2012, Ruggiero et al. 2006, Ruggiero, Fantasia & Carlson 2006, Migliorati et al. 2005, Migliorati et al. 2005, Dickinson et al. 2009)

Zu den konservativen Maßnahmen zählen antiseptische Mundspülungen (Chlorhexidindigluconat oder Wasserstoffsuperoxid), die Anwendung von Antiphlogistika und Analgetika sowie antibiotische und antimykotische Therapie.

Die Anwendung dieser Mittel soll eine aufgetretene Infektion und die begleitende Entzündungsreaktion bekämpfen, bzw. das Fortschreiten der Infektion in den Knochen verhindern. Auch der prophylaktische Einsatz vor dem Auftreten von Infektionszeichen wird empfohlen. (Weitzman et al. 2007)

Vor dem Start einer antimikrobiellen Therapie sollte Proben von der Wunde und dem Exsudat genommen werden, und eine Mikroskopie durchgeführt werden. Dabei sollte speziell auch auf das Vorhandensein von Actinomyces-Spezien geachtet, und ein Antibiotogramm angefertigt werden. (Ruggiero et al. 2009, Ruggiero et al. 2006)

Als Antibiotika der Wahl werden Penicillin-Präparate mit oder ohne Metronidazol empfohlen. Die Dauer der Verabreichung wird zwischen sieben und 15 Tagen angegeben, aber auch Langzeitanwendung wird angeregt. (Ruggiero et al. 2009, Marx et al. 2005, Bagan et al. 2007, Lam et al. 2007)

Die antibiotische Therapie ist bei Nekrosen im Stadium II (AAOMS Klassifikation 2009) und auch bei PatientInnen mit fortgeschrittener maligner Grunderkrankung als palliative Behandlung indiziert.

Generell zeigt der konservative Therapieansatz gute Erfolge bei der Behandlung von Schmerzen und allgemeinen Entzündungszeichen und führt häufig auch dazu, dass sich die Größe des exponierten Knochenareals verringert. Das Vorgehen ist umso erfolgreicher, je weniger fortgeschritten die BRONJ ist. Dies wurde sowohl von Saussez et al. als auch von Nicolatou-Galitis et al. berichtet, mit signifikant besserer Heilungstendenz bei den niedrigen BRONJ Stadien 0 und I. ( $P = 0,003$ ) (Nicolatou-Galitis et al. 2011, Saussez et al. 2009)

Des Weiteren berichteten Van de Wyngaert et al., dass fortgeschrittene Stadien mit schlechteren Heilungsraten assoziiert sind. (Van den Wyngaert et al. 2009)

Ein Ausnahmefall ist der Ansatz von Pérez et al., die eine oro-kutane Fistel durch lokale Spülungen behandeln. (Perez et al. 2008)

Da jedoch nicht die mukosale Heilung, sondern lediglich das Verhindern des Fortschreitens der Erkrankung das Ziel der Therapie ist, bleiben Läsionen mit freiliegendem Knochen und dem potentiellen Risiko zur Reinfektion und einem Wiederauftreten der Symptome. Folglich führen lokale desinfizierende Spülungen und antibiotische Therapie zwar zu einer Verbesserung des akuten Zustandbildes, diese ist jedoch nur selten von Dauer. (Atalay et al. 2011, Abu-Id et al. 2006, Zarychanski et al. 2006) Um ein stabiles Therapieergebnis erzielen zu können, ist daher häufig ein invasiveres Vorgehen notwendig.

Konservative Mittel kommen dennoch oft als Vorbereitung für oder adjuvant zu einer chirurgischen Therapie zum Einsatz. (Pautke et al. 2011, Alons et al. 2009, Curi et al. 2011, Wilde et al. 2011a, Wilde et al. 2011b, Bittner et al. 2012)

## Chirurgische Therapie

Der chirurgische Behandlungsansatz ergibt sich einerseits aus Erfahrungen mit der Therapie ähnlicher Krankheitsbilder, wie der Osteoradionekrose, und andererseits aus dem Gedanken, dass freiliegender Knochen, vor allem bei vorliegenden Sequestern, einen Ausgangspunkt für weitere infektiöse und entzündliche Geschehen darstellen kann. Das Ziel der Therapie ist es daher, mobile Knochenstücke zu entfernen, die Knochenoberfläche zu glätten und einen Weichteilverschluss zu erlangen.

Je nach Invasivität kann hier zwischen zurückhaltendem, gemäßigtem und radikalem Vorgehen unterschieden werden.

Das zurückhaltende Vorgehen wird meist im Rahmen einer sonst eher konservativen Behandlungsstrategie empfohlen. Dabei werden als einzige chirurgische Maßnahme lose Knochensequester entfernt und scharfe Knochenkanten abgerundet, um Verletzungen des Weichgewebes zu verhindern. Im Rahmen des Eingriffs sollte so wenig Knochen als möglich zusätzlich freigelegt werden.

Dieses Vorgehen zeigt zumeist positive Effekte auf die jeweilige Läsion und wird häufig empfohlen. Als Erfolg wird hierbei allerdings häufig schon das Zurückgehen akuter Symptome wie Schmerz und Entzündung sowie die Reduzierung der Größe des exponierten Knochenareals gewertet (Ruggiero et al. 2009, Ruggiero et al. 2006, Ruggiero, Carlson & Assael 2009, Ruggiero 2009, Thumbigere-Math et al. 2009, Cheng et al. 2005, Migliorati, Hupp & Migliorati 2007)

Das gemäßigte Vorgehen zeichnet sich dadurch aus, dass versucht wird den gesamten nekrotischen Knochen zu entfernen und eine Weichgewebsdeckung durchzuführen, insgesamt aber so schonend und minimal invasiv wie möglich vorzugehen. Scharfe Knochenkanten werden zumeist entfernt und auch eine Konturierung der Knochenoberfläche z.B. in Form der Reduktion der Tiefe residualer Alveolen wird durchgeführt. Danach erfolgt ein möglichst spannungsfreier und dichter ein- oder zweischichtiger (Alons et al. 2009, Wilde et al. 2011a, Wilde et al. 2011b) Wundverschluss. Die Eingriffe erfolgen entweder in lokaler Anästhesie oder

Intubationsnarkose (Grötz, Diel 2005, Curi et al. 2011, Stockmann et al. 2010b), eine Entscheidung, die nicht nur von der Ausdehnung des Defekts sondern auch vom Allgemeinzustand des/der PatientIn abhängt. Das Vorgehen wird zumeist mit konservativen Maßnahmen zur Infektionsbekämpfung und –prophylaxe kombiniert.

Postoperativ ist die mechanische Schonung des Operationsgebietes wichtig, weshalb Grötz und Diel sogar die Ernährung über eine nasogastrale Sonde empfehlen. (Grötz, Diel 2005)

Da viele AutorInnen die chirurgische Intervention als risikoreich für die Entwicklung einer neuen BRONJ erachten, wird das gemäßigte Vorgehen auch als Therapie der 2. Instanz empfohlen, wenn ein bis dorthin z.B. dreimonatiges konservatives Regime keine Verbesserung des Zustandsbildes gebracht hat, oder die BRONJ weiter fortschreitet. (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007, Ruggiero et al. 2009, Marx et al. 2005, Ruggiero et al. 2006, Ruggiero, Fantasia & Carlson 2006, Weitzman et al. 2007, Bagan et al. 2007, Cheng et al. 2005, Williamson 2010, Diego et al. 2007, Scoletta et al. 2010)

Schwierig gestaltet sich beim gemäßigten Vorgehen unter Umständen die Bestimmung der Resektionsränder. Die meisten AutorInnen orientieren sich nach einer groben radiologischen Einschätzung vor allem an der klinischen Beschaffenheit des Knochens und reseziieren den makroskopisch nekrotisch erscheinenden Knochen, der häufig eine weißliche Bimsstein-artige Erscheinung hat, bzw. soweit, bis sie eine Blutung aus dem Kieferknochen beobachten. Eine mögliche Hilfe kann die Verwendung einer „Wood Lampe“ sein, die in den vitalen Knochen aufgenommenes Tetrazyklin, das zumindest drei Tage präoperativ verabreicht werden muss, durch Fluoreszenz sichtbar macht, und so eine Differenzierung zum avitalen Anteil des Kieferknochens ermöglicht. (Pautke et al. 2011, Fleisher et al. 2008) Dabei ist die Darstellung umso besser, je länger das Tetrazyklin verabreicht wird (7 Tage) (Fleisher et al. 2008). Pautke et al. beschreiben in ihrer Pilotstudie, dass das Fluoreszenz-Signal nicht mit sichtbarer Blutung aus dem Knochen korreliert. Der Erfolg der Methode wird mit 85% beziffert, wobei das Studienkollektiv

allerdings nur 15 PatientInnen umfasste und die Nachbeobachtung nur über einen Zeitraum von vier Wochen erfolgte.

Die Erfolgsraten ohne Anwendung der Fluoreszenz-Markierung werden schlechter (Migliorati et al. 2005), größtenteils ähnlich (Wilde et al. 2011b, Vescovi et al. 2010), manchmal aber sogar besser angegeben. (Stübinger et al. 2009)

Der radikale chirurgische Therapieansatz, der sich aus der Therapie der Osteoradionekrose entwickelt hat, sieht Block- und Segment- oder Kontinuitätsresektionen vor. Das Ziel ist, den gesamten nekrotischen Knochen sicher zu entfernen und Resektionsränder ins Gesunde zu legen. (Abu-Id et al. 2008)

Im Oberkiefer erfolgen partielle Maxillektomien.

Im Unterkiefer werden, wenn das Areal der Nekrose auf den Processus alveolaris begrenzt ist, zumeist Blockresektionen gewählt. Bei fortgeschrittenen Nekrosen, die die Unterkieferbasis miteinschließen oder wenn Komplikationen wie orokutane Fisteln oder pathologische Frakturen vorliegen, erfolgen Kontinuitäts-unterbrechende Segmentresektionen bis hin zu gesamten Mandibulektomien.

Hohe Erfolgsraten werden berichtet. (Abu-Id et al. 2008, Carlson, Basile 2009, Bedogni et al. 2011)

Die Rechtfertigung für ein radikales Vorgehen sehen Abu-Id et al. (Abu-Id et al. 2006) darin, dass in Ihrer Untersuchung lokale desinfizierende Behandlungen und begrenzte chirurgische Maßnahmen in 67% der Fälle nicht erfolgreich waren und 33% nach begrenzter resektiver Chirurgie (Dekortikation, Sequestrotomie) einen erneuten Eingriff brauchten.

Nichtsdestotrotz können radikale Resektionen Funktion und Ästhetik beeinträchtigen und zu deutlichen Einbußen der Lebensqualität des/der PatientIn führen. Und da sich Bisphosphonate im gesamten Kieferknochen ablagern, ist nicht auszuschließen, dass erneute BRONJ-Läsionen auftreten.

Jedenfalls stellt sich nach erfolgter Segmentresektion die Frage der Rekonstruktion des Defekts. Zumeist erfolgt diese sofort mit einer Rekonstruktionsplatte. Für ein verzögertes Vorgehen gibt es zusammenfassend drei Gründe. Erstens ein hoher Grad an sekundärer Infektion mit dem darauffolgenden Risiko einer Wundinfektion um die Platte. Zweitens große Weichgewebsdefizite, so dass ein sicheres Decken der Platte mit gesundem Weichgewebe nicht möglich ist, und diese PatientInnen keine KandidatInnen für einen gestielten Weichgewebslappen sind. Und drittens ein durch Grunderkrankung oder Therapie zu stark kompromittierter Gesundheitszustand des/der PatientIn, um die verlängerte Operationszeit oder die mögliche Komplikation der Infektion um die Platte rechtfertigen zu können. (Marx 2009)

Wilde et al. beschrieben in einem Fallbericht, dass es nach Resektion der anterioren Mandibula und Rekonstruktion mit einer Platte aus Titan zu einer knöchernen Regeneration entlang der Titan-Platte kam. Sie führen dies auf die regenerative osteogene Potenz des verbliebenen Periost-Schlauches zurück, der im Gegensatz zu Resektionen im Fall von Tumorerkrankungen bei der BRONJ belassen wird. (Wilde et al. 2011a, Wilde et al. 2011a)

Nur selten wird für die Rekonstruktion ein Knochentransplantat gewählt, da PatientInnen mit maligner Grunderkrankung oft nicht die gesundheitliche Voraussetzung für so einen Eingriff haben und das Gewebe der Spenderregion sowohl durch die intravenöse Bisphosphonattherapie als auch eine eventuelle Chemo- oder Strahlentherapie ebenfalls angegriffen sein kann. Keinesfalls sollte dieser Weg bei PatientInnen mit Multiplem Myelom gewählt werden, da hier auch das Knochenmark des Transplantats maligne Zellen enthalten kann. Die Möglichkeit der Transplantation besteht z.B. bei PatientInnen mit Brust- oder Prostatakarzinom bei Metastasen-freier Spenderregion oder bei PatientInnen mit nicht-maligner Grunderkrankung. Das Verfahren wird dann entweder sofort oder auch verzögert durchgeführt. Verwendet werden kortikale und spongiöse oder mikrovaskuläre Transplantate. (Bittner et al. 2012, Marx 2009)

Im Transplantat können gleichzeitig Implantate gesetzt werden, und so eine okklusale Rehabilitation bewerkstelligt werden. (Ferrari et al. 2008)

Engroff und Kim verwendeten einen mikrovaskulären fasziokutanen Radialislappen um einen knöchernen Defekt am Gaumen zu decken. (Engroff, Coletti 2008)

Trotz der beschriebenen Möglichkeiten zur Rekonstruktion ist die prothetische Versorgung inklusive der Wiederherstellung von Kau- und Sprachfunktion und auch der Ästhetik nach radikaler Resektion von Teilen des Kieferknochens oft sehr schwierig. Es muss hierbei besonders auf das Vermeiden von mukosalen Traumata wie Druckstellen geachtet werden, da diese PatientInnen natürlich weiterhin RisikopatientInnen zur Entwicklung einer BRONJ sind. Kommt es zum Rezidiv, wird von gravierenden Komplikationen mit massiv ausgeprägten Nekrosen berichtet. (Badros et al. 2006, Marx et al. 2005, Migliorati et al. 2005, Biasotto et al. 2006)

Eine Kombination aller Regime ist das Stadien-bezogene Vorgehen.

Dabei werden die niedrigen Stadien 0 und I (AAOMS 2009) häufig konservativ behandelt. Ein ausschließliches Zuwarten wird nicht empfohlen. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012) Bei Stadium II wird ein zumindest minimales chirurgisches Vorgehen, und bei ausgeprägten Komplikationen wie orokutaner Fistel, pathologischer Fraktur oder weit ausgedehnten Osteolysen bis in die Kieferbasis ein radikal chirurgisches Vorgehen empfohlen. (Ruggiero et al. 2009, Ruggiero, Fantasia & Carlson 2006) Auch bei therapierefraktären Fällen kann eine Ausdehnung der Resektionsränder zum Erfolg führen. (Carlson, Basile 2009, Mücke et al. 2011) Dieser Ansatz ist vor allem dann indiziert, wenn trotz der ausgedehnten Resektion eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann. (Mücke et al. 2011)

Allerdings kann auch jede Form der Knochenexposition (auch Stadium I), bei der durch Infektion eine Verschlechterung des Zustandbildes zu erwarten ist, schon als Indikation zur chirurgischen Therapie gesehen werden, womit ein konservatives Vorgehen nur im Stadium 0 bzw. als vorbereitende Therapie für den chirurgischen Eingriff indiziert wäre. (Schubert et al. 2011, Curi et al. 2011, Rugani et al. 2010, Hoefert, Eufinger 2011)

Im Stadium III besteht ein breiter Konsens zur Wahl des radikalen Vorgehens. Eine Ausnahme bilden PatientInnen mit fortgeschrittener Grunderkrankung oder reduziertem Allgemeinzustand, denen eine intensive Therapie nicht zumutbar wäre. In diesem Fall

wird als palliativ-Therapie ein konservativer Weg gewählt, um den PatientInnen möglichst Schmerzfreiheit zu bieten, und ein Fortschreiten des Erkrankungsbildes tunlichst zu verhindern. (Ruggiero et al. 2009, Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012, Ruggiero, Fantasia & Carlson 2006)

## Adjuvante therapeutische Optionen

### Hyperbare Oxygenierung

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) ist die Verabreichung von Sauerstoff in einer Druckkammer bei mehr als 1 Atmosphäre Druck mit dem Ziel den Sauerstoff-Partialdruck im Gewebe über das bei der Atmung von 100% Sauerstoff auf Meereshöhe Erreichbare zu erhöhen. Die klinische HBO-Therapie wurde entwickelt um die physiologischen Veränderungen, die durch erhöhten Sauerstoffpartialdruck im Gewebe durch eine Vielzahl von molekularen Prozessen entstehen, zu nutzen, die Heilung durch die Reduktion von Ödemen und Entzündungen zu fördern, die mikrobiellen Tötung zu verstärken, und Stammzell-Mobilisierung, Vaskulogenese und Gewebereparatur hervorzurufen. Erhöhter Sauerstoffpartialdruck steigert die lokalen Konzentrationen von reaktiven Stickstoffverbindungen durch die Bereitstellung von Substrat für die Stickstoffoxid-Synthase (Sauerstoff und L-Arginin) bei gleichzeitiger Herstellung von reaktiven Sauerstoff Verbindungen wie Superoxid. (Freiberger, Feldmeier 2010) Diese reaktiven Sauerstoff- und Stickstoff-Verbindungen sollen die mit dem Knochenumsatz verbundenen intrazellulären Signalmoleküle positiv beeinflussen. (Freiberger 2009)

Die hyperbare Oxygenierung wird in der Therapie der Osteoradionekrose eingesetzt und wurde daher auch für die Therapie der Bisphosphonat-Nekrose vorgeschlagen. Sie wird additiv zu konservativer oder chirurgischer Therapie angewandt. Ein deutlicher Benefit wurde in einigen Studien allerdings bezweifelt. (Perez et al. 2008, Shimura et al. 2006, Nastro et al. 2007, Magopoulos et al. 2007, Mignogna et al. 2006, Lee, David & Nishime 2007)

Auch Freiberger et al., die generell die Anwendung der hyperbaren Oxygenierung proklamieren, kamen in ihrer kontrollierten Studie mit Anwendung des Verfahrens zu

keiner signifikant besseren Heilungsrate (mukosale Deckung), auch wenn diese tendenziell gegeben war. Da es sich bei der HBO aber nur um eine adjuvante Therapieoption handelt und die Bisphosphonatnekrose ein multifaktorielles Geschehen ist, führen die AutorInnen diesen Umstand auf eine zu geringe Fallzahl von 46 ausgewerteten PatientInnen zurück. In der Studie führte der Einsatz der HBO zu einer beschleunigten Reduktion von Symptomen wie Größe der Knochenexposition, Schwellung und Schmerzen, und kann so ein Fortschreiten des Verlusts an Lebensqualität verhindern.

Generell ist die Erfolgsrate in der Behandlung der BRONJ mit ca. 30-50% in dieser Arbeit allerdings gering. Die Art der chirurgischen Intervention wird jedoch nicht explizit erklärt.

(Freiberger et al. 2012)

### **Parathormon**

Parathormon wirkt auf die Osteoblasten und steigert die metabolische Aktivität und die Zahl der Osteoklasten. Folglich soll es den Knochenstoffwechsel und das Bone Remodeling steigern, wodurch eine Nekrose umgebaut werden könnte. Harper und Fung kombinierten ein minimal invasives Vorgehen mit der täglichen Gabe von niedrigen Dosen Teriparatid (Parathormon-Fragment 1-34) bei einer BRONJ Läsion im Unterkiefer. Innerhalb von drei Monaten kam es zur Weichteilheilung und zur Symptomenfreiheit. (Harper, Fung 2007)

### **PRP (Platelet rich plasma)**

Die Anwendung von PRP, die die Wundheilung unterstützen soll, wurde von Curi et al. und Lee et al. berichtet. (Curi et al. 2011, Lee, David & Nishime 2007)

Curi et al. kombinierten PRP mit chirurgischer Intervention bei 25 PatientInnen bei denen es durch konservative Therapiemaßnahmen zu keiner Besserung kam. In 80% der Fälle kam es zur mukosalen Heilung. (Nachbeobachtung Median 36 Monate)

Lee et al. kombinierten erfolgreich konservative Maßnahmen mit PRP und mit hyperbarer Oxygenierung bei zwei Patienten (Lee, David & Nishime 2007)

### **Laser**

Laser emittieren monochromatisches und kohärentes Licht. Diejenigen, die in der Medizin eingesetzt werden, haben unterschiedliche physikalische Eigenschaften und Dosisstärke.

Softlaser, die mit einer Lichtleistung im Milliwatt-Bereich arbeiten, sollen durch Biostimulation die Wundheilung verbessern (Photobiologische Wirkung) und im Rahmen der photodynamischen Therapie mithilfe eines sogenannten Photosensitizers antiseptisch und entzündungshemmend wirken. Die Anwendung der Low-Level-Lasertherapie bei BRONJ-Läsionen soll zu einer signifikanten Reduktion der Symptome wie Schmerzen, Ödem, putride Sekretion und Fisteln, sowie zu einer Verkleinerung der Knochenexposition führen. (Scoletta et al. 2010)

Vescovi et al. verwendeten den Nd:YAG (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat) – Laser zur Biostimulation mit oder ohne kombinierter chirurgischer Therapie bei 10 PatientInnen. Sie konnten damit in 9 von 10 Fällen Erfolg erzielen, im Vergleich zu einer Gruppe ohne Laserapplikation, bei der sie nur in 5 von 10 Fällen eine mukosale Heilung erreichten. (Vescovi et al. 2007)

Hardlaser, die über eine Lichtleistung von mehreren Watt verfügen, werden zum chirurgischen Schneiden, Vaporisieren und Koagulieren eingesetzt. Durch die Anwendung der Laserchirurgie soll ein besonders gewebeschonendes Vorgehen möglich sein. Die kontaktfreie Laserablation schneidet den Knochen ohne Friktion, wodurch die Gefahr des Zelltods durch das thermale und mechanische Trauma nicht gegeben ist. Des Weiteren sollen die Revaskularisierung und Geweberegeneration gefördert werden. (Atalay et al. 2011, Perussi et al. 2012, Pourzarandian et al. 2004, de Mello et al. 2008)

Bei der BRONJ werden sie für die Entfernung des nekrotischen Gewebes und die Knochenabtragung eingesetzt. Meist kommt dabei der Er:YAG (Erbium-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat) Laser zum Einsatz. So berichten Stübinger et al., dass lokales Debridement und primäre Deckung kombiniert mit dem Einsatz eines Er:YAG Lasers in 8 von 8 Fällen erfolgreich war, obwohl das Protokoll keinen Einsatz von Antibiotika beinhaltete. Die Autoren führen den Erfolg auf den antibakteriellen Effekt und die dadurch verbesserte Wundheilung zurück. (Vescovi et al. 2010, Stübinger et al. 2009, Stübinger et al. 2009, Angiero et al. 2009)

Die Anwendung des ErCrYSGG (Erbium, Chromium dotierter Yttrium Scandium Gallium Granat) -Lasers, der sonst vor allem zur Präparation der Zahnhartgewebe eingesetzt wird, ist ebenfalls beschrieben. (Rugani et al. 2010)

Atalay et al. fanden allerdings keinen signifikanten Unterschied in den Erfolgsquoten der chirurgischen Therapie mit oder ohne die Anwendung der Lasertechnologie (Er:YAG Laser für den chirurgischen Knochenabtrag und postoperative Biostimulation mit einem Nd:YAG Laser für zwei Tage) in einer allerdings recht kleinen Fallserie von 20 PatientInnen mit einer doch bescheidenen Erfolgsquote von 55% mukosaler Heilung (70% mit Laseranwendung, 40% ohne Laseranwendung,  $P=0,370$ ). (Atalay et al. 2011)

### **Piezochirurgie**

Crosetti et al. verwendeten ein piezochirurgisches Gerät um nekrotische Knochenrückstände zu entfernen, das verbleibende Knochenlager zu reinigen und so wenig wie möglich zu verletzen. Sie beschreiben einen positiven Eindruck und vor allem ein geringes Trauma der umgebenden Weichteile. Allerdings handelt es sich bei dem Bericht nur um eine kleine Fallserie von vier Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen. (Crosetti, Battiston & Succo 2009)

### **Ozontherapie**

Die adjuvante Anwendung der Ozontherapie zum chirurgischen Vorgehen wurde von Agrillo et al. beschrieben. In ihrer Untersuchung mit 33 PatientInnen gab es allerdings keine Kontrollgruppe. (Agrillo et al. 2007)

### **Absetzen der Bisphosphonat Therapie**

Es gibt keine klinische Evidenz, die zeigt, dass die Unterbrechung bzw. das Absetzen der Bisphosphonattherapie, zum Erfolg beiträgt. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012)

Ein mögliches Absetzen der iv.-BP-Therapie sollte durch den behandelnden Onkologen evaluiert werden. Kurzfristig bringt es keinen Vorteil, langfristig kann es sich aber positiv auf die Stabilität von schon bestehenden Nekrosen auswirken, bzw. zur Verhinderung des Auftretens neuer Läsionen beitragen.

Das Absetzen einer po.-BP-Therapie wurde mit der allmählichen Verbesserung des klinischen Zustandsbild in Verbindung gebracht. Falls möglich, sollte daher ein Absetzen

oder eine Pausierung nach Absprache mit dem behandelnden Arzt und dem/der PatientIn erfolgen. (Ruggiero et al. 2009, Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012)

## **Therapiekonzept des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie**

Das im Rahmen dieser Dissertationsarbeit entstandene Konzept zur Behandlung der BRONJ basiert einerseits auf einer gründlichen Literaturrecherche und andererseits auf der Erfahrung der am Department tätigen Ärzte und Ärztinnen, die mit dem Management dieses Krankheitsbildes betraut sind. Diese Erfahrung beruht auf der Betreuung von etwa 70 bis 80 PatientInnen jährlich seit 2008, die an die eigens dafür gegründete Spezialambulanz des Departments überwiesen oder von sich aus vorstellig werden.

Die zu Grunde liegende Recherche der wissenschaftlichen Literatur umfasst 199 Artikel zum Thema bzw. Hintergrund der Bisphosphonatnekrose, 1 Dissertation, 5 Bücher, 3 Webseiten, Stellungnahmen und Leitlinien von 8 Fachgesellschaften sowie 34 wissenschaftliche Artikel zu Differentialdiagnosen und adjuvanten therapeutischen Mitteln. Die gewonnenen Erkenntnisse sind dementsprechend im Detail in den jeweiligen Kapiteln dieser Arbeit angeführt.

Das daraufhin im Konsens entwickelte, in einer Fallserie bereits publizierte (Rugani et al. 2010) und mit der lokalen Ethikkommission akkordierte standardisierte Vorgehen umfasst detaillierte Angaben zu Anamnese, Diagnostik, Staging bzw. Therapiewahl und Behandlung der Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer.

### **Anamnese**

Bei der Erstvorstellung des/der PatientIn erfolgt eine standardisierte Erhebung der Krankengeschichte und relevanter diagnostischer Parameter.

Im Detail werden folgende Daten ermittelt: (Ruggiero et al. 2009)

- Alter, Geschlecht, Grunderkrankung (Indikation der Therapie),
- BP-Therapie (Präparat, Dauer, Darreichungsform, Dosierung, Kumulativdosis),
- risikorelevante Co-Medikation (Kortisontherapie, Chemotherapie),
- risikorelevante zusätzliche Krankheitsbilder, (z.B. Nierenerkrankungen, ...)
- Datum und Grund der letzten Zahnarztkonsultation

## Diagnostik und Staging

**klinische und radiologische Untersuchung,** Spezifizierung des BRONJ Stadiums entsprechend der Klassifikation der AAOMS (Ruggiero et al. 2009)

- Zahnstatus (DMF, Vitalität)
- endodontische oder parodontale Herdgeschehen,
- Kennedy-Klassifizierung der Zahnlücken, prothetisch-restaurative Versorgung [zahnretiniert, implantatretiniert, schleimhautgetragen]
- Schleimhautbefund: Prothesendruckstellen (Position und Größe), Schleimhaut-Fisteln bzw. Areale von exponiertem Knochen: Größe, Lokalisation, Sondierungstiefe, Infektionszeichen (Rötung, purulente Sekretion, Schwellung, Abszesse)
- Schmerzen
- Sensibilitätsstörungen
- Orthopantomogramm, intraorale Aufnahmen von endodontisch versorgten Zähnen  
(ORTHOPHOS XG<sup>plus</sup> DS/Ceph, Sirona Dental Systems GmbH, Deutschland; Heliodent Plus, Sirona Dental Systems GmbH, Deutschland)
- CT oder DVT (ab Stadium I) ... radiologische Beurteilung möglicher Nekrose-Zeichen (periostale Reaktion, Verdickung der Kortikalis, Osteolysen, Sequester, Frakturen, ...), Ausdehnung der Nekrose, Planung des chirurgischen Eingriffes (DVT: ProMax 3D, Planmeca OY, Finnland)

### **Serologie:**

Der diagnostische und therapeutische Wert serologischer Knochenstoffwechselfparameter ist umstritten. Die Erhebung der Werte erfolgt daher primär zum Ausschluss von Differentialdiagnosen, Mangelercheinungen (Vitamin D) und aus wissenschaftlichen Gründen, in Hinsicht auf andere aktuelle und zukünftige Untersuchungen.

Die Blutabnahme erfolgt morgens und nüchtern. Erhoben werden: CTx (C-terminales Telopeptid des Typ I Kollagens,  $\beta$ -Crosslaps, biochemischer Marker der Osteoklastenaktivität) und andere Marker für die Knochenstoffwechselaktivität (Parathormon, Osteocalcin, Tartratresistente saure Phosphatase, Knochenspezifische alkalische Phosphatase, Vitamin D3, N-terminales Prokollagen I).

### **Mikrobiologie:**

Wundabstrich, Bakterien- und Pilzkultur, Antibiotogramm

### **Fotodokumentation**

Ausgangsbefund, OP-Dokumentation, postoperative Dokumentation 1., fakultativ 3. und 7., sowie 10. postoperativer Tag sowie nach einem, zwei, drei, sechs und zwölf Monaten

### **Biopsie:**

sobald eine chirurgische Intervention stattfindet, erfolgt die Sicherung der Diagnose der BRONJ durch die Histologie

### **Therapeutisches Procedere**

Das entwickelte Therapiekonzept ist stadienabhängig. Somit soll gewährleistet werden, dass einerseits jedeR PatientIn die individuell aussichtsreichste Therapie erhält, und andererseits ein nachvollziehbarer Standard geschaffen wird, der auch durch Dritte anwendbar ist. Die Stadieneinteilung entspricht den Stadien der AAOMS (Ruggiero et al. 2009), da diese in der wissenschaftlichen Literatur die breiteste Anwendung finden.

Die Maßnahmen zur Prävention der BRONJ, die vor allem die Herdsanierung vor und die ständige zahnärztliche Betreuung von PatientInnen während einer Bisphosphonattherapie betreffen, sind ausführlich in der Literatur beschrieben und nicht Teil dieses Konzeptes. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012)

**At risk situation:**

PatientInnen, die eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten erhalten, müssen periodisch von einem/einer mit dem Krankheitsbild vertrautem/vertrauten Zahnarzt oder Zahnärztin, Oral- oder KieferchirurgIn auf Hinweise für Bisphosphonat-Nekrosen untersucht werden. Das Recall-Intervall sollte sich dabei nach der individuellen Risikosituation des/der PatientIn richten. PatientInnen mit niedrigem Risiko zur Entwicklung einer BRONJ, also PatientInnen mit primärer Osteoporose und guter allgemeiner Mundgesundheit, sollten jährlich einbestellt werden.

Bei PatientInnen, mit einem mittleren Risikoprofil, bei primärer Osteoporose und schlechter allgemeiner Mundgesundheit oder bei sekundärer, Therapie-induzierter Osteoporose, erfolgen halbjährliche Untersuchungen.

Bei PatientInnen die ein hohes Risikoprofil aufweisen, also aufgrund eines Multiplen Myeloms oder ossärer Metastasen Bisphosphonate erhalten, beträgt das Recall-Intervall drei Monate.

Besonders wichtig ist auch das Management von lokalen Faktoren, die ein akutes oder potentiell Risiko für die Entwicklung eines weiter fortgeschrittenen Stadiums darstellen. Hierzu zählt die Sanierung kariöser Läsionen, die konservative Behandlung gingivaler und parodontaler Krankheitszustände, die Vermeidung bzw. Behebung von Druckstellen durch die prothetische Versorgung und die Anleitung zu ordentlicher Mundhygiene. Auch die Sensibilisierung des/der PatientIn auf das Risiko zur Entwicklung einer Nekrose zählt zu diesen Maßnahmen.

Sind zahnärztlich-chirurgische Eingriffe notwendig, so sind diese unter den Kautelen der Minimal-Invasivität und der Infektionsprophylaxe, die bereits mehrmals publiziert wurden

und sich auch in der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie finden (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012), durchzuführen.

### **Stadium 0:**

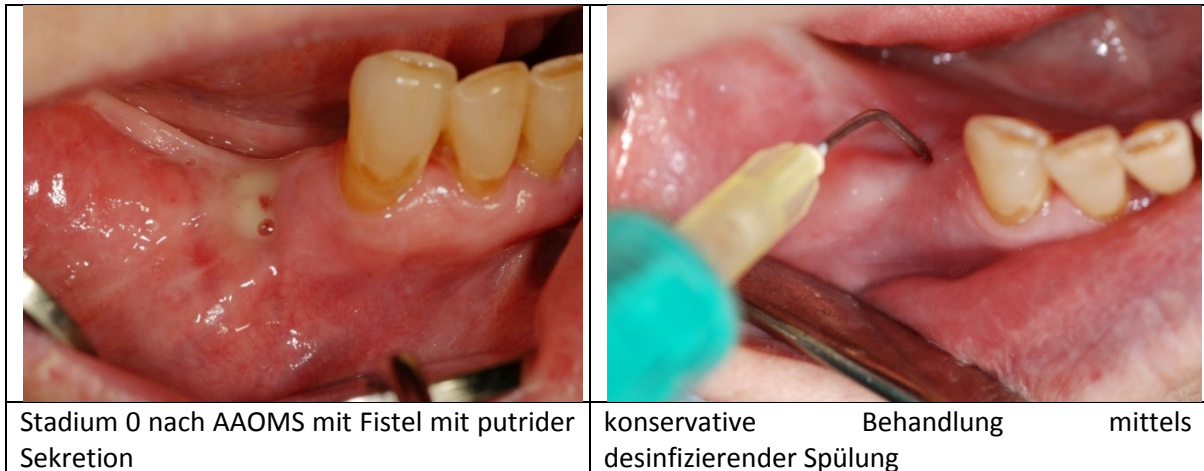
Wie die Arbeiten von Fedele et al. und O’Ryan et al. gezeigt haben, besteht bei PatientInnen, die Symptome des Stadium 0 aufweisen die Gefahr des Fortschreitens der Erkrankung und der Entwicklung von Stadien mit Knochenexposition. (Fedele et al. 2010, O’Ryan et al. 2009)

Darüber hinaus können diese PatientInnen bereits subjektive Symptome wie Schmerzen, Schwellungen und Fisteln zeigen. Daher sind die zu treffenden Maßnahmen symptomatisch und richten sich nach der individuellen Situation des/der PatientIn. Im Großen und Ganzen bestehen sie aus systemischer antibiotischer Therapie zur Infektionskontrolle und der Behandlung von chronischen Schmerzen.

Auch das Management von lokalen Faktoren, wie im Vorgehen im „At-risk-Stadium“ beschrieben, ist zu beachten.

Fehlen behandlungsbedürftige subjektive Symptome, so beträgt das Recall-Intervall acht Wochen.

Kommt es zu Fisteln, werden diese zunächst zusätzlich konservativ, durch lokale desinfizierende Spülung mit Wasserstoffperoxid und Chlorhexidindigluconat, behandelt. Tritt keine mukosale Heilung durch Granulation innerhalb von acht Wochen ein, entspricht die Therapie dem Vorgehen in Stadium I.



**Abbildung 25 Stadium 0**

**Stadium I:**

1. konservative Behandlung
2. chirurgische Intervention
3. alternativ: konservative Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Stadium der Grunderkrankung, Palliativtherapie oder PatientInnenwunsch

Konservative Maßnahmen zur Therapie der Bisphosphonatnekrose im Anfangsstadium, zur Vorbehandlung zu chirurgischen Eingriffen oder im Rahmen der palliativen Therapie umfassen in erster Linie antimikrobielle Mundspülungen. Diese werden einmal wöchentlich durch den Arzt bzw. die Ärztin durchgeführt. Spülflüssigkeiten der Wahl sind dreiprozentiges Wasserstoffperoxid oder Chlorhexidindigluconat (CHX).

Zusätzlich wird der/die PatientIn angewiesen, zu Hause im Rahmen der Mundhygiene die Läsion selbst dreimal täglich zu spülen. Das Mittel der Wahl ist dabei 0,1%iges CHX. Falls möglich sollte dies unter Anwendung einer Spülkanüle erfolgen.

Nach der Spülung wird der exponierte Kieferknochen mit einer Adhäsivpaste (z.B. Solcoseryl Dental Adhäsivpaste®, Solco Pharma Austria, Salzburg) abgedeckt.

Kontrollen erfolgen während der ersten vier Wochen wöchentlich, danach einmal alle vier Wochen.

Falls in Stadium I nach acht Wochen konservativer Therapie keine Heilungstendenz besteht, sind folgende Varianten möglich:

1. chirurgische Intervention, gemäßigt invasiv
2. alternativ: konservative Erhaltungstherapie bei fortgeschrittenem Stadium der Grunderkrankung, Palliativtherapie oder PatientInnenwunsch

Die chirurgische Intervention mit gemäßigter Invasivität entspricht dem chirurgischen Vorgehen, das bei Stadium II-Nekrosen zur Anwendung kommen.

Falls der/die PatientIn ein chirurgisches Vorgehen ablehnt wird eine konservative Erhaltungstherapie eingeleitet, die eine Progression der Erkrankung verhindern und dem/der PatientIn Beschwerdefreiheit gewährleisten soll. Sie entspricht im Prinzip der konservativen Therapie, wird allerdings individuell an die Symptome des/der PatientIn angepasst.

## **Stadium II:**

Da das Stadium II durch das Vorhandensein von Entzündungszeichen wie Schwellung, Schmerzen oder Sekretion gekennzeichnet ist, erfolgt vor der chirurgischen Intervention eine konservative Vorbehandlung.

1. konservative Behandlung/Vorbehandlung
2. gemäßigt invasive chirurgische Intervention - nach Abklingen der akuten Entzündungszeichen nach konservativer Vorbehandlung für maximal zwei Wochen
3. alternativ: konservative Erhaltungstherapie - bei fortgeschrittenem Stadium der Grunderkrankung, Palliativtherapie oder PatientInnenwunsch

Die einleitende konservative Vorbehandlung verfolgt das Ziel, die Infektion mit Mikroorganismen und die damit verbundene akute Beschwerdesymptomatik des/der PatientIn zu bekämpfen, und so eine optimale Ausgangssituation für den chirurgischen Eingriff zu schaffen.

- a) Antimikrobielle Mundspülung ... begleitend 3xtäglich Eigenspülung mit 0,1% CHX (falls möglich unter Anwendung einer Spülkanüle) durch den/die PatientIn oder eine pflegende Person
- b) Antibiotisch – Penicillin bis zum Abklingen der Schmerzen u. Entzündungszeichen bzw. mindestens für 14 Tage  
 Präparat: entsprechend dem Antibiogramm bevorzugt:  
 Amoxicillin + Clavulansäure 1g 2xtäglich  
bei Penicillin – Allergie:  
 nach Antibiogramm  
 z.B. Clindamycin 300 mg 4x1
- c) Schmerzkontrolle Nicht-steroidale Antirheumatika (Dexibuprofen)  
 evtl. additiv: Dihydrocodeinphosphat 60mg 2x1  
 alternativ: Metamizol  
 Antiphlogistisch (Dexibuprofen)
- d) bei Nachweis von Pilzen: Antimykotisch ... z.B. Miconazol (Daktarin® 2% orales Gel), Nystatin (Moronal® Mundspülung)
- e) Abdecken der Dehiszenz mit Solcoseryl-dental Adhäsivpaste®

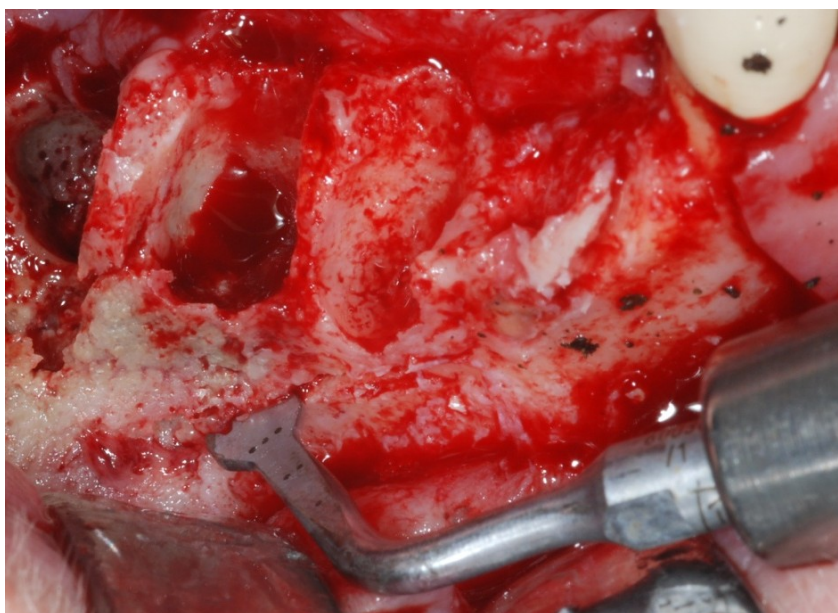
Die konservative Vorbehandlung erstreckt sich über zumindest zwei Wochen. In dieser Zeit erfolgt zumindest zweimal pro Woche eine Wundkontrolle bzw. die antimikrobielle Wundbehandlung beim Zahnarzt oder bei der Zahnärztin bzw. Oral- oder KieferchirurgIn.

ad gemäßigt invasive chirurgische Intervention:

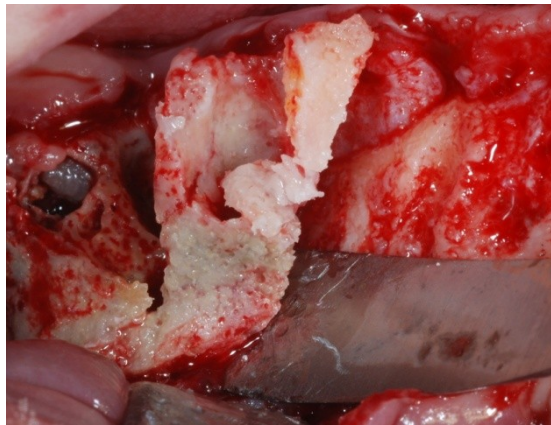
- Die chirurgische Therapie umfasst die Entfernung von Sequestern und das Debridement des betroffenen Kieferknochens mit möglichst vollständiger Entfernung der Nekrose. Anschließend erfolgt die Konturierung des Restkieferkammes. Der Eingriff wird in örtlicher Anästhesie durchgeführt. Um ein möglichst schonendes operatives Vorgehen zu gewährleisten kann der Knochenabtrag in Kombination mit innovativen Technologien wie Piezochirurgie (Piezotome, Satelec Aceton Group, Frankreich) und/oder Er:YAG (Fidelis II, Fotona D. D., Slowenien) Laser erfolgen. Anschließend wird die

Wunde mittels lokaler Verschiebelappenplastik plastisch und, falls notwendig nach Periostschlitzung, spannungsfrei gedeckt. Um die Dichtigkeit des Wundverschlusses sicherzustellen werden vertikale Rückstichnähte gelegt.

- Im Rahmen des chirurgischen Eingriffs wird der betroffene Knochen biopsiert und das Präparat an die Pathologie übermittelt. Neben der histologischen Verifizierung der Osteonekrose dient die Untersuchung in erster Linie dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen wie Metastase oder Tumor.
- Die postoperativen Wundkontrollen erfolgen nach einem, sieben und zehn Tagen.
- Die Nahtentfernung wird nach zehn Tagen durchgeführt.
- Einen Tag präoperativ beginnt die antibiotische Abschirmung und wird für 14 Tage fortgeführt.
- Postoperativ kann fakultativ zweimal pro Woche über zwei Wochen eine örtliche Low Level Laser Therapie (Helbo Minilaser 2075 F dent, HELBO Photodynamic Systems, Österreich) zur Biostimulation erfolgen. Bei bestehender Dehiszenz ist die photodynamische Therapie bis zur vollständigen mukosalen Ausheilung, maximal jedoch für acht Wochen, obligat.



**Abbildung 26** Piezochirurgische Knochenpräparation

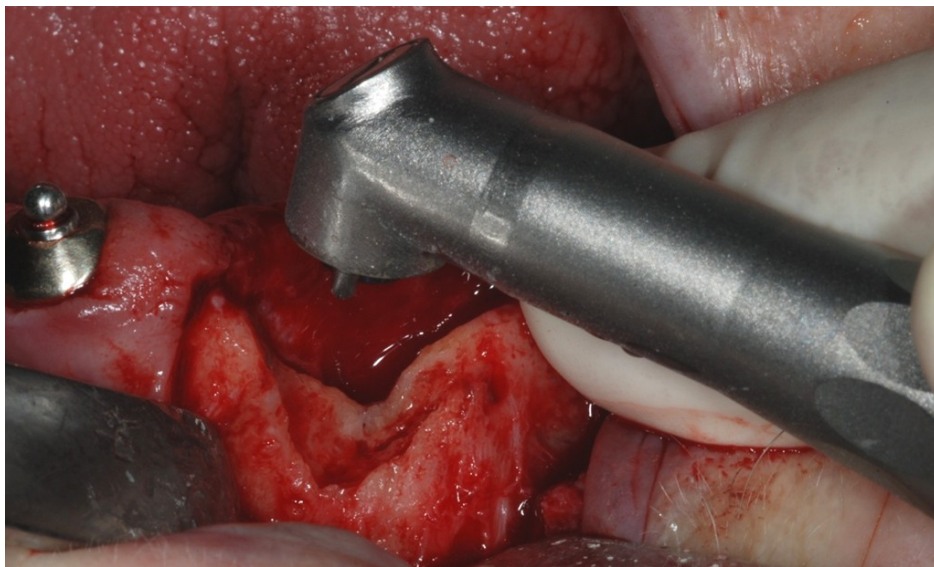


Abheben des nekrotischen Kieferkammareals

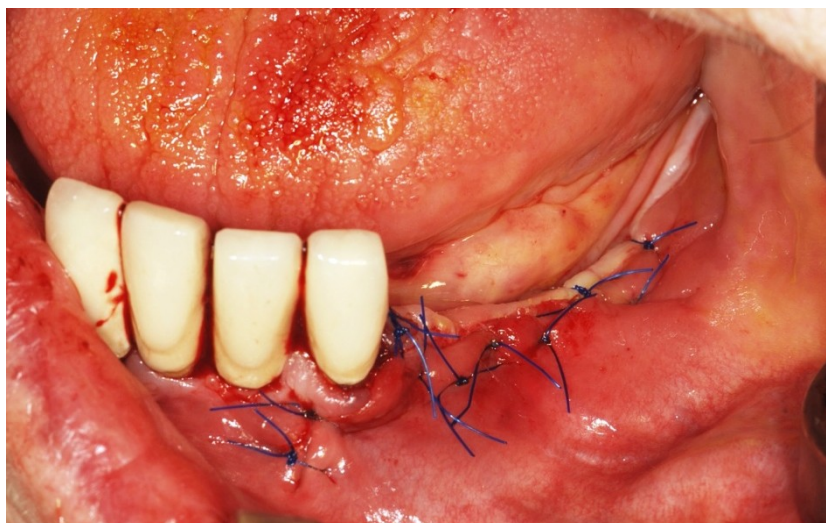


gewonnenes Präparat

**Abbildung 27** Nekrektomie



**Abbildung 28** Knochenpräparation zur Konturierung und Desinfektion des betroffenen Kieferkammareals mit dem Er:YAG Laser



**Abbildung 29** Spannungsfreier Wundverschluss

### ad konservative Erhaltungstherapie:

Die konservative Erhaltungstherapie kommt im Sinne einer Palliativtherapie zum Einsatz, falls die Grunderkrankung des/der PatientIn so weit fortgeschritten ist, oder der Allgemeinzustand so beeinträchtigt ist, dass die Belastung des/der PatientIn durch den chirurgischen Eingriff nicht gerechtfertigt ist. Es handelt sich um eine rein symptomatische Behandlung mit dem Ziel der Elimination von akuten Beschwerden wie Schwellung und Schmerzen und der Gewährleistung einer bestmöglichen Lebensqualität. Durch die getroffenen Maßnahmen soll ein Fortschreiten des Erkrankungsbildes bzw. das damit verbundene Auftreten von Folgekomplikationen verhindert werden. Die Therapie ist ebenfalls indiziert, wenn der/die PatientIn einem chirurgischen Eingriff nicht zustimmt.

Die therapeutischen Maßnahmen sind ident mit denen der konservativen Vorbehandlung.

- a) Antimikrobielle Mundspülung ... begleitend 3xtäglich Eigenspülung mit 0,1% CHX (falls möglich unter Anwendung einer Spülkanüle) durch den/die PatientIn oder eine pflegende Person
- b) Antibiotisch – Penicillin bis zum Abklingen der Schmerzen u. Entzündungszeichen bzw. mindestens für 14 Tage

Präparat: entsprechend dem Antibiogramm bevorzugt:

z.B. Amoxicillin + Clavulansäure 1g 2xtäglich

bei Penicillin – Allergie:

nach Antibiogramm

z.B. Clindamycin 300 mg 4x1

- c) Schmerzkontrolle Nicht-steroidale Antirheumatika (Dexibuprofen)  
evtl. additiv: Dihydrocodeinphosphat 60mg 2x1  
alternativ: Metamizol
- d) Antiphlogistisch (Dexibuprofen)
- e) bei Nachweis von Pilzen: Antimykotisch ... z.B. Miconazol (Daktarin® 2% orales Gel), Nystatin (Moronal® Mundspülung),
- f) Abdecken der Dehiszenz mit Solcoseryl-dental Adhäsivpaste®

**Mikrobiologischer Endbefund vom**

Untersuchungsart : Kultur

Prot.-Nr. :

Mikroskopie : grampositive Kokken gramnegative Stäbchen Pilze

**Kultur :**

Nachgewiesene Keime :

1. (+) **Serratia marcescens**
2. +++ **Streptokokken der "Viridans"-Gruppe**
3. + **Neisseria sp.**
4. ++ **Candida albicans**
5. +++ **Prevotella sp.**

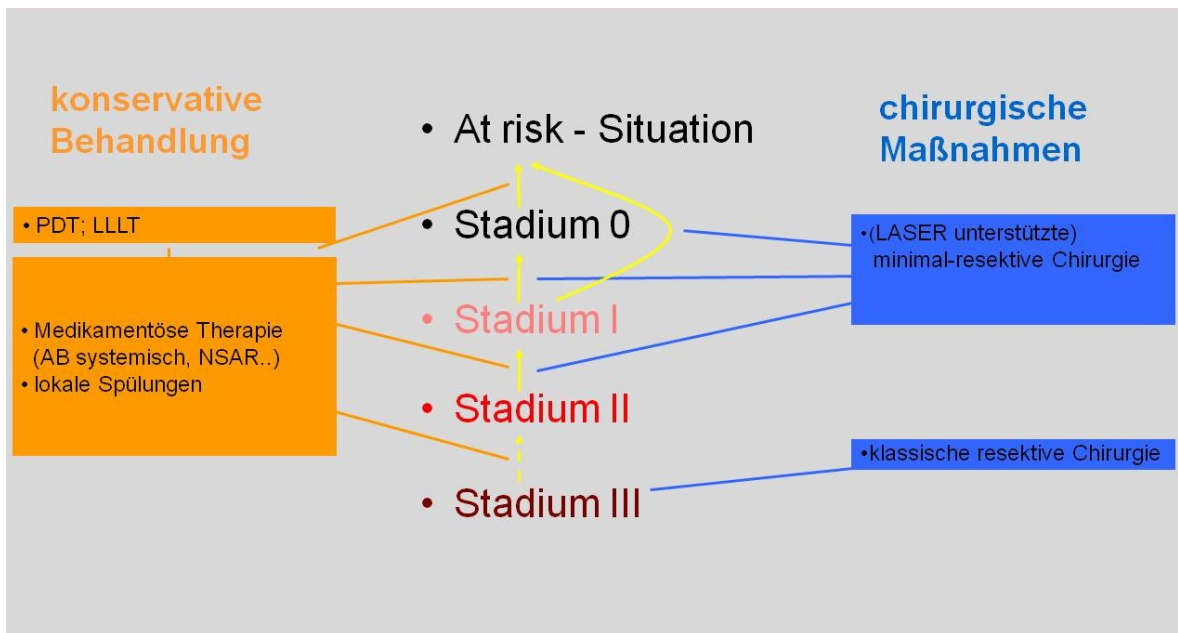
Antibiotikum	Keim 1
Amoxicillin	R
Amoxicillin/Clavulansäure	R
Piperacillin/Tazobactam	S
Cefalothin	R
Cefuroxim-Axetil	R
Cefoxitin	I
Cefotaxim	S
Ceftazidim	S
Cefepim	S
Meropenem	S
Gentamicin	S
Amikacin	S
Tetracyclin	R
Trimethoprim/Sulfonamid	S
Ciprofloxacin	S

S = sensibel, I = intermediär, R = resistent  
Zahlenwert gibt die MHK (minimale Hemmkonzentration) in mg/l an

**Abbildung 30** Mikrobiologischer Befund  
Beispiel für einen Mikrobiologischen Befund mit Antibiogramm bei einer Bisphosphonat-Patientin

**Stadium III:**

- 1) Im Stadium III erfolgt eine ausgedehnte chirurgische Therapie entsprechend des klinischen Zustandbildes an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in Intubationsnarkose. Ziel ist es den gesamten Anteil an nekrotischem Knochen zu entfernen, und aufgetretene Folgekomplikationen wie pathologische Frakturen zu therapieren, so dass eine kau- und sprachfunktionelle Rehabilitation bewerkstelligt werden kann. Dieses radikal chirurgische Vorgehen ist indiziert, wenn dadurch eine Verbesserung der aktuellen Lebensqualität für den/die PatientIn zu erwarten ist.
- 2) Alternativ kann eine konservative Erhaltungstherapie wie im Stadium II durchgeführt werden. Die Indikation hierfür sind fortgeschrittene Grunderkrankung, stark reduzierter Allgemeinzustand, mangelnde Aussicht auf erfolgreiche Verbesserung der Lebensqualität des/der PatientIn und entsprechender PatientInnenwunsch.



**Abbildung 31** Schematische Übersicht des therapeutischen Vorgehens

Stadienunabhängig sollten mobile Sequester entfernt werden, ohne dabei nicht betroffenen Knochen zu exponieren, und Folgeerscheinungen wie Entzündung und Weichteilverletzung zu verhindern. Wenn Zähne im Bereich des exponierten, nekrotischen Knochens symptomatisch sind, sollten sie extrahiert werden, da eine Exazerbation des nekrotischen Prozesses unwahrscheinlich ist. (Ruggiero et al. 2009)

Wird in der serologischen Untersuchung ein Vitamin-D-Mangel festgestellt, wird der/die PatientIn zwecks Substitutionstherapie an den/die die Grunderkrankung behandelnden Arzt/Ärztin verwiesen.

Ein mögliches Absetzen der iv.- BP-Therapie sollte durch den behandelnden Onkologen evaluiert werden. Kurzfristig bringt es keinen Vorteil, langfristig kann es sich aber positiv auf die Stabilität von schon bestehenden Nekrosen auswirken, bzw. zur Verhinderung des Auftretens neuer Läsionen beitragen. (Ruggiero et al. 2009, Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009) Das Absetzen einer peroralen BP-Therapie wurde mit der allmählichen Verbesserung des klinischen Zustandsbild in Verbindung gebracht. Falls möglich, sollte daher ein Absetzen oder eine Pausierung nach Absprache mit dem/der behandelnden Arzt bzw. Ärztin und dem/der PatientIn erfolgen. (Ruggiero et al. 2009, Marx, Cillo & Ulloa 2007)

Die klinischen Kontrolluntersuchungen erfolgen nach einem, zwei, drei, sechs, neun und zwölf Monaten. Radiologische Kontrollen mittels OPG werden unmittelbar postoperativ (Ausgangsbefund für nachfolgende Kontrollen) sowie nach drei und zwölf Monaten durchgeführt. Die Dokumentation erfolgt mit Hilfe des Formulars „PatientInnen-Begleitblatt der klinischen Prüfung „Evaluierung eines Konzeptes zur Behandlung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer“ (siehe Anhang).

## **Klinische Studie**

### **Ziel der Studie**

Ermittlung der Erfolgsquote des entwickelten Therapiekonzeptes in der chirurgischen Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose der Stadien I und II nach AAOMS-Klassifikation, bzw. Stadium 0 mit bestehender Fistel.

### **Material und Methoden**

#### Studiendesign:

prospektive klinische Fallstudie

#### PatientInnenkollektiv:

Die Studiengruppe wurde aus PatientInnen mit einer klinisch manifesten BRONJ, die am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie vorgestellt wurden, gebildet. Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte aus der Spezialambulanz für BisphosphonatpatientInnen zwischen März 2010 und Oktober 2011.

Die Einschlusskriterien waren:

- Abgelaufene oder laufende Therapie mit Bisphosphonaten
- Exponierter Kieferknochen, der seit mehr als acht Wochen besteht
- Bisphosphonatnekrose des Stadium I oder II nach Klassifikation der AAOMS, bzw. Stadium 0 und Fistel

- entsprechender Allgemeinzustand zur Durchführung des Eingriffs in lokaler Anästhesie

Ausschlusskriterien:

- lokoregionäre Strahlentherapie
- fortgeschrittene Grunderkrankung
- Wunsch des/der PatientIn nach palliativer bzw. symptomatischer Behandlung
- Stadium III

In jedem Fall erfolgte eine Kontaktaufnahme mit dem/der die Grunderkrankung behandelnden Arzt/Ärztin. Dabei wurde empfohlen die Indikation der Bisphosphonattherapie kritisch zu bewerten, ein Absetzen war jedoch keine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie.

Eine laufende Chemotherapie stellte eine Kontraindikation dar. In diesem Fall wurde bis zum Ende des Therapiezyklus und einer Erholung des Allgemeinzustandes abgewartet. Nicht ausgeschlossen wurden allerdings PatientInnen, bei denen in der Kontroll-Phase ein Jahr postoperativ die Chemotherapie wieder aufgenommen wurde.

#### Studienort:

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

#### Methoden

Bei der Erstvorstellung bzw. Rekrutierung des/der PatientIn für die klinische Studie erfolgte eine ausführliche allgemeine und spezielle Anamnese. Die notwendigen diagnostischen Schritte, die im Therapiekonzept detailliert beschrieben sind, wurden in die Wege geleitet. (siehe Kapitel Therapiekonzept bzw. Checkliste Bisphosphonat-Therapiestudie, Anhang).

Die Beschreibung der Erfolgsquote der Behandlungsmethode erfolgte mittels deskriptiver Statistik über eine Per-Protocol-Analyse. Als Erfolg wurde das Erreichen einer stabilen

Weichgewebsdeckung, (entspricht einer „at-risk“-Situation nach Klassifikation der AAOMS 2009) angesehen. Die erwartete Erfolgsquote betrug 90%.

Die praktische Umsetzbarkeit chirurgischen Vorgehens wurde vorweg anhand einer Fallserie von fünf PatientInnen geprüft. (Rugani et al. 2010) (siehe Anhang)

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz bestätigt (Ethikkommissions –Nummer: 21-255 ex 09/10).

## Ergebnisse

Zwischen März 2010 und September 2011 wurden in der Spezialambulanz für PatientInnen unter Bisphosphonat-Therapie des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie 111 PatientInnen im Alter von 34 bis 84 Jahren (Mittelwert  $62 \pm 10,8$  Jahre) mit entsprechender Diagnose vorstellig und gemäß dem oben beschriebenen Therapieschema behandelt. Die überwiegende Mehrheit dieses Kollektivs war weiblich (99 Patientinnen; 89,2%).

Rund 80% dieser PatientInnen litten an Mamma-Karzinom (41,4%) oder Osteoporose (39,6%). 57,7% hatten maligne Grunderkrankungen (Mamma-, Prostata- Nierenzell- oder Lungenkarzinom, multiples Myelom, CUP; bzw. Kombinationen), 42,3% nicht (Osteoporose, rheumatoide Arthritis; bzw. Kombinationen). Bei nur 21,6% wurden die Bisphosphonate rein peroral verabreicht, rund 80% erhielten die Therapie rein intravenös oder alternierend peroral-intravenös. Mehr als die Hälfte bekamen Zoledronsäure, weitere häufig verschriebene Wirkstoffe waren Ibandron- und Alendronsäure (13,5%). (Tabelle 4, Abbildung 32 und 33)

PatientInnen	Gesamt	111	100,00%
	davon weiblich	99	89,2%
Alter	jüngste	34	
	älteste	84	
	Median	63	
	Mittelwert	61,65	
Grunderkrankung	Mamma-Karzinom	46	41,4%
	Osteoporose	43	38,7%
	Sekundäre Osteoporose	1	0,9%
	Multipl. Myelom	9	8,1%
	Prostata-Karzinom	4	3,6%
	Nierenzell-Karzinom	2	1,8%
	Osteoporose + rheumatoide Arthritis	2	1,8%
	Lungen-Karzinom	1	0,9%
	Mamma-Karzinom + Lungen-Karzinom	1	0,9%
	CUP (cancer of unknown primary origin)	1	0,9%
	chronische Polyarthrit	1	0,9%
Bisphosphonat – Applikation	intravenös	80	72,1%
	per os	24	21,6%
	per os dann intravenös	6	5,4%
	intravenös dann per os	1	0,9%
Bisphosphonat – Präparat	Zoledronsäure	59	53,2%
	Ibandronsäure	15	13,5%
	Alendronsäure	15	13,5%
	Alendronsäure dann Ibandronsäure	3	2,7%
	Zoledronsäure dann Ibandronsäure	3	2,7%
	Alendronsäure dann Zoledronsäure	2	1,8%
	Zoledronsäure dann Pamidronsäure	1	0,9%
	Ibandronsäure dann Alendronsäure	1	0,9%
	Alendronsäure dann Pamidronsäure	1	0,9%
	Pamidronsäure	1	0,9%

**Tabelle 4** PatientInnen Bisphosphonat-Ambulanz

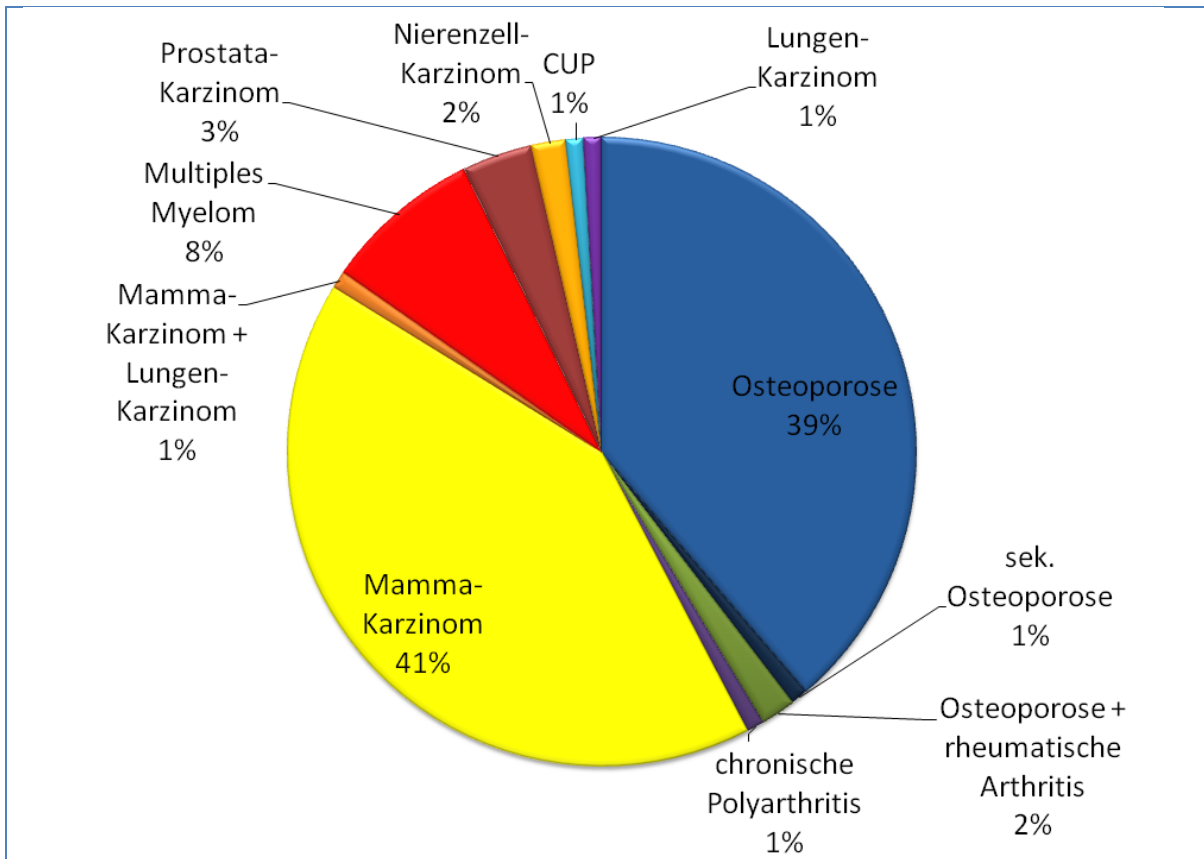


Abbildung 32 PatientInnen der BP-Ambulanz, Grunderkrankung

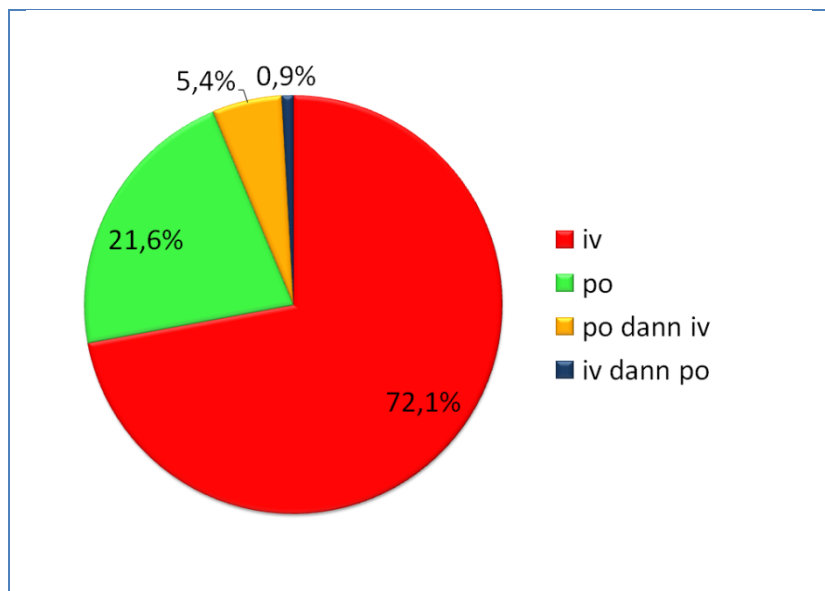


Abbildung 33 PatientInnen der BP-Ambulanz, BP-Applikation

Da zwei Patientinnen sowohl im Oberkiefer als auch im Unterkiefer unabhängige BRONJ-Läsionen aufwiesen, konnten bei den 111 PatientInnen des Studienkollektivs 113 Regionen identifiziert werden. (At-risk oder Stadium 0 Situationen wurden dabei pro

PatientIn als eine „Region“ gewertet). Rund 70% dieser Läsionen waren at-risk-Situationen bzw. im Stadium 0. Etwa 30% wiesen exponierte Knochenareale auf und wurden daher entsprechend der AAOMS Definition in Stadium I-III klassifiziert. (Tabelle 5, Abbildung 34)

Regionen – at risk, 0 oder BRONJ Läsion	Gesamt	113	100%
AAOMS Staging	at risk	73	64,6%
	0	7	6,2%
	I	3	2,7%
	II	23	20,3%
	III	7	6,2%
Management	Kontrolle (Herdbefund)	32	28,3%
	Eingriff unter BP Therapie (Herdsanierung, Implantation)	43	38,0%
	konservativ	6	5,3%
	konservativ palliativ	8	7,1%
	chirurg. lt. Protokoll	22	19,5%
	chirurg. lt. Protokoll MKG	1	0,9%
	chirurg. gemäßigt PatientInnenwunsch	1	0,9%

**Tabelle 5** BRONJ Staging und Management

Das laut dem entwickelten Therapieschema entsprechende Management war in 2/3 der Fälle eine Kontrolluntersuchung bzw. die Durchführung eines chirurgischen Eingriffs nach abgelaufener bzw. unter laufender Bisphosphonat-Therapie. Rund 20% wurden aufgrund ihrer BRONJ-Läsionen am Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie chirurgisch, weitere 5% konservativ behandelt. 8% wurden aufgrund des Status ihrer Grunderkrankung bzw. auf ausdrücklichen PatientInnenwunsch hin am Department konservativ palliativ bzw. mit gemäßigter chirurgischer Invasivität therapiert. Ein Patient wurde für den chirurgischen Eingriff an die Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie überwiesen. (Tabelle 5, Abbildung 35)

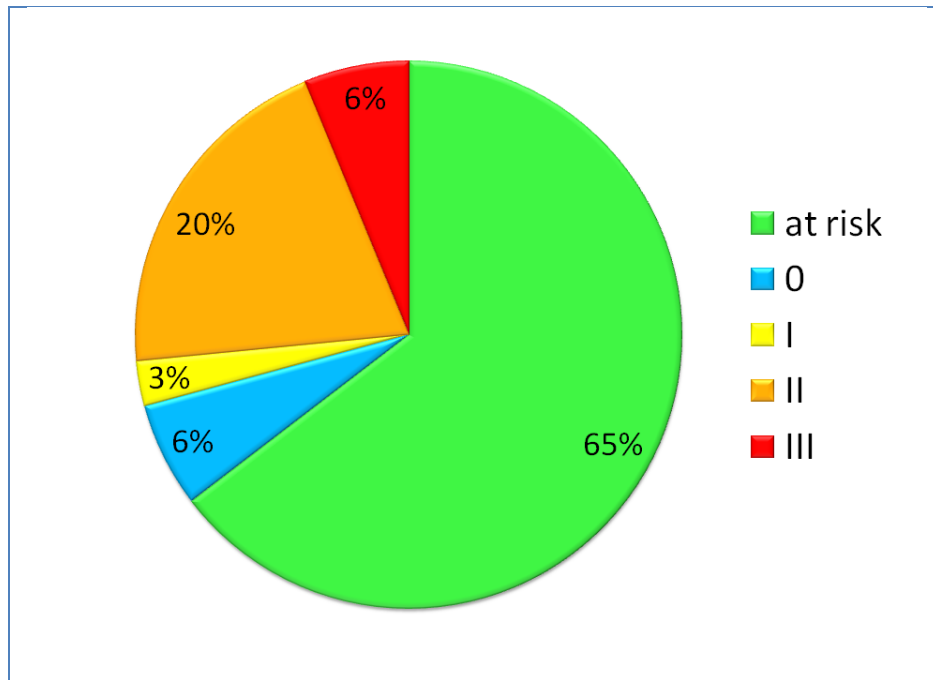


Abbildung 34 PatientInnen der BP-Ambulanz, Staging

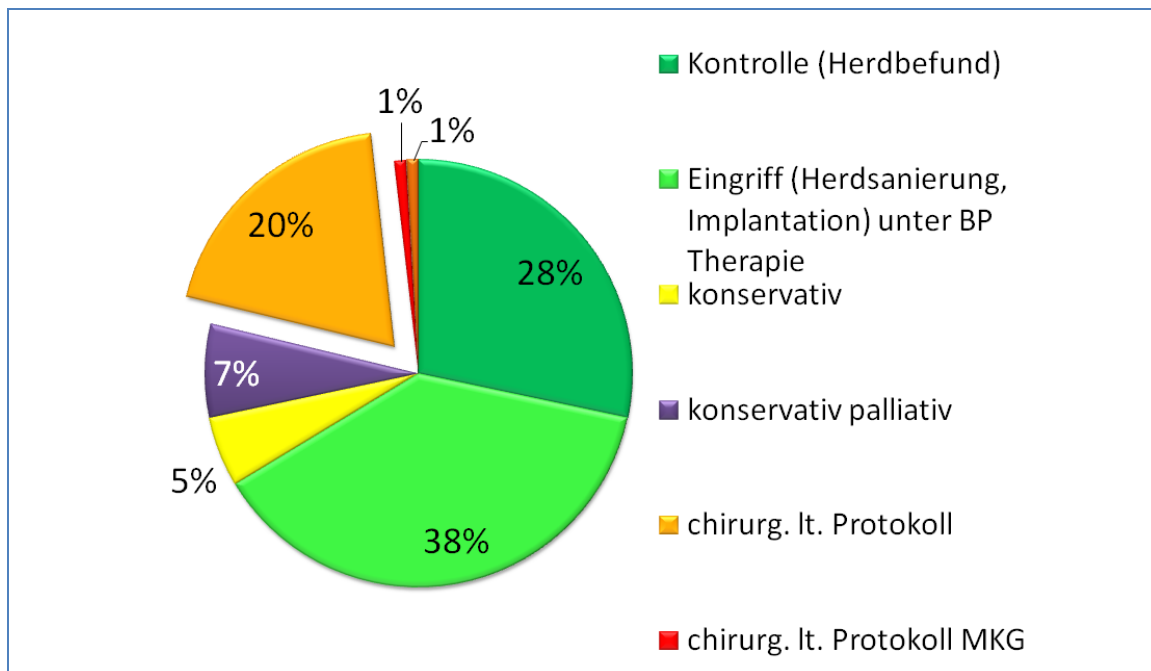


Abbildung 35 PatientInnen der BP-Ambulanz, therapeutische Maßnahmen

Aus dem Studienkollektiv unterzogen sich 22 PatientInnen (18 weiblich, 81,8%) mit BRONJ Stadium I und II im Alter von 44 bis 83 Jahren (Mittelwert  $66 \pm 9,3$  Jahre) dem gemäßigten chirurgischen Vorgehen laut Therapieschema am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie. (Tabelle 6) Davon litten zwölf an metastasierenden Malignomen (8 Mamma-Karzinom, 2 Prostata-Karzinom, 1 Nierenzell-

Karzinom, 1 Lungenzell-Karzinom), zwei an Multiplen Myelom und acht an Osteoporose. (Abbildung 36)

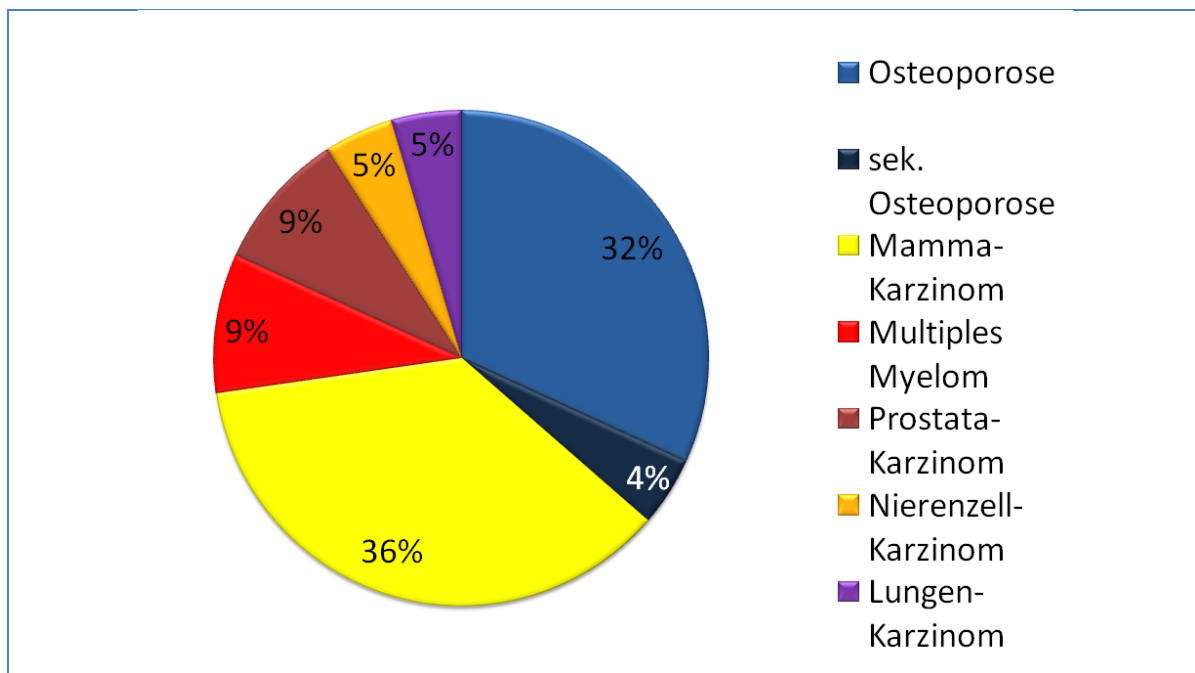


Abbildung 36 chirurgisch laut Protokoll therapierte PatientInnen, Grunderkrankung

13 bekamen Zoledronsäure (59,1%), vier Alendronsäure (18,2%), zwei Ibandronsäure (9,1%) und eine Patientin Risedronsäure (4,6%). Zwei Patientinnen bekamen zwei verschiedene Bisphosphonate (Zoledronsäure gefolgt von Ibandronsäure bzw. Zoledronsäure gefolgt von Pamidronsäure, jeweils 4,5%). Somit erhielt die Mehrheit der PatientInnen die Bisphosphonattherapie intravenös (77,3%). (Abbildung 37)

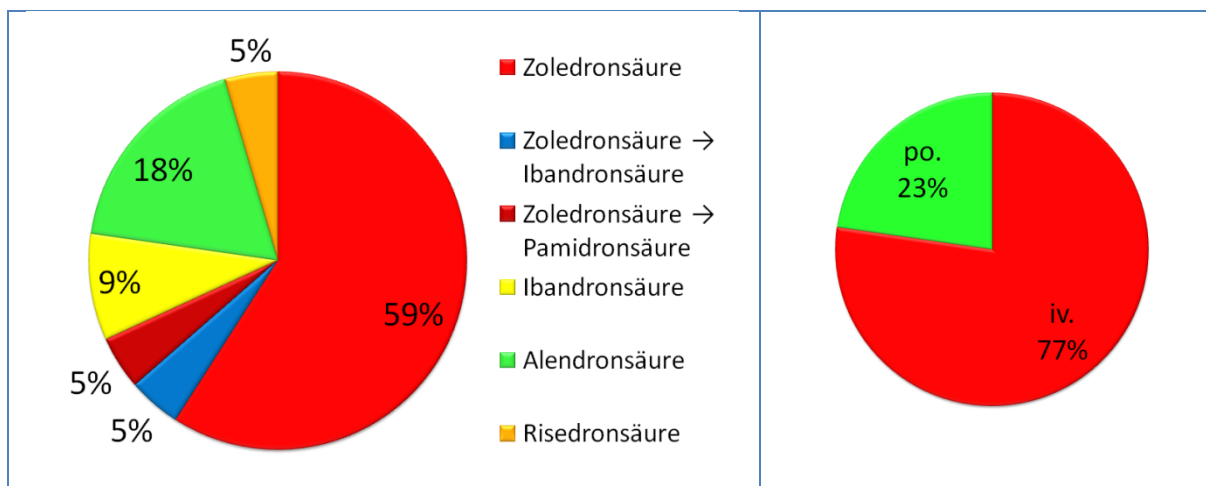


Abbildung 37 Bisphosphonattherapie – Präparat und Applikationsform

Name	m/w	Alter	Grund- erkrankung	Präparat	BRONJ	OP Datum	Ergebnis	Recall
B.T.	w	69	sekundäre Osteoporose	Fosamax®	II, 35- 38,	18.10.2010	Erfolg	1 Jahr
C.E.	w	65	Mamma Karzinom	Zometa®	II, 35-38	18.07.2011	Dehiszenz 38 nach 1 Monat	1 Jahr
E.E.	m	57	Prostata Karzinom	Zometa®	II, 38	17.05.2010	Erfolg	1 Jahr
G.S.	w	69	Osteoporose	Actonel®, (po., iv.)	I, 36	03.05.2010	Erfolg	1 Jahr
H.M.	w	76	Multiples Myelom	Zometa®	II, 16-17	28.06.2010	kein Recall	-
H.H.	w	59	Mamma Karzinom	Zometa®	II, regio 27	11.05.2010	Erfolg	1 Jahr
H.A.	w	67	Multiples Myelom	Zometa®	II, 45-46	10.10.2011	Erfolg	1 Jahr
K.M.	w	74	Mamma Karzinom	Zometa®	(0) II, 46-47	23.05.2011	Erfolg, Dehiszenz sekundär granuliert	1 Jahr
L.M.	w	48	Mamma Karzinom	Zometa®	II, 36	14.02.2011	verstorben (Erfolg 9 Monate, keine 12 Monatskontrolle)	-
M.F.	m	57	Nierenzell- Karzinom	Zometa®	II, 47-48	22.08.2011	Erfolg	1 Jahr
M.H.	w	64	Osteoporose	Bonviva®	II, 37-38	16.05.2011	Erfolg	1 Jahr
M.M.	w	63	Mamma Karzinom	Zometa®, Aredia®	II, 47	23.01.12	Erfolg	6 Monate
P.K.	w	83	Osteoporose	Fosamax®	II, 38	02.05.2011	Erfolg	1 Jahr
P.B.	m	66	Prostata- Karzinom	Zometa®	II, 44- 45	07.03.2011	Misserfolg, nach 1 Jahr Fistel mit Pus, (Sequester)	1 Jahr
R.G.	w	44	Lungen- Karzinom	Zometa®	II, 45- 47	15.11.2010	verstorben	-
R.R.	w	62	Osteoporose	Zometa®	II, 33-38	30.11.2010	Erfolg	1 Jahr
S.R.	w	68	Osteoporose	Fosamax®	II, 33-35	02.05.2011	Erfolg	1 Jahr
S.G.	w	71	Osteoporose	Fosamax®	II, 31-32, 34-35	23.01.2012	Erfolg	6 Monate
S.E.	w	68	Mamma- Karzinom	Zometa®	II, 16- 17	17.1.2011	Erfolg, Dehiszenz sekundär granuliert	1 Jahr
S.W.	w	66	Mamma Karzinom	Zometa® dann Bonviva®	(0) II, 13	28.02.2011	Erfolg	1 Jahr
W.M.	w	80	Mamma- Karzinom,	Bondronat®	II, 26	10.05.2010	Erfolg	1 Jahr
Z.P.	m	75	Osteoporose	Zometa®	II, 14-16	07.02.2011	Erfolg	1 Jahr

Tabelle 6 PatientInnen Therapiestudie BRONJ I+II

Fünf PatientInnen erfüllten das Studienprotokoll nicht zur Gänze und wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Eine Patientin erschien nicht zu den Kontrolluntersuchungen, zwei Patientinnen verstarben in der Recall-Phase und bei zwei weiteren Patientinnen erfolgte der chirurgische Eingriff so spät, dass die Recall-Phase noch nicht abgeschlossen ist. (Drop-out Rate: 22,7%). Bei den zuletzt erwähnten zwei Patientinnen verliefen die Eingriffe primär erfolgreich. Die Ergebnisse sind bei der 6-Monats-Kontrolle stabil.

17 PatientInnen mit 17 Läsionen wurden Protokoll-konform behandelt.

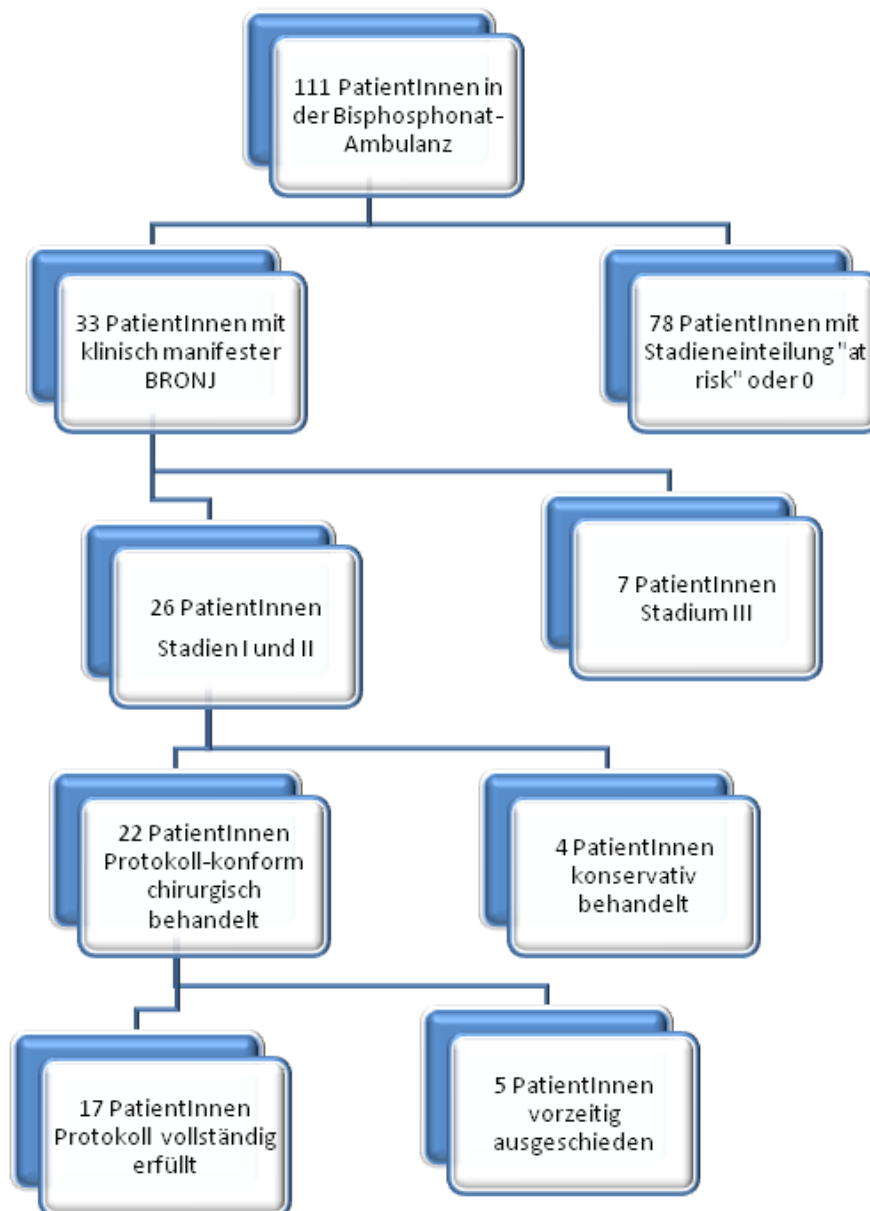


Abbildung 38 PatientInnen der BP-Ambulanz im Beobachtungszeitraum

Von diesen 17 PatientInnen war die Grunderkrankung bei sieben Osteoporose (41,2%; davon eine Patientin mit sekundärer Osteoporose nach Kortikoidtherapie wegen eines systemischen Lupus erythematodes), bei sechs Mamma-Karzinom (35,3%), bei zwei Prostata-Karzinom (11,7%) und bei je einem/r Nierenzell-Karzinom bzw. Multiples Myelom. (jeweils 5,9%). Zehn PatientInnen erhielten Zoledronsäure (58,8%), drei Alendronsäure (17,6%), zwei Ibandronsäure (11,8%) und eine Patientin Risedronsäure (5,9%). Eine Patientin erhielt zuerst Zoledronsäure und anschließend Ibandronsäure. (Abbildungen 39 und 40) 14 PatientInnen (82,4%) erhielten die Bisphosphonat-Therapie intravenös. 13 Läsionen waren im Unterkiefer lokalisiert (76,5%).

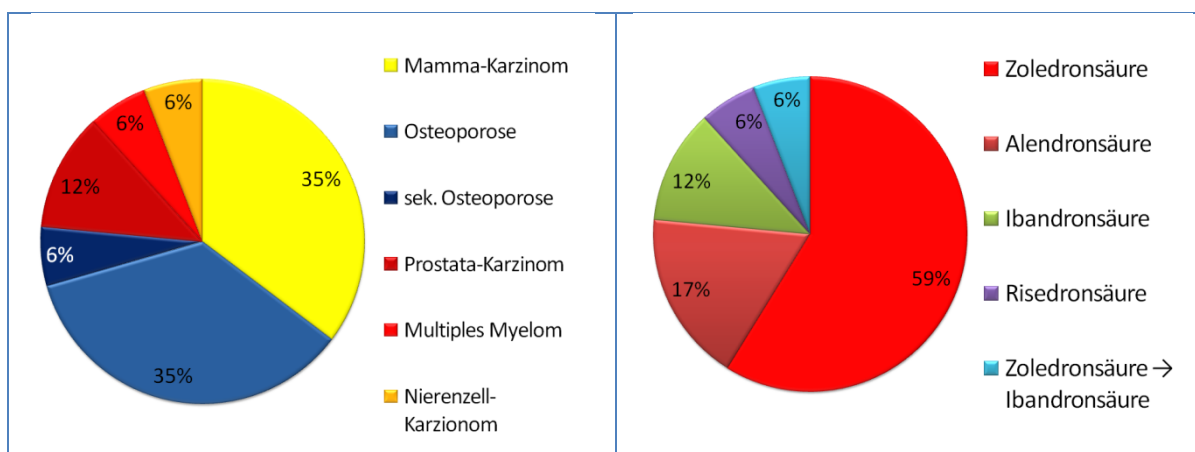


Abbildung 39 Grunderkrankung

Abbildung 40 BP-Therapie

In 15 Fällen konnte durch die Anwendung des Therapieschemas eine mukosale Heilung erzielt werden. (Erfolgsquote 88,2%). In 3 Fällen (20%) kam es postoperativ zu einer Dehiszenz, die im Rahmen der dann getroffenen Maßnahmen (lokale Spülungen, photodynamische Therapie, siehe Therapieschema) ausheilte. Eine Läsion im distalen Bereich der lingualen Kurvatur des linken Unterkiefers heilte nicht. Die betroffene Patientin litt an Brustkrebs und erhielt Zoledronat. Aufgrund der fortschreitenden Grunderkrankung wurde sie außerdem laufend chemotherapeutisch behandelt. Bei einem Patienten mit Prostata-Karzinom kam es zwölf Monate nach dem Ersteingriff zu einem Wiederauftreten von Symptomen (Fistel mit putrider Sekretion) in regio 45. In der digitalen Volumentomographie war zu erkennen, dass sich erneut ein Sequester gebildet hatte.

## Diskussion

Bei der Therapie von Bisphosphonat-Nekrosen Stadium I und II zeigt das mäßig-invasive chirurgische Vorgehen entsprechend dem entwickelten Schema in der hier vorgestellten Fallserie über 17 PatientInnen eine gute Erfolgsquote von beinahe 90%. Somit entspricht der Erfolg den Erwartungen und das therapeutische Procedere kann empfohlen werden. In Betracht zu ziehen ist in dieser Hinsicht allerdings die geringe Fallzahl der aktuellen Untersuchung, die die Reliabilität der Ergebnisse maßgeblich beeinflussen kann.

Die publizierten Erfolgsquoten der Behandlung der Bisphosphonatnekrose sind im Schnitt bescheiden. In einer Pubmed-Recherche über 2408 beschriebene Fälle zwischen 2003 und 2009 ermittelten Filleul et al. eine Heilungsrate von nur 35%, wobei das Erreichen eines stabilen Weichgewebsverschlusses und auch sonstige klinische Symptomenfreiheit als Heilung definiert war. (Filleul, Crompt & Saussez 2010)

Scoletta et al. (Scoletta et al. 2010) und Vescovi et al. (Vescovi et al. 2012) zeigten in ihren Untersuchungen, dass mit der chirurgischen Therapie bessere Ergebnisse zu erwarten sind als mit konservativen Ansätzen (76,9% vs. 41,7% (nicht signifikant) bzw. 80,4% vs. 27,5% (signifikant)).

O’Ryan et al. (O’Ryan et al. 2009) erzielten mit konservativen Mitteln nur bei 6 von 59 Fällen, (10,17%) und Nicolatou-Galitis et al. (Nicolatou-Galitis et al. 2011) bei 7 von 47 Läsionen (14,9%) eine stabile Weichgewebsdeckung. Van de Wyngaert et al. (Van den Wyngaert et al. 2009) erreichten immerhin bei 16 von 33 (53%) PatientInnen ein positives Ergebnis, wobei sich die therapeutischen Maßnahmen im Median über 20 Monate erstreckten.

Montebugnoli et al. hingegen, konnten keinen Unterschied zwischen konservativer und chirurgischer Therapie ermitteln, wobei die getroffenen chirurgischen Maßnahmen allerdings nur minimal invasiv waren, und kein plastischer Wundverschluss durchgeführt wurde. (Montebugnoli et al. 2007)

Beim Anblick der veröffentlichten Ergebnisse der chirurgischen Therapie fällt auf, dass die Erfolgsquote scheinbar in einem Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Publikation steht. Ältere Berichte zeigten keine vollends überzeugenden Resultate. So erreichten Pires et al.

(Pires et al. 2005) bei nur 3 von 11 (21%) Läsionen ein gutes Ergebnis und auch Migliorati et al. beschreiben, dass chirurgische Maßnahmen großteils nicht erfolgreich waren. (Migliorati et al. 2005) Darüber hinaus führten Abu-Id et al. an, dass 33% nach resektiver Chirurgie (Dekortikation, Sequestrotomie) einen erneuten Eingriff brauchten und Zarychansky et al. verwiesen auf die Möglichkeit der Verschlechterung des klinischen Zustandbildes durch das chirurgische Trauma. (Abu-Id et al. 2006, Zarychanski et al. 2006)

In rezenten Publikationen erzielte die chirurgische Therapie deutlich bessere Heilungsraten, die zumeist über 80% liegen. Somit entspricht auch das Ergebnis der aktuellen Untersuchung diesem Trend.

Mit einem gemäßigt invasiven chirurgischen Vorgehen erreichten Curi et al. (Curi et al. 2011) eine Heilung bei 20 von 25 Läsionen (80%) im Stadium I bzw. II nach AAOMS Klassifikation, wobei sie nur Fälle behandelten, die auf die konservative Therapie nicht angesprochen hatten. Stanton et al. (Stanton, Balasarian 2009) erzielten eine Erfolgsrate von 84% (33 PatientInnen), mussten allerdings bei 5 PatientInnen zwei-, bzw. bei einem Patienten dreimal reseziieren. Pautke et al. (Pautke et al. 2011) gaben unter Anwendung der Fluoreszenz-Markierung 95% an, veröffentlichten ihre Ergebnisse allerdings mit einem sehr kurzen Recall-Intervall von nur vier Wochen. Wilde et al. (Wilde et al. 2011b) schafften es bei 88% von 33 Läsionen, Stockmann et al. (Stockmann et al. 2010b) bei 89% (39 Läsionen) und Fleisher et al. (Fleisher et al. 2008, Fleisher et al. 2010) bei 90% von allerdings nur 10 PatientInnen eine stabile Weichgewebsdeckung zu etablieren. 100% Erfolg wurden von Williamson et al. (40 Fälle) und Markose et al. (15 Fälle) gemeldet. (Williamson 2010, Markose et al. 2009)

Lediglich Wutzl et al. erreichten eine vergleichsweise niedrige Erfolgsrate von 58,5% (24 von 41 PatientInnen). Auch sie wählten ein gemäßigt invasives Vorgehen, dass je nach Stadium leicht modifiziert wurde. Standardmäßig erfolgte jedoch eine vollständige Nekrektomie mit anschließender Dekortikation und abschließendem dichten Wundverschluss. (Wutzl et al. 2008)

Carlson und Basile und Seth et al. wählten einen radikal-chirurgischen Therapieansatz und berichten von sehr guten Ergebnissen von 91,6% (95 Läsionen) bzw. 100% (11 PatientInnen). Seth et al. behandelten dabei lediglich Läsionen die als Stadium III nach

AAOMS zu klassifizieren waren (orokutane Fistel bzw. pathologische Fraktur), und rekonstruierten den entstandenen Defekt anschließend durch ein vaskulär gestieltes Transplantat in Form eines osteokutanen Fibulalappens. Carlson und Basile betonten in ihrer Arbeit, dass im Falle einer BRONJ die Resektionsränder immer „ins Gesunde“ gelegt werden müssten, und reines Debridement bzw. eine Sequestrotomie daher abzulehnen seien. (Carlson, Basile 2009, Seth et al. 2010)

	Erfolgsrate
<b>konservative Therapie</b>	
O’Ryan et al. 2009	10,2%
Nicolatou-Galitis 2011	14,9%
Vescovi et al. 2012	27,5%
Scoletta et al. 2010	41,7%
Van de Wyngaert et al. 2009	53%
<b>chirurgische Therapie, gemäßigt invasiv</b>	
Wutzl et al. 2008	58,5%
Scoletta et al. 2010	76,9%
Curi et al. 2011	80%
Vescovi et al. 2012	80,4%
Stanton et al. 2009	84%
Pautke et al. 2011	85%
Wilde et al. 2011	88%
Stockmann et al. 2010	89%
Fleisher et al. 2008	90%
Williamson 2010	100%
Markose et al. 2009	100%
<b>chirurgische Therapie, radikal</b>	
Carlson und Basile 2009	92%
Seth et al. 2010	100%

**Tabelle 7** Publierte Erfolgsraten zur Therapie der BRONJ

### Prinzipien der BRONJ Therapie

Mit den ersten Fallbeschreibungen aus dem Jahr 2003 ist die BRONJ noch immer ein „junges“ wissenschaftliches Sujet. Die genaue Ätiologie und Pathogenese sind noch nicht geklärt. Folglich orientieren sich publizierte Behandlungsvorschläge an der individuellen Erfahrung der entsprechenden ChirurgInnen. Zu Beginn waren die wenigen publizierten Erfolgsquoten der chirurgischen Therapie bescheiden, weshalb R. E. Marx die Empfehlung aussprach, das Krankheitsbild nur konservativ symptomatisch zu behandeln. (Marx et al. 2005) Dieser Ansatz wurde und wird immer wieder übernommen (Suleman, Meer & Lurie 2007, Nicolatou-Galitis et al. 2012, Ruggiero et al. 2006, Ruggiero, Fantasia & Carlson

2006, Migliorati et al. 2005, Migliorati et al. 2005, Dickinson et al. 2009), oder zumindest als Therapie der 1. Wahl gesehen. (Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007, Ruggiero et al. 2009, Marx et al. 2005, Ruggiero et al. 2006, Ruggiero, Fantasia & Carlson 2006, Weitzman et al. 2007, Bagan et al. 2007, Cheng et al. 2005, Williamson 2010, Diego et al. 2007, Scoletta et al. 2010) Dies war mehrheitlich auch zum Zeitpunkt der Erstellung des Konzeptes für diese Dissertation der Fall.

Problematisch ist, dass ohne sicheren Weichteilverschluss eine Infektion und damit der Fortschritt der Erkrankung nur unter großem Aufwand und auch dann nicht zuverlässig ausgeschlossen werden kann. Als Folge kam es allmählich zur Veröffentlichung von Fallserien und schließlich auch Therapieempfehlungen, die die chirurgische Behandlung als Therapie der Wahl ansahen, und konservativen Maßnahmen nur adjuvante oder palliative Funktion zuwiesen. Je nach medizinischem Hintergrund der AutorInnen sind und waren diese Vorschläge mehr oder weniger radikal. Mit dieser Entwicklung decken sich auch die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten therapeutischen Maßnahmen, sowie aktuellere Stellungnahmen von Fachgesellschaften wie z.B. der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. (Grötz, Piesold & Al-Nawas 2012)

Ziel des im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Therapieschemas ist es, PatientInnen mit BRONJ individuell nach dem Stadium des Erkrankungsbildes zu behandeln und ein weiteres Fortschreiten zu verhindern, ohne dabei eine deutlich größere Morbidität zu verursachen. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die Vermeidung und die frühe Erkennung von Läsionen gerichtet. Unserer Erfahrung nach ist es bei guter PatientInnenführung und, falls Eingriffe bei RisikopatientInnen notwendig werden, bei Beachtung der Kautelen der Minimal-Invasivität und der Infektionsprophylaxe in den meisten Fällen gut möglich, die Entstehung von Bisphosphonatnekrosen zu verhindern. Im Falle der Erkrankung, sind die therapeutischen Maßnahmen umso erfolgversprechender, je weniger weit das Krankheitsstadium fortgeschritten ist. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Nicolatou-Galitis et al., die durch die Anwendung eines konservativen Behandlungsregimes eine signifikant höhere Heilungswahrscheinlichkeit in den niedrigen Stadien 0 und I erzielten ( $P=0,003$ ). (Nicolatou-Galitis et al. 2011) Vescovi et al. schilderten ebenfalls, dass der Erfolg der

angewandten gemäßigt invasiven chirurgischen Sanierung bei Frühformen besser ist und mit dem Stadium der Erkrankung korreliert (Vescovi et al. 2012), und Van den Wyngaert et al. berichteten, dass höhere BRONJ Stadien mit schlechteren Heilungsraten assoziiert sind. (Van den Wyngaert et al. 2009)

Darüber hinaus ist es in frühen Stadien mit begrenzter Ausdehnung der Nekrose möglich, das Ausmaß des chirurgischen Debridements gering zu halten und trotzdem die gesamte Nekrose zu entfernen. Auch der anschließende dichte und spannungsfreie Wundverschluss ist in der Regel mit vergleichsweise geringem chirurgischen Aufwand in Form von örtlichen Verschiebelappenplastiken zu bewerkstelligen.

Kleinere Eingriffe haben den Vorteil geringerer postoperativer Beschwerden für die PatientInnen. Diese haben im Fall der Bisphosphonat-Nekrose häufig bereits eine schwerwiegende Grunderkrankung, die Allgemeinzustand und Lebensqualität deutlich beeinflussen kann. Daher sollten ausgedehnte chirurgische Eingriffe auch nur dann durchgeführt werden, wenn der/die PatientIn davon voraussichtlich durch eine Verbesserung seiner/ihrer Lebensqualität profitieren wird.

Dabei ist zu bedenken, dass die kau- und sprachfunktionelle sowie ästhetische Regeneration bzw. prothetische Versorgung von ausgedehnten Kieferkammdefekten nach radikalen Resektionen ein derzeit noch ungelöstes Problem darstellt. Aufwendige chirurgische Verfahren zur Rehabilitation sind durch die im Allgemeinen lokal kompromittierte Situation des Empfängerbetts nur eingeschränkt möglich und können das erneute Auftreten einer Bisphosphonat-Nekrose mitauslösen. Bei abnehmbaren prothetischen Rekonstruktionen, die meist zumindest teilweise Schleimhaut-getragen sind, ist besonders auf die Vermeidung von Druckstellen zu achten, die einen Risikofaktor für das Entstehen einer weiteren Läsion darstellen.

Ein entscheidender Faktor zur Gewährleistung einer möglichst guten Lebensqualität ist ein stabiles Therapieergebnis. Dieses ist unserer Meinung nach nur mit inakter Mukosa möglich. Jede Form der Exposition des Kieferknochens, auch wenn deren Ausdehnung nur minimal ist (Fistel), birgt das Risiko einer Infektion durch im Mileu der Mundhöhle

vorhandene Keime. Darauf folgen Inflammation, Beschwerden und schlussendlich die Progression der Erkrankung. Die verhältnismäßig ausführlichen täglichen Hygienemaßnahmen um diese Infektion zu verhindern sind durch den/die PatientIn selbst meist nicht zu bewerkstelligen.

Daher sollte jede Form der Knochenexposition, sofern sie nicht in einem überschaubaren Zeitintervall von acht Wochen unter konservativer Therapie sekundär ausheilt, chirurgisch therapiert werden.

Widersprüchlich ist in diesem Zusammenhang die AAOMS Definition des Stadiums 0, da sie der eigentlichen Definition der Bisphosphonat-Nekrose mit dem Kardinal-Symptom des exponierten Knochens in der maxillofazialen Region nicht entspricht. Die vorgesehene Therapie für Läsionen des Stadiums 0 sind engmaschige Kontrolluntersuchungen. Dies trifft auch zu, wenn die PatientInnen eine Fistel aufweisen. (Ruggiero et al. 2009) Wie bereits erwähnt, stellte eine Fistel unserer Ansicht nach bereits eine minimale Form der Knochenexposition dar. Daher sollten diese Läsionen bereits als Stadium I, im Falle von Entzündungszeichen als Stadium II bewertet werden. Dieser Ansatz entspricht in Teilen der Definition der DÖSAK, da hier auch intraorale Schleimhautläsionen zu Stadium 1 gerechnet werden; Stadium 2, sieht jedoch jedenfalls freiliegenden Knochen vor. (DÖSAK 2011) Auch Bagan et al. und Woo, Mawardi and Treister sprechen dieses Problem an. (Woo, Mawardi & Treister 2009, Bagan et al. 2009) Letztere schlagen eine Unterteilung des Stadium 0 in Stadium 0<sub>sa</sub> (sinus tract asymptomatic) und Stadium 0<sub>ss</sub> (sinus tract symptomatic) vor.

Sieht man die Fistel als Knochenexposition, wie es in der aktuellen Arbeit praktiziert wird, löst sich dieser Widerspruch auf, da in diesen Fällen dann die Klassifikation als Stadium I oder II, mit entsprechender therapeutischer Konsequenz erfolgt. Symptomatische Fälle die Patienten „at risk“ ohne Knochenexposition betreffen, können nicht sicher als Bisphosphonatnekrose gewertet werden, da mögliche Differentialdiagnosen nicht zuverlässig ausgeschlossen werden können. Sie sollten daher auch weiterhin als „at risk“ gewertet und entsprechend ihrer Symptome behandelt werden. Folglich wäre das Stadium 0 nach AAOMS-Klassifikation 2009 obsolet.

Ist die BRONJ weit fortgeschritten, ist ein minimal oder gemäßigt invasives chirurgisches Vorgehen nicht erfolgsversprechend, weshalb die zu erwartenden peri- und postoperativen Folgeerscheinungen und Komplikationen dem/der PatientIn nicht zumutbar sind. Das chirurgische Vorgehen sollte in diesen Fällen umfassend sein, und alle bereits entstandenen Folgekomplikationen wie Kieferfrakturen und extraorale Fisteln miteinschließen. Ist durch das radikale Vorgehen keine Verbesserung der Lebensqualität des/der PatientIn absehbar, bzw. ist die Therapie dem/der PatientIn auf Grund eines zu stark reduzierten Allgemeinzustandes oder zu weit fortgeschrittener Grunderkrankung nicht zumutbar, ist eine konservative palliative Erhaltungstherapie das Vorgehen der Wahl.

Wichtig zu beachten ist, dass PatientInnen, bei denen die Therapie erfolgreich war, die also beschwerdefrei sind und keine Exposition von Kieferknochen aufweisen, trotzdem weiterhin als RisikopatientInnen zur Entwicklung einer BRONJ gelten. Um überhaupt von Erfolg sprechen zu können, sollten die entsprechenden Regionen zumindest über ein Jahr nachkontrolliert werden, um so beurteilen zu können ob das erzielte Ergebnis stabil ist. Trotzdem ist selbst danach ein Wiederauftreten von Symptomen jederzeit möglich. Ein Patient dieser Studie zeigte kurz vor der 12-Monats-Kontrolle noch blande Schleimhautverhältnisse, wenig später entwickelte sich in dieser Region erneut eine Fistel. (Abbildung 41) Die digitale Volumentomographie stellte die Formation eines Sequesters dar. (Abbildung 42)

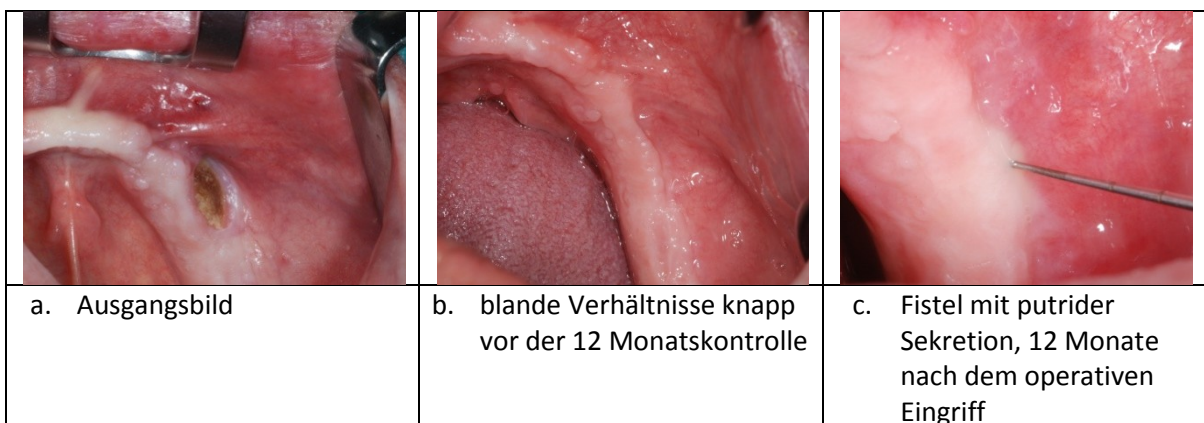
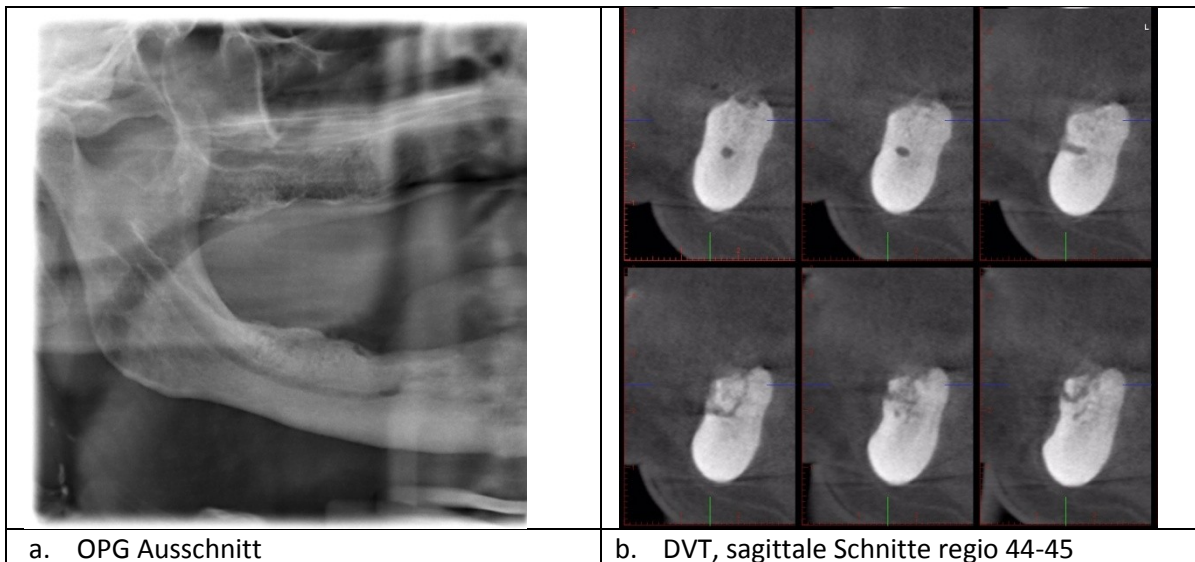


Abbildung 41 Misserfolg, klinisches Bild



**Abbildung 42** Misserfolg, Bildgebung

Kommt es zu einem Wiederauftreten des Erkrankungsbildes nach Verstreichen einer längeren symptomfreien Intervalls, kann diese Läsion wie eine neuauftretende Läsion beurteilt werden und der therapeutische Weg in diesem Sinn geplant werden. In diesem Fall wurde somit ein weiterer chirurgischer Eingriff mit mäßiger Invasivität durchgeführt.

### **Adjuvante innovative Technologien**

Innovative Techniken wie die Lasertechnologie oder die Piezochirurgie werden in der Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie bereits bei zahlreichen Indikationen angewendet. Auch die chirurgische Therapie der Bisphosphonatnekrose stellt ein mögliches Einsatzgebiet dar.

Das Laserlicht verfügt über einige spezielle Eigenschaften die es für den Gebrauch in der Medizin geeignet machen. Es kann sowohl organisches Gewebe oder Detritus als auch mikrobielle Beläge abtragen und vaporisieren und die behandelte Region desinfizieren. (Atalay et al. 2011)

### Softlaser

Die Anwendung der Lasertechnologie in der Medizin geschieht mit Lasern unterschiedlicher Wellenlänge und Energiedosis. Softlaser, also Laser mit Lichtstärken im Milliwatt-Bereich, sollen durch Biostimulation die Wundheilung verbessern und werden in

der photodynamischen Therapie für antiseptische Zwecke eingesetzt. (Jakse et al. 2007, Payer et al. 2005, Demir et al. 2010, Dörtbudak et al. 2001)

In in vitro Studien wurde berichtet, dass die Low-Level-Lasertherapie die Knochenneubildung fördert, indem sie unter anderem die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten begünstigt. In Tierstudien zeigten sich außerdem positive Effekte auf die Knochenheilung in den ersten 15 Tagen. Pinheiro et al. schilderten darüber hinaus, dass es bei der Heilung von Knochendefekten zu einer gesteigerten Knochenneubildung um anorganisches Knochenersatzmaterial kam. (Pinheiro et al. 2009, Pinheiro et al. 2003) Die Anwendung der Low-Level-Lasertherapie bei BRONJ-Läsionen soll zu einer signifikanten Reduktion der Symptome wie Schmerzen, Ödem, putride Sekretion und Fisteln, sowie zu einer Verkleinerung der Knochenexposition führen. (Scoletta et al. 2010)

Vescovi et al. verwendeten den Nd:YAG (Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat) – Laser zur Biostimulation mit oder ohne kombinierter chirurgischer Therapie bei 10 PatientInnen. Sie konnten damit in 9 von 10 Fällen Erfolg erzielen, im Vergleich zu einer Gruppe ohne Laserapplikation, bei der sie nur in 5 von 10 Fällen eine mukosale Heilung erreichten. (Vescovi et al. 2007)

In einer anderen Arbeit ermittelten sie, dass die Kombination aus antibiotischer Therapie, gemäßigt invasivem chirurgischen Vorgehen und Softlasertherapie 1x wöchentlich über zwei Monate postoperativ zu besseren Heilungsergebnissen bei OsteoporosepatientInnen und PatientInnen mit maligner Grunderkrankung führt. (Vescovi et al. 2012) Kritisch zu bedenken ist in dieser Hinsicht allerdings, ob dieser Effekt tatsächlich durch die Anwendung der Low-level-laser Therapie und nicht eher durch die intensivierete Nachbetreuung der PatientInnen nach dem Eingriff zustande gekommen ist.

### Hardlaser

Ein weiteres Ergebnis der eben zitierten Studie war, dass der Einsatz des Er:YAG-Lasers zum chirurgischen Knochenabtrag bei PatientInnen mit maligner Grunderkrankung zu einem signifikant besseren Resultat führte (Heilungsrate 90,3% vs. 53,8%). (Vescovi et al. 2012) Hardlaser sollen ein besonders schonendes und Gewebs-erhaltendes Operieren ermöglichen und antibakterielle Effekte bieten. In der Knochenchirurgie wurden

außerdem beschleunigte Revaskularisierung und Regeneration, Effekte ähnlich denen der Low Level Laser Therapie, beschrieben. (Pourzarandian et al. 2004, de Mello et al. 2008) Folglich wurden sie auch zur Entfernung nekrotischen Gewebes (Angiero et al. 2009) und zum Knochenabtrag in Fällen von BRONJ angewandt. (Vescovi et al. 2010, Stübinger et al. 2009) Das Laserlicht des Er:YAG Lasers wird einerseits durch Wasser und andererseits durch Hydroxylapatit gut absorbiert. Dadurch ist er für die Anwendung im Hartgewebe gut geeignet. (Vescovi et al. 2012)

Der Gewebeabtrag geschieht ohne direkten Kontakt, wodurch keine mechanische oder thermische Belastung des Gewebes entsteht, die die Gefahr der Zellschädigung und damit der Beeinträchtigung der anschließenden Heilung in sich birgt. (Atalay et al. 2011) Durch die Vaporisation des Wassers werden die Schichten des mineralisierten Gewebes rasch abgetragen und eine nicht kontaminierte unverletzte Knochenoberfläche bleibt zurück. (Hibst 1992)

Die Wellenlänge des von uns verwendeten Er:YAG Lasers führt nicht zur Koagulation oder Karbonisation. Folglich wird die klinische Beurteilbarkeit des Knochens hinsichtlich seiner Vaskularisierung durch die Anwendung des Lasers nicht gefährdet. Durch die Ablation kommt es zur Blutung des ortsständigen Knochens und es entsteht eine Knochenoberfläche, die für die Anhaftung neuer Zellen und somit für die Regeneration und Revaskularisierung ideal ist. (Vescovi et al. 2012)

### Piezochirurgie

Die Piezochirurgie soll einerseits den Eingriff für die PatientInnen angenehmer machen und andererseits ein präzises und schonenderes Vorgehen mit reduzierter postoperativer Morbidität und weniger Komplikationen als mit konventionellen rotierenden Instrumenten bieten. Sie soll für die behandelten Knochen weniger traumatisch sein und die Vitalität der Zellen und die Knochenqualität erhalten. (Pekovits et al. 2012, Labanca et al. 2008)

Mögliche Einsatzgebiete sind die Parodontologie, die Endochirurgie, die Implantologie, die orthognathe Chirurgie, die ästhetische Gesichtschirurgie, die otologische Chirurgie,

die Neurochirurgie, die orthopädische Chirurgie und die Handchirurgie. (Labanca et al. 2008)

Bei der Piezochirurgie arbeiten die Instrumente über Mikrovibrationen, die durch den piezoelektrischen Effekt entstehen. Der Effekt wurde erstmals 1880 von Jean und Marie Curie beschrieben. Er schildert die Verformung bestimmter Materialien wie gewissen Keramiken und Kristallen wenn sie von elektrischem Strom durchquert werden. Das polarisierte piezokeramische Element oszilliert indem es sich senkrecht zur angelegten Spannung komprimiert bzw. ausdehnt. Die Frequenz der Vibrationen kann angepasst werden. In der Piezochirurgie, die 1988 vom italienischen Chirurgen Tomaso Vercellotti entwickelt wurde, beträgt sie 25-29 kHz. Die dadurch entstehenden Schwingungen von 60 bis 210 µm schneiden spezifisch mineralisiertes Gewebe und schonen die Weichgewebe incl. neurovaskulärem Gewebe, die erst bei Frequenzen über 50 kHz geschnitten werden. Mit der stärksten Einstellung, dem „boosted mode“, arbeiten die Geräte mit Frequenzen bis zu 30 kHz mit Pausen, um ein Überhitzen zu vermeiden und eine optimale Schneidleistung zu gewährleisten. Die mikroskopische Untersuchung von Knochenfragmenten zeigte keine Anzeichen einer Koagulationsnekrose und vitale Zellen auf der Knochenoberfläche. (Robiony et al. 2007) Um einen exakten Schnitt zu gewährleisten, ist das Arbeiten mit nur minimalem Anpressdruck essentiell. Der niedrigere Kraftaufwand senkt das Ausmaß der Morbidität der angrenzenden Weichgewebe. (Labanca et al. 2008, Pavlikova et al. 2011)

Die Anwendung der Piezochirurgie scheint die Knochenheilung in ihrer ersten Phase zu begünstigen. Sie führt zu einem früheren Anstieg des „bone morphogenetic protein“, kontrolliert die Entzündung durch die Reduktion proinflammatorischer Cytokine besser, und stimuliert das Bone Remodeling bereits nach 56 Tagen. (Preti et al. 2007)

Und zuletzt wird durch die Anwendung der Piezochirurgie die Belastung der PatientInnen durch Geräusche und Mikrovibrationen verringert, der psychologische Stress minimiert und dadurch eventuell die Durchführung der Osteotomie unter Lokalanästhesie ermöglicht. (Pavlikova et al. 2011)

Negative Aspekte sind vor allem die verlängerte Operationszeit und das mögliche Überhitzen beim Arbeiten mit zuviel Anpressdruck. (Labanca et al. 2008)

In der Studie brachte der Einsatz der Technologie vor allem den Vorteil des gesteigerten PatientInnenkomforts, da alle Eingriffe in örtlicher Anästhesie durchgeführt wurden. Durch die Piezochirurgie war es möglich, den Knochenabtrag trotz der verlängerten Operationszeit und des mitunter reduzierten Allgemeinzustandes der PatientInnen schonend und gründlich durchzuführen. Ein möglicher Vorteil für die anschließende Knochenheilung lässt sich aus der aktuellen Untersuchung nicht ableiten.

### **Schlüsselfaktoren für die erfolgreiche Therapie der BRONJ**

Auch wenn die Erfolgsraten der chirurgischen BRONJ Therapie in rezenten Publikationen gut sind, ist noch nicht geklärt, welche Faktoren tatsächlich für das Gelingen entscheidend sind. Einige Maßnahmen scheinen von Bedeutung zu sein. So ist die Reduktion der bakteriellen Belastung durch konservative Mittel vor einem chirurgischen Eingriff zu empfehlen. Dies beugt auch Komplikationen bei der postoperativen Wundheilung vor. Auch das Verhindern einer Reinfektion durch die Gewährleistung eines dichten Wundverschlusses und sauberer Wundverhältnisse nach dem Eingriff tragen dazu bei. Die photodynamische Therapie kann in diesem Sinn eingesetzt werden. Ob durch die Softlaser-Behandlung auch die Geweberegeneration gefördert wird, ist zu klären. Für die Bewerkstelligung eines dichten Wundverschlusses sind außerdem lokale Faktoren, wie die anatomische Ausprägung von Mundboden und Vestibulum von Bedeutung.

Die Art und der Fortschritt der Grunderkrankung, bzw. daraus folglich die getroffenen therapeutischen Maßnahmen gelten als Risikofaktor zur Entstehung der BRONJ und könnten daher auch auf die Heilung nach erfolgtem chirurgischen Eingriff eine Rolle spielen. Bei einer Patientin kam es nach primär blanden Wundverhältnissen zu einer Dehiszenz der Wundränder, die bei der Ein-Monats-Kontrolle diagnostiziert wurde, und die auf die daraufhin eingeleitete konservative Therapie nicht ausheilte. Die Patientin litt an Mamma-Karzinom mit progredientem Verlauf, weshalb erneut eine Chemotherapie begonnen wurde.

Ein Patient der aktuellen Untersuchung entwickelte nach etwa einem Jahr erneut einen Sequester mit begleitender Fistel im operierten Areal. Mögliche Ursachen für diesen Misserfolg sind primär falsche Resektionsränder und daraus resultierend die inkomplette

Nekrektomie oder die Entwicklung einer neuen Nekrose, zum Beispiel nach lokaler Druckstelle.

Die Wahl der Resektionsränder kann sich unter Umständen schwierig gestalten, weshalb die chirurgische Therapie von mit dem Krankheitsbild erfahrenen ChirurgInnen durchgeführt werden sollte. Präoperativ können CT, DVT und MRT hilfreich sein, intraoperativ erfolgt die Orientierung an der makroskopischen Erscheinung des Kieferknochens. Die Anwendung der Fluoreszenz-Markierung kann hilfreich sein.

Postoperativ ist vor allem die Vermeidung erneuter Risikofaktoren wie Prothesen-Druckstellen oder lokaler Inflammation entscheidend. Das bedeutet, dass auch die ordentliche Mundhygiene eine große Rolle spielt, um ein stabiles Therapieergebnis gewährleisten zu können. Diese Anforderungen sind nur erfüllbar, wenn die PatientInnen detailliert über die Risikofaktoren der BRONJ-Entstehung und – Progression unterrichtet sind, und regelmäßige Recall-Untersuchungen und evtl. auch Hygienesitzungen wahrnehmen.

### **Studienkollektiv**

Auffällig bei der Zusammensetzung des Studienkollektivs ist, dass der Anteil der PatientInnen mit Mamma-Karzinom oder Osteoporose, mit intravenöser Bisphosphonat-Therapie, sowie der Frauenanteil besonders groß war.

Fast 90% der PatientInnen im Kollektiv waren weiblich. Der hohe Prozentsatz an Patientinnen mit Mamma-Karzinom (41,4%) übersteigt sogar den erwarteten großen Teil der PatientInnen mit Osteoporose (39,6%). Diese Daten sind keineswegs als repräsentativ für diese Region einzuschätzen. Sie kamen vielmehr durch eine besonders intensive Zusammenarbeit des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie mit der Universitätsklinik für Frauenheilkunde zustande. Folglich erklärt sich auch der äußerst hohe Frauenanteil, da die Erkrankungen Mamma-Karzinom und Osteoporose überwiegend Frauen betreffen.

Der Großteil der PatientInnen erhielt die Bisphosphonat-Therapie intravenös. Dies ist nicht allein durch die Art der Grunderkrankung zu erklären, zeigt aber, dass allgemein die

Tendenz zur intravenösen Applikation besteht. Der Grund hierfür könnte in der höheren PatientInnencompliance und der kontrollierteren Dosierbarkeit liegen.

Naturgemäß ist unter den in einer klinischen Einrichtung vorgestellten PatientInnen ebenso die Gruppe mit klinisch manifesten BRONJ-Läsionen eher groß, und nicht als Indiz für die Prävalenz der Bisphosphonat-Nekrose zu werten.

Der Anteil an PatientInnen die mit „at-risk“ bzw. Stadium 0 klassifiziert wurden korreliert mit dem Anteil der laut Therapieschema einer Kontrolluntersuchung bzw. einem Eingriff unter Bisphosphonattherapie zugeführt wurde.

### **Schlussfolgerung**

Prävention ist das primäre Ziel im Umgang mit dem Risiko der Entwicklung einer Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie. Daher ist neben der prätherapeutischen Herdsanierung die routinemäßige zahnärztliche Begleitung mit regelmäßigen Recalls von RisikopatientInnen essentiell. Kommt es zur Nekrose, so ist die frühe Erkennung und Einleitung der therapeutischen Maßnahmen von entscheidender Bedeutung. Das Ziel der Behandlung ist die Wiedererlangung einer stabilen mukosalen Deckung des Kieferkamms und die subjektive Symptomenfreiheit des/der PatientIn. Führen konservative Maßnahmen in einem überschaubaren Zeitintervall von acht Wochen nicht zum Erfolg, so wird die chirurgische Intervention empfohlen. Um bleibende Beeinträchtigungen in Funktion und Ästhetik durch die getroffenen Maßnahmen gering zu halten, sollen Resektionen so minimal invasiv wie möglich sein, jedoch den gesamten nekrotischen Bereich erfassen. In fortgeschrittenen Nekrose-Fällen ist eine ausgedehnte chirurgische Therapie indiziert, sofern dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität des/der PatientIn erwartet werden kann.

## Literaturverzeichnis

- Abu-Id, M.H., Acil, Y., Gottschalk, J. & Kreusch, T. 2006, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw", *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG*, vol. 10, no. 2, pp. 73-81.
- Abu-Id, M.H., Warnke, P.H., Gottschalk, J., Springer, I., Wiltfang, J., Acil, Y., Russo, P.A. & Kreusch, T. 2008, ""Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw", *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, vol. 36, no. 2, pp. 95-103.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2007, "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 65, no. 3, pp. 369-376.
- Agrillo, A., Ungari, C., Filiaci, F., Priore, P. & Iannetti, G. 2007, "Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis", *The Journal of craniofacial surgery*, vol. 18, no. 5, pp. 1071-1075.
- Allen, M.R. & Burr, D.B. 2009, "The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 61-70.
- Allen, M.R., Kubek, D.J., Burr, D.B., Ruggiero, S.L. & Chu, T.M. 2011, "Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 22, no. 2, pp. 693-702.
- Almasan, H.A., Baciut, M., Rotaru, H., Bran, S., Almasan, O.C. & Baciut, G. 2011, "Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases", *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, vol. 52, no. 4, pp. 1233-1241.
- Alons, K., Kuijpers, S.C., de Jong, E. & van Merkesteyn, J.P. 2009, "Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 107, no. 2, pp. e1-7.
- American Association of Endodontists 2006, , *Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws [AAE Position Statement]* [Homepage of American Association of Endodontists], [Online]. Available:

<http://www.tupeloendo.com/pdfs/Bisphosphonate-Associated-Osteonecrosis.pdf>12.01.2012].

- American College of Rheumatology 2006, 01.06.2006-last update, *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw [ACR Hotline]* [Homepage of American College of Rheumatology], [Online]. Available: <http://www.rheumatology.org/publications/hotline/0606onj.asp>09.01.2012].
- American Dental Association Council on Scientific Affairs 2006, "Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations", *J Am Dent Assoc.*, , no. 137, pp. 1144-1150.
- Angiero, F., Sannino, C., Borloni, R., Crippa, R., Benedicenti, S. & Romanos, G.E. 2009, "Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser", *Lasers in medical science*, vol. 24, no. 6, pp. 849-856.
- Arce, K., Assael, L.A., Weissman, J.L. & Markiewicz, M.R. 2009, "Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 75-84.
- 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.
- Atalay, B., Yalcin, S., Emes, Y., Aktas, I., Aybar, B., Issever, H., Mandel, N.M., Cetin, O. & Oncu, B. 2011, "Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery?", *Lasers in medical science*, vol. 26, no. 6, pp. 815-823.
- Badros, A., Weikel, D., Salama, A., Goloubeva, O., Schneider, A., Rapoport, A., Fenton, R., Gahres, N., Sausville, E., Ord, R. & Meiller, T. 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*, vol. 24, no. 6, pp. 945-952.
- Bagan, J., Blade, J., Cozar, J.M., Constela, M., Garcia Sanz, R., Gomez Veiga, F., Lahuerta, J.J., Lluch, A., Massuti, B., Morote, J., San Miguel, J.F. & Solsona, E. 2007, "Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates", *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, vol. 12, no. 4, pp. E336-40.
- Bagan, J.V., Jimenez, Y., Diaz, J.M., Murillo, J., Sanchis, J.M., Poveda, R., Carbonell, E., Gavalda, C. & Scully, C. 2009, "Osteonecrosis of the jaws in intravenous

bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification", *Oral oncology*, vol. 45, no. 7, pp. 645-646.

Bagan, J.V., Jimenez, Y., Gomez, D., Sirera, R., Poveda, R. & Scully, C. 2008, "Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates", *Oral oncology*, vol. 44, no. 11, pp. 1088-1089.

Baim, S. & Miller, P.D. 2009, "Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 24, no. 4, pp. 561-574.

Bamias, A., Kastiris, E., Bamia, C., Moulopoulos, L.A., Melakopoulos, I., Bozas, G., Koutsoukou, V., Gika, D., Anagnostopoulos, A., Papadimitriou, C., Terpos, E. & Dimopoulos, M.A. 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*, vol. 23, no. 34, pp. 8580-8587.

Bartl, R., Von Tresckow, E. & Bartl, C. 2005, ***Bisphosphonat-Manual: Wirkungen - Indikationen - Strategien***, 1st edn, Springer.

Bartl, R., Frisch, B., Von Tresckow, E. & Bartl, C. 2007, *Bisphosphonates in Medical Practice: Actions - Side Effects - Indications - Strategies*, Springer.

Bedogni, A., Blandamura, S., Lokmic, Z., Palumbo, C., Ragazzo, M., Ferrari, F., Tregnaghi, A., Pietrogrande, F., Procopio, O., Saia, G., Ferretti, M., Bedogni, G., Chiarini, L., Ferronato, G., Ninfo, V., Lo Russo, L., Lo Muzio, L. & Nocini, P.F. 2008, "Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 105, no. 3, pp. 358-364.

Bedogni, A., Saia, G., Bettini, G., Tronchet, A., Totola, A., Bedogni, G., Ferronato, G., Nocini, P.F. & Blandamura, S. 2011, "Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis", *Oral oncology*, vol. 47, no. 5, pp. 420-424.

Benford, H.L., Frith, J.C., Auriola, S., Monkkonen, J. & Rogers, M.J. 1999, "Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs", *Molecular pharmacology*, vol. 56, no. 1, pp. 131-140.

Beumer, J., 3rd, Silverman, S., Jr & Benak, S.B., Jr 1972, "Hard and soft tissue necroses following radiation therapy for oral cancer", *The Journal of prosthetic dentistry*, vol. 27, no. 6, pp. 640-644.

Biasotto, M., Chiandussi, S., Dore, F., Rinaldi, A., Rizzardi, C., Cavalli, F. & Di Lenarda, R. 2006, "Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated

osteonecrosis of the jaws", *Acta Odontologica Scandinavica*, vol. 64, no. 6, pp. 348-354.

- Bisdas, S., Chambron Pinho, N., Smolarz, A., Sader, R., Vogl, T.J. & Mack, M.G. 2008, "Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients", *Clinical radiology*, vol. 63, no. 1, pp. 71-77.
- Bittner, T., Lorbeer, N., Reuther, T., Bohm, H., Kubler, A.C. & Muller-Richter, U.D. 2012, "Hemimandibulectomy after bisphosphonate treatment for complex regional pain syndrome: A case report and review on the prevention and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, vol. 113, no. 1, pp. 41-47.
- Black, D.M., Delmas, P.D., Eastell, R., Reid, I.R., Boonen, S., Cauley, J.A., Cosman, F., Lakatos, P., Leung, P.C., Man, Z., Mautalen, C., Mesenbrink, P., Hu, H., Caminis, J., Tong, K., Rosario-Jansen, T., Krasnow, J., Hue, T.F., Sellmeyer, D., Eriksen, E.F., Cummings, S.R. & HORIZON Pivotal Fracture Trial 2007, "Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis", *The New England journal of medicine*, vol. 356, no. 18, pp. 1809-1822.
- Black, D.M., Thompson, D.E., Bauer, D.C., Ensrud, K., Musliner, T., Hochberg, M.C., Nevitt, M.C., Suryawanshi, S., Cummings, S.R. & Fracture Intervention Trial 2000, "Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 85, no. 11, pp. 4118-4124.
- Bock, O., Boerst, H., Thomasius, F.E., Degner, C., Stephan-Oelkers, M., Valentine, S.M. & Felsenberg, D. 2007, "Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention", *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, vol. 7, no. 2, pp. 144-148.
- Boissier, S., Magnetto, S., Frappart, L., Cuzin, B., Ebetino, F.H., Delmas, P.D. & Clezardin, P. 1997, "Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices", *Cancer research*, vol. 57, no. 18, pp. 3890-3894.
- Bonacina, R., Mariani, U., Villa, F. & Villa, A. 2011, "Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients", *Journal (Canadian Dental Association)*, vol. 77, pp. b147.
- Bonewald, L.F. 2007, "Osteocytes as dynamic multifunctional cells", *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1116, pp. 281-290.
- Boonyapakorn, T., Schirmer, I., Reichart, P.A., Sturm, I. & Massenkeil, G. 2008, "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies", *Oral oncology*, vol. 44, no. 9, pp. 857-869.

- Burrows, H. 2002, , *Bryant & May Matchworkers Strike Register* [Homepage of Archives in London and the M25 area], [Online]. Available: [http://www.aim25.ac.uk/cgi-bin/vcdf/detail?coll\\_id=5372&inst\\_id=49](http://www.aim25.ac.uk/cgi-bin/vcdf/detail?coll_id=5372&inst_id=49) [2012, 24.01.2012].
- Carlson, E.R. & Basile, J.D. 2009, "The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 85-95.
- Cheng, A., Mavrokokki, A., Carter, G., Stein, B., Fazzalari, N.L., Wilson, D.F. & Goss, A.N. 2005, "The dental implications of bisphosphonates and bone disease", *Australian Dental Journal*, vol. 50, no. 4 Suppl 2, pp. S4-13.
- Chiandussi, S., Biasotto, M., Dore, F., Cavalli, F., Cova, M.A. & Di Lenarda, R. 2006, "Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws", *Dento maxillo facial radiology*, vol. 35, no. 4, pp. 236-243.
- Christgau, S., Bitsch-Jensen, O., Hanover Bjarnason, N., Gamwell Henriksen, E., Qvist, P., Alexandersen, P. & Bang Henriksen, D. 2000, "Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy", *Bone*, vol. 26, no. 5, pp. 505-511.
- Christodoulou, C., Pervena, A., Klouvas, G., Galani, E., Falagas, M.E., Tsakalos, G., Visvikis, A., Nikolakopoulou, A., Acholos, V., Karapanagiotidis, G., Batziou, E. & Skarlos, D.V. 2009, "Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone", *Oncology*, vol. 76, no. 3, pp. 209-211.
- Coleman, R.E. 2005, "Bisphosphonates in breast cancer", *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, vol. 16, no. 5, pp. 687-695.
- Crosetti, E., Battiston, B. & Succo, G. 2009, "Piezosurgery in head and neck oncological and reconstructive surgery: personal experience on 127 cases", *Acta Otorhinolaryngologica Italica : Organo Ufficiale Della Societa Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale*, vol. 29, no. 1, pp. 1-9.
- Curi, M.M., Cossolin, G.S., Koga, D.H., Zardetto, C., Christianini, S., Feher, O., Cardoso, C.L. & dos Santos, M.O. 2011, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 69, no. 9, pp. 2465-2472.
- de Groen, P.C., Lubbe, D.F., Hirsch, L.J., Daifotis, A., Stephenson, W., Freedholm, D., Pryor-Tillotson, S., Seleznick, M.J., Pinkas, H. & Wang, K.K. 1996, "Esophagitis associated with the use of alendronate", *The New England journal of medicine*, vol. 335, no. 14, pp. 1016-1021.

- de Mello, E.D., Pagnoncelli, R.M., Munin, E., Filho, M.S., de Mello, G.P., Arisawa, E.A. & de Oliveira, M.G. 2008, "Comparative histological analysis of bone healing of standardized bone defects performed with the Er:YAG laser and steel burs", *Lasers in medical science*, vol. 23, no. 3, pp. 253-260.
- Delanian, S. & Lefaix, J.L. 2004, "The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway", *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 73, no. 2, pp. 119-131.
- Delmas, P.D., Eastell, R., Garnero, P., Seibel, M.J., Stepan, J. & Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation] 2000, "The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 11 Suppl 6, pp. S2-17.
- Delp, M.D., Colleran, P.N., Wilkerson, M.K., McCurdy, M.R. & Muller-Delp, J. 2000, "Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity", *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 278, no. 6, pp. H1866-73.
- Demir, T., Kara, C., Ozbek, E. & Kalkan, Y. 2010, "Evaluation of neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser, scalpel incision wounds, and low-level laser therapy for wound healing in rabbit oral mucosa: a pilot study", *Photomedicine and laser surgery*, vol. 28, no. 1, pp. 31-37.
- Dickinson, M., Prince, H.M., Kirsa, S., Zannettino, A., Gibbs, S.D., Mileskin, L., O'Grady, J., Seymour, J.F., Szer, J., Horvath, N. & Joshua, D.E. 2009, "Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment", *Internal Medicine Journal*, vol. 39, no. 5, pp. 304-316.
- Diego, R., D'Orto, O., Pagani, D., Agazzi, A., Marzano, U., Derada Troletti, G., Fontanella, W. & Pignataro, L. 2007, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 103, no. 3, pp. e1-5.
- Diel, I.J., Bergner, R. & Grötz, K.A. , *Bisphosphonate und ihre häufigsten Nebenwirkungen* [Homepage of rs media GmbH], [Online]. Available: <http://www.cgg-mannheim.de/resources/downloads/Bisphosphonate2.pdf>; [2012, 14.03.2012].
- Dimitrakopoulos, I., Magopoulos, C. & Katopodi, T. 2007, "Mandibular osteomyelitis in a patient with pyknodysostosis: a case report of a 50-year misdiagnosis", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 65, no. 3, pp. 580-585.

- Dimopoulos, M.A., Kastritis, E., Bamia, C., Melakopoulos, I., Gika, D., Roussou, M., Migkou, M., Eleftherakis-Papaiakovou, E., Christoulas, D., Terpos, E. & Bamias, A. 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*, vol. 20, no. 1, pp. 117-120.
- Disel, U., Besen, A.A., Ozyilkan, O., Er, E. & Canpolat, T. 2012, "A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit", *Oral oncology*, vol. 48, no. 2, pp. e2-3.
- Dixon, R.B., Tricker, N.D. & Garetto, L.P. 1997, *Bone turnover in elderly canine mandible and tibia*.
- Dominguez, L.J., Di Bella, G., Belvedere, M. & Barbagallo, M. 2011, "Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates", *Biogerontology*, vol. 12, no. 5, pp. 397-408.
- Donoghue, A.M. 2005, "Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw", *The Medical journal of Australia*, vol. 183, no. 3, pp. 163-164.
- Dore, F., Filippi, L., Biasotto, M., Chiandussi, S., Cavalli, F. & Di Lenarda, R. 2009, "Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw", *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 50, no. 1, pp. 30-35.
- Dörtbudak, O., Haas, R., Bernhart, T. & Mailath-Pokorny, G. 2001, "Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis", *Clinical oral implants research*, vol. 12, no. 2, pp. 104-108.
- DÖSAK 2011, , *Strukturierte Datenerfassung der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen (BP-ONJ)*. Available: [https://bp-onj-datenbank.de/downloads/E-081125\\_Fragebogen-OJN-DOESAK.pdf](https://bp-onj-datenbank.de/downloads/E-081125_Fragebogen-OJN-DOESAK.pdf) [2012, Jänner/29].
- Drescher, W. & Kurth, A.A. 2008, "Knochennekrose unter Chemotherapie" in *Fortbildung Osteologie 2*, eds. K.M. Peters & D.P. König, 1st edn, Steinkopff, Deutschland, pp. 22-27.
- Durie, B.G., Katz, M. & Crowley, J. 2005, "Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates", *The New England journal of medicine*, vol. 353, no. 1, pp. 99-102; discussion 99-102.
- Engroff, S.L. & Coletti, D. 2008, "Bisphosphonate related osteonecrosis of the palate: report of a case managed with free tissue transfer", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 105, no. 5, pp. 580-582.
- Epstein, J.B., Wong, F.L., Dickens, A., Szasz, I. & Lepawsky, M. 1992, "Bone and gallium scans in postradiotherapy osteonecrosis of the jaw", *Head & neck*, vol. 14, no. 4, pp. 288-292.

- Estilo, C.L., Fornier, M., Farooki, A., Carlson, D., Bohle, G., 3rd & Huryn, J.M. 2008, "Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 24, pp. 4037-4038.
- Favia, G., Pilolli, G.P. & Maiorano, E. 2009, "Osteonecrosis of the jaw correlated to bisphosphonate therapy in non-oncologic patients: clinicopathological features of 24 patients", *The Journal of rheumatology*, vol. 36, no. 12, pp. 2780-2787.
- Fedele, S., Porter, S.R., Woo, S.B., Campisi, G., Madrid, C., Noam, Y. & Konttinen, Y.T. 2011, *Diagnostic and therapeutic aspects of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – protocol for EAOM*, Leitlinie edn, European Association of Oral Medicine, Europa.
- Fedele, S., Porter, S.R., D'Aiuto, F., Aljohani, S., Vescovi, P., Manfredi, M., Arduino, P.G., Broccoletti, R., Musciotto, A., Di Fede, O., Lazarovici, T.S., Campisi, G. & Yarom, N. 2010, "Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series", *The American Journal of Medicine*, vol. 123, no. 11, pp. 1060-1064.
- Felsenberg, D., Hoffmeister, B., Amling, M., Mundlos, S., Seibel, R. & Fratzl, P. 2006, , *Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie*. Available: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/53506> [2012, 18.06.2006].
- Ferrari, S., Bianchi, B., Savi, A., Poli, T., Multinu, A., Balestreri, A. & Ferri, A. 2008, "Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 66, no. 5, pp. 999-1003.
- Ficarra, G., Beninati, F., Rubino, I., Vannucchi, A., Longo, G., Tonelli, P. & Pini Prato, G. 2005, "Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment", *Journal of clinical periodontology*, vol. 32, no. 11, pp. 1123-1128.
- Filleul, O., Crompton, E. & Saussez, S. 2010, "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases", *Journal of cancer research and clinical oncology*, vol. 136, no. 8, pp. 1117-1124.
- Fleisch, H.A. 2007, "Einführung in die Bisphosphonate. Geschichte und Wirkungsmechanismen", *Orthopäde*, vol. 36, no. 2, pp. 103-109.
- Fleisch, H.A. 2001, "Molekulare Wirkmechanismen der Bisphosphonate: Osteoklasten im Fadenkreuz", *Pharmazie in unserer Zeit*, vol. 30, no. 6, pp. 500-504.
- Fleisher, K.E., Doty, S., Kottal, S., Phelan, J., Norman, R.G. & Glickman, R.S. 2008, "Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note",

*Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 66, no. 12, pp. 2646-2653.

- 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.
- Fournier, P., Boissier, S., Filleur, S., Guglielmi, J., Cabon, F., Colombel, M. & Clezardin, P. 2002, "Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats", *Cancer research*, vol. 62, no. 22, pp. 6538-6544.
- Freiberger, J.J. 2009, "Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 96-106.
- Freiberger, J.J. & Feldmeier, J.J. 2010, "Evidence supporting the use of hyperbaric oxygen in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 68, no. 8, pp. 1903-1906.
- Freiberger, J.J., Padilla-Burgos, R., McGraw, T., Suliman, H.B., Kraft, K.H., Stolp, B.W., Moon, R.E. & Piantadosi, C.A. 2012, "What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 70, no. 7, pp. 1573-1583.
- Fröhlich, M. 2011, "Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrosen", *Zahnmedizin up2date*, vol. 5, no. 1, pp. 63-80.
- Garetto, L.P., Chen, J., Parr, J.A. & Roberts, W.E. 1995, "Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans", *Implant dentistry*, vol. 4, no. 4, pp. 235-243.
- Gnegel, F. 2003, , *Phosphornekrose*. Available: <http://www.gnegel.de/zuendnekrose.htm> [2011, 18.10.2011].
- Gogas, H. & Fennelly, D. 1996, "Avascular necrosis following extensive chemotherapy and dexamethasone treatment in a patient with advanced ovarian cancer: case report and review of the literature", *Gynecologic oncology*, vol. 63, no. 3, pp. 379-381.
- Greuter, S., Schmid, F., Ruhstaller, T. & Thuerlimann, B. 2008, "Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw", *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, vol. 19, no. 12, pp. 2091-2092.

- Grötz, K.A. & Diel, I.J. 2005, "Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie", *Im Focus Onkologie*, vol. 3, pp. 52-55.
- Grötz, K.A., Piesold, J.-. & Al-Nawas, B. 2012, 04/2012-last update, *Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. S3 Leitlinie der DGMKG* [Homepage of AWMF online], [Online]. Available: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-091l\\_S3\\_Bisphosphonat-assoziierte\\_Kiefernekrose\\_2012-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf) [2012, 22.06.2012].
- Grötz, K.A. & Al-Nawas, B. 2006, "Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ?", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 64, no. 10, pp. 1571-1572.
- Guarneri, V., Miles, D., Robert, N., Dieras, V., Glaspy, J., Smith, I., Thomssen, C., Biganzoli, L., Taran, T. & Conte, P. 2010, "Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer", *Breast cancer research and treatment*, vol. 122, no. 1, pp. 181-188.
- Guise, T.A. 2008, "Antitumor effects of bisphosphonates: promising preclinical evidence", *Cancer treatment reviews*, vol. 34 Suppl 1, pp. S19-24.
- Guise, T.A. & Mundy, G.R. 1998, "Cancer and bone", *Endocrine reviews*, vol. 19, no. 1, pp. 18-54.
- Han, Z.H., Palnitkar, S., Rao, D.S., Nelson, D. & Parfitt, A.M. 1997, "Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 12, no. 4, pp. 498-508.
- Hansen, T., Kunkel, M., Springer, E., Walter, C., Weber, A., Siegel, E. & Kirkpatrick, C.J. 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*, vol. 451, no. 6, pp. 1009-1017.
- Harper, P.G., Trask, C. & Souhami, R.L. 1984, "Avascular necrosis of bone caused by combination chemotherapy without corticosteroids", *British medical journal (Clinical research ed.)*, vol. 288, no. 6413, pp. 267-268.
- Harper, R.P. & Fung, E. 2007, "Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 65, no. 3, pp. 573-580.
- Harris, M. 1992, "The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy", *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, vol. 30, no. 5, pp. 313-318.

- Hasegawa, Y., Kawabe, M., Kimura, H., Kurita, K., Fukuta, J. & Urade, M. 2012, "Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, vol. 114, no. 3, pp. 318-324.
- Hess, L.M., Jeter, J.M., Benham-Hutchins, M. & Alberts, D.S. 2008, "Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users", *The American Journal of Medicine*, vol. 121, no. 6, pp. 475-483.e3.
- Hewitt, C. & Farah, C.S. 2007, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review", *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, vol. 36, no. 6, pp. 319-328.
- Hibst, R. 1992, "Mechanical effects of erbium:YAG laser bone ablation", *Lasers in surgery and medicine*, vol. 12, no. 2, pp. 125-130.
- Hirshberg, A., Leibovich, P. & Buchner, A. 1994, "Metastatic tumors to the jawbones: analysis of 390 cases", *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, vol. 23, no. 8, pp. 337-341.
- Hirshberg, A., Shnaiderman-Shapiro, A., Kaplan, I. & Berger, R. 2008, "Metastatic tumours to the oral cavity – Pathogenesis and analysis of 673 cases", *Oral oncology*, vol. 44, no. 8, pp. 743-752.
- Hoefert, S. & Eufinger, H. 2011, "Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 69, no. 2, pp. 362-380.
- Hoefert, S. & Eufinger, H. 2005, "Osteonecrosis of the jaws as a possible adverse effect of the use of bisphosphonates", *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie : MKG*, vol. 9, no. 4, pp. 233-238.
- Hoff, A.O., Toth, B.B., Altundag, K., Guarneri, V., Adamus, A., Nooka, A.K., Sayegh, G.G., Johnson, M.M., Gagel, R.F. & Hortobagyi, G.N. 2006, *Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. ASCO Annual Meeting Proceedings (postmeeting edition).*: :8528, [http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/8528](http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/8528); 14.08.2006, American Society of Clinical Oncology.
- Hoff, A.O., Toth, B.B., Altundag, K., Johnson, M.M., Warneke, C.L., Hu, M., Nooka, A., Sayegh, G., Guarneri, V., Desrouleaux, K., Cui, J., Adamus, A., Gagel, R.F. & Hortobagyi, G.N. 2008, "Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 23, no. 6, pp. 826-836.

- Hong, J.W., Nam, W., Cha, I.H., Chung, S.W., Choi, H.S., Kim, K.M., Kim, K.J., Rhee, Y. & Lim, S.K. 2010, "Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 21, no. 5, pp. 847-853.
- Hortobagyi, G.N., Theriault, R.L., Lipton, A., Porter, L., Blayney, D., Sinoff, C., Wheeler, H., Simeone, J.F., Seaman, J.J., Knight, R.D., Heffernan, M., Mellars, K. & Reitsma, D.J. 1998, "Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 16, no. 6, pp. 2038-2044.
- Idris, A.I., Rojas, J., Greig, I.R., Van't Hof, R.J. & Ralston, S.H. 2008, "Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro", *Calcified tissue international*, vol. 82, no. 3, pp. 191-201.
- International Labour Organization 1919, , **R6 White Phosphorus Recommendation, 1919**. Available: [http://training.ilo.org/ils/CD\\_Use\\_Int\\_Law\\_web/Additional/Library/English/Recommendations/R006.HTM](http://training.ilo.org/ils/CD_Use_Int_Law_web/Additional/Library/English/Recommendations/R006.HTM) [24.01.2012].
- Jakse, N., Payer, M., Tangl, S., Berghold, A., Kirmeier, R. & Lorenzoni, M. 2007, "Influence of low-level laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation. An experimental study on sheep", *Clinical oral implants research*, vol. 18, no. 4, pp. 517-524.
- Kaiser, H. & Kley, H.K. 2002, *Cortisontherapie: Corticoide in Klinik und Praxis*, 11th edn, Thieme, Stuttgart.
- Keck, A.V. & Pecherstorfer, M. 2003, "Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen", *Journal für Mineralstoffwechsel*, vol. 10, pp. 6-11.
- Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D.W., Ebeling, P.R., Felsenberg, D., Gagel, R.F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., McCauley, L.K., McGowan, J., McKee, M.D., Mohla, S., Pendrys, D.G., Raisz, L.G., Ruggiero, S.L., Shafer, D.M., Shum, L., Silverman, S.L., Van Poznak, C.H., Watts, N., Woo, S.B., Shane, E. & American Society for Bone and Mineral Research 2007, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 22, no. 10, pp. 1479-1491.
- King, A.E. & Umland, E.M. 2008, "Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates", *Pharmacotherapy*, vol. 28, no. 5, pp. 667-677.
- Koch, F.P., Walter, C., Hansen, T., Jager, E. & Wagner, W. 2011, "Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib", *Oral and maxillofacial surgery*, vol. 15, no. 1, pp. 63-66.

- Kunchur, R., Need, A., Hughes, T. & Goss, A. 2009, "Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 6, pp. 1167-1173.
- Kwon, Y.D., Kim, D.Y., Ohe, J.Y., Yoo, J.Y. & Walter, C. 2009, "Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 12, pp. 2644-2648.
- Kwon, Y.D., Ohe, J.Y., Kim, D.Y., Chung, D.J. & Park, Y.D. 2011, "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.
- Kyrgidis, A., Vahtsevanos, K., Koloutsos, G., Andreadis, C., Boukovinas, I., Teleioudis, Z., Patrikidou, A. & Triaridis, S. 2008, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 28, pp. 4634-4638.
- Labanca, M., Azzola, F., Vinci, R. & Rodella, L.F. 2008, "Piezoelectric surgery: twenty years of use", *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, vol. 46, no. 4, pp. 265-269.
- Lam, D.K., Sándor, G.K.B., Holmes, H.I., Evans, A.W. & Clokie, C.M.L. 2007, , *A Review of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws and Its Management* [Homepage of The Canadian Dental Association], [Online]. Available: <http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-73/issue-5/417.html> [2012, 14.05.2012].
- 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.
- Lazarovici, T.S., Yahalom, R., Taicher, S., Elad, S., Hardan, I. & Yarom, N. 2009, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 4, pp. 850-855.
- Lee, C.Y., David, T. & Nishime, M. 2007, "Use of platelet-rich plasma in the management of oral biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases", *The Journal of oral implantology*, vol. 33, no. 6, pp. 371-382.

- Lee, C.Y. & Suzuki, J.B. 2010, "CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study", *Implant dentistry*, vol. 19, no. 1, pp. 29-38.
- 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.
- Lehrer, S., Montazem, A., Ramanathan, L., Pessin-Minsley, M., Pfail, J., Stock, R.G. & Kogan, R. 2008, "Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 106, no. 3, pp. 389-391.
- Li, C., Mori, S., Li, J., Kaji, Y., Akiyama, T., Kawanishi, J. & Norimatsu, H. 2001, "Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 16, no. 3, pp. 429-436.
- Lipton, A. 2008, "Emerging role of bisphosphonates in the clinic--antitumor activity and prevention of metastasis to bone", *Cancer treatment reviews*, vol. 34 Suppl 1, pp. S25-30.
- Lipton, A., Steger, G.G., Figueroa, J., Alvarado, C., Solal-Celigny, P., Body, J.J., de Boer, R., Berardi, R., Gascon, P., Tonkin, K.S., Coleman, R., Paterson, A.H., Peterson, M.C., Fan, M., Kinsey, A. & Jun, S. 2007, "Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 28, pp. 4431-4437.
- Lo, J.C., O'Ryan, F.S., Gordon, N.P., Yang, J., Hui, R.L., Martin, D., Hutchinson, M., Lathon, P.V., Sanchez, G., Silver, P., Chandra, M., McCloskey, C.A., Staffa, J.A., Willy, M., Selby, J.V., Go, A.S. & Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators 2010, "Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 68, no. 2, pp. 243-253.
- Luckman, S.P., Hughes, D.E., Coxon, F.P., Graham, R., Russell, G. & Rogers, M.J. 1998, "Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 13, no. 4, pp. 581-589.
- Lurie, A.G. & Matteson, S.R. 1976, "99mTc-diphosphonate bone imaging and uptake in healing rat extraction sockets", *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, vol. 17, no. 8, pp. 688-692.

- Lyons, A. & Ghazali, N. 2008, "Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment", *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, vol. 46, no. 8, pp. 653-660.
- Magopoulos, C., Karakinaris, G., Telioudis, Z., Vahtsevanos, K., Dimitrakopoulos, I., Antoniadis, K. & Delaroudis, S. 2007, "Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals", *American Journal of Otolaryngology*, vol. 28, no. 3, pp. 158-163.
- Manfredi, M., Merigo, E., Guidotti, R., Meleti, M. & Vescovi, P. 2011, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis", *International journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 40, no. 3, pp. 277-284.
- Markose, G., Mackenzie, F.R., Currie, W.J. & Hislop, W.S. 2009, "Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management", *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, vol. 47, no. 4, pp. 294-297.
- Markowitz, G.S., Appel, G.B., Fine, P.L., Fenves, A.Z., Loon, N.R., Jagannath, S., Kuhn, J.A., Dratch, A.D. & D'Agati, V.D. 2001, "Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate", *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, vol. 12, no. 6, pp. 1164-1172.
- Markowitz, G.S., Fine, P.L., Stack, J.I., Kunis, C.L., Radhakrishnan, J., Palecki, W., Park, J., Nasr, S.H., Hoh, S., Siegel, D.S. & D'Agati, V.D. 2003, "Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa)", *Kidney international*, vol. 64, no. 1, pp. 281-289.
- Marx, R.E. 2009, "Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 107-119.
- Marx, R.E. 2008, "Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 66, no. 11, pp. 2356-2363.
- Marx, R.E. 2006, *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment*, 1st edn, Quintessence Publishing.
- 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. 1983, "A new concept in the treatment of osteoradionecrosis", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 41, no. 6, pp. 351-357.
- 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.
- Marx, R.E., Sawatari, Y., Fortin, M. & Broumand, V. 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*, vol. 63, no. 11, pp. 1567-1575.
- Mavrokokki, T., Cheng, A., Stein, B. & Goss, A. 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*, vol. 65, no. 3, pp. 415-423.
- McCloskey, E., Selby, P., Davies, M., Robinson, J., Francis, R.M., Adams, J., Kayan, K., Beneton, M., Jalava, T., Pylkkanen, L., Kenraali, J., Aropuu, S. & Kanis, J.A. 2004, "Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study", *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, vol. 19, no. 5, pp. 728-736.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2009, , *Drug Safety Update*. Available: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/publication/con041213.pdf> [2012, 14.03.2012].
- Meyer, I. 1970, "Infectious diseases of the jaws", *Journal of oral surgery (American Dental Association : 1965)*, vol. 28, no. 1, pp. 17-26.
- Migliorati, C.A. 2003, "Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 21, no. 22, pp. 4253-4254.
- Migliorati, C.A., Casiglia, J., Epstein, J., Jacobsen, P.L., Siegel, M.A. & Woo, S.B. 2005, "Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper", *Journal of the American Dental Association (1939)*, vol. 136, no. 12, pp. 1658-1668.
- Migliorati, C.A., Hupp, W.S. & Migliorati, E.K. 2007, "Treatment of bisphosphonates-associated osteonecrosis", *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, vol. 4, no. 1, pp. 62-68.

- Migliorati, C.A., Schubert, M.M., Peterson, D.E. & Seneda, L.M. 2005, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy", *Cancer*, vol. 104, no. 1, pp. 83-93.
- Mignogna, M.D., Fedele, S., Lo Russo, L., Ciccarelli, R. & Lo Muzio, L. 2006, "Case 2. Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonate therapy", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 9, pp. 1475-1477.
- Miller, P.D. 2011, "The kidney and bisphosphonates", *Bone*, vol. 49, no. 1, pp. 77-81.
- Montebugnoli, L., Felicetti, L., Gissi, D.B., Pizzigallo, A., Pelliccioni, G.A. & Marchetti, C. 2007, "Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 104, no. 4, pp. 473-477.
- Mücke, T., Koschinski, J., Deppe, H., Wagenpfeil, S., Pautke, C., Mitchell, D.A., Wolff, K.D. & Holzle, F. 2011, "Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *Journal of cancer research and clinical oncology*, vol. 137, no. 5, pp. 907-913.
- Müller, M., Böcher, A. & Buchter, A. , *Phosphor-induzierte Kieferknochennekrose, eine „alte“ aktuelle Berufserkrankung* [Homepage of Universitätsklinikum des Saarlandes], [Online]. Available: [http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/992/pdf/phosphor\\_poster.pdf](http://scidok.sulb.uni-saarland.de/volltexte/2007/992/pdf/phosphor_poster.pdf) [2012, 07.06.2012].
- Nair, S.P., Meghji, S., Wilson, M., Reddi, K., White, P. & Henderson, B. 1996, "Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions", *Infection and immunity*, vol. 64, no. 7, pp. 2371-2380.
- Nastro, E., Musolino, C., Allegra, A., Oteri, G., Cicciu, M., Alonci, A., Quartarone, E., Alati, C. & De Ponte, F.S. 2007, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer", *Acta Haematologica*, vol. 117, no. 3, pp. 181-187.
- Nicolatou-Galitis, O., Migkou, M., Psyrris, A., Bamias, A., Pectasides, D., Economopoulos, T., Raber-Durlacher, J.E., Dimitriadis, G. & Dimopoulos, M.A. 2012, "Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, vol. 113, no. 2, pp. 234-238.
- Nicolatou-Galitis, O., Papadopoulou, E., Sarri, T., Boziari, P., Karayianni, A., Kyrtsolis, M.C., Repousis, P., Barbounis, V. & Migliorati, C.A. 2011, "Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 112, no. 2, pp. 195-202.

- O'Ryan, F.S., Khoury, S., Liao, W., Han, M.M., Hui, R.L., Baer, D., Martin, D., Liberty, D. & Lo, J.C. 2009, "Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 7, pp. 1363-1372.
- Otto, S., Schreyer, C., Hafner, S., Mast, G., Ehrenfeld, M., Sturzenbaum, S. & Pautke, C. 2012, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment", *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, vol. 40, no. 4, pp. 303-309.
- Pautke, C., Bauer, F., Otto, S., Tischer, T., Steiner, T., Weitz, J., Kreutzer, K., Hohlweg-Majert, B., Wolff, K.D., Hafner, S., Mast, G., Ehrenfeld, M., Sturzenbaum, S.R. & Kolk, A. 2011, "Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 69, no. 1, pp. 84-91.
- Pavlikova, G., Foltan, R., Horka, M., Hanzelka, T., Borunska, H. & Sedy, J. 2011, "Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery", *International journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 40, no. 5, pp. 451-457.
- Payer, M., Jakse, N., Pertl, C., Truschnegg, A., Lechner, E. & Eskici, A. 2005, "The clinical effect of LLLT in endodontic surgery: a prospective study on 72 cases", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 100, no. 3, pp. 375-379.
- Pazianas, M., Blumentals, W.A. & Miller, P.D. 2008, "Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker", *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. 773-779.
- Pazianas, M., Miller, P., Blumentals, W.A., Bernal, M. & Kothawala, P. 2007, "A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics", *Clinical therapeutics*, vol. 29, no. 8, pp. 1548-1558.
- Pekovits, K., Wildburger, A., Payer, M., Hutter, H., Jakse, N. & Dohr, G. 2012, "Evaluation of graft cell viability-efficacy of piezoelectric versus manual bone scraper technique", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 70, no. 1, pp. 154-162.
- Pendrys, D.G. & Silverman, S.L. 2008, "Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates", *Current osteoporosis reports*, vol. 6, no. 1, pp. 31-38.

- Perez, S.B., Barrero, M.V., Hernandez, M.S., Knezevic, M., Navarro, J.M. & Millares, J.R. 2008, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. A proposal for conservative treatment", *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, vol. 13, no. 12, pp. E770-3.
- Perussi, L.R., Pavone, C., de Oliveira, G.J., Cerri, P.S. & Marcantonio, R.A. 2012, "Effects of the Er,Cr:YSGG laser on bone and soft tissue in a rat model", *Lasers in medical science*, vol. 27, no. 1, pp. 95-102.
- Peter, C.P., Cook, W.O., Nunamaker, D.M., Provost, M.T., Seedor, J.G. & Rodan, G.A. 1996, "Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs", *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, vol. 14, no. 1, pp. 74-79.
- 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*, vol. 10, no. 5, pp. 287-300.
- Pinheiro, A.L., Limeira Junior Fde, A., Gerbi, M.E., Ramalho, L.M., Marzola, C. & Ponzi, E.A. 2003, "Effect of low level laser therapy on the repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone", *Brazilian dental journal*, vol. 14, no. 3, pp. 177-181.
- Pinheiro, A.L., Martinez Gerbi, M.E., de Assis Limeira, F., Jr, Carneiro Ponzi, E.A., Marques, A.M., Carvalho, C.M., de Carneiro Santos, R., Oliveira, P.C., Noia, M. & Ramalho, L.M. 2009, "Bone repair following bone grafting hydroxyapatite guided bone regeneration and infra-red laser photobiomodulation: a histological study in a rodent model", *Lasers in medical science*, vol. 24, no. 2, pp. 234-240.
- Pires, F.R., Miranda, A., Cardoso, E.S., Cardoso, A.S., Fregnani, E.R., Pereira, C.M., Correa, M.E., Almeida, J.P., Alves Fde, A., Lopes, M.A. & de Almeida, O.P. 2005, "Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy", *Oral diseases*, vol. 11, no. 6, pp. 365-369.
- Pourzarandian, A., Watanabe, H., Aoki, A., Ichinose, S., Sasaki, K.M., Nitta, H. & Ishikawa, I. 2004, "Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation", *Photomedicine and laser surgery*, vol. 22, no. 4, pp. 342-350.
- Powles, T., Paterson, S., Kanis, J.A., McCloskey, E., Ashley, S., Tidy, A., Rosenqvist, K., Smith, I., Ottestad, L., Legault, S., Pajunen, M., Nevantaus, A., Mannisto, E., Suovuori, A., Atula, S., Nevalainen, J. & Pylkkanen, L. 2002, "Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 20, no. 15, pp. 3219-3224.
- Preti, G., Martinasso, G., Peirone, B., Navone, R., Manzella, C., Muzio, G., Russo, C., Canuto, R.A. & Schierano, G. 2007, "Cytokines and growth factors involved in the osseointegration of oral titanium implants positioned using piezoelectric bone

surgery versus a drill technique: a pilot study in minipigs", *Journal of periodontology*, vol. 78, no. 4, pp. 716-722.

- Ravn, P., Thompson, D.E., Ross, P.D. & Christiansen, C. 2003, "Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis", *Bone*, vol. 33, no. 1, pp. 150-158.
- Ripamonti, C.I., Maniezzo, M., Campa, T., Fagnoni, E., Brunelli, C., Saibene, G., Bareggi, C., Ascani, L. & Cislighi, E. 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*, vol. 20, no. 1, pp. 137-145.
- Rizzoli, R., Burlet, N., Cahall, D., Delmas, P.D., Eriksen, E.F., Felsenberg, D., Grbic, J., Jontell, M., Landesberg, R., Laslop, A., Wollenhaupt, M., Papapoulos, S., Sezer, O., Sprafka, M. & Reginster, J.Y. 2008, "Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis", *Bone*, vol. 42, no. 5, pp. 841-847.
- Robiony, M., Polini, F., Costa, F., Zerman, N. & Politi, M. 2007, "Ultrasonic bone cutting for surgically assisted rapid maxillary expansion (SARME) under local anaesthesia", *International journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 36, no. 3, pp. 267-269.
- Rogers, M.J. 2004, "From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates", *Calcified tissue international*, vol. 75, no. 6, pp. 451-461.
- Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyan, N.S., Yanagihara, R., Hirsh, V., Krzakowski, M., Pawlicki, M., De Souza, P., Zheng, M., Urbanowitz, G., Reitsma, D. & Seaman, J. 2004, "Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial", *Cancer*, vol. 100, no. 12, pp. 2613-2621.
- Rugani, P., Acham, S., Truschnegg, A., Obermayer-Pietsch, B. & Jakse, N. 2010, "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 110, no. 6, pp. e1-6.
- Ruggiero, S., Gralow, J., Marx, R.E., Hoff, A.O., Schubert, M.M., Huryn, J.M., Toth, B., Damato, K. & Valero, V. 2006, "Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer", *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, vol. 2, no. 1, pp. 7-14.
- Ruggiero, S.L. 2009, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 13-18.

- Ruggiero, S.L., Carlson, E.R. & Assael, L.A. 2009, "Comprehensive review of bisphosphonate therapy: implications for the oral and maxillofacial surgery patient", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 1.
- Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Assael, L.A., Landesberg, R., Marx, R.E., Mehrotra, B. & Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 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*, vol. 35, no. 3, pp. 119-130.
- Ruggiero, S.L., Fantasia, J. & Carlson, E. 2006, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 102, no. 4, pp. 433-441.
- Ruggiero, S.L., Mehrotra, B., Rosenberg, T.J. & Engroff, S.L. 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*, vol. 62, no. 5, pp. 527-534.
- Saad, F., Brown, J.E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S.M., Stopeck, A.T., Diel, I.J., Takahashi, S., Shore, N., Henry, D.H., Barrios, C.H., Facon, T., Senecal, F., Fizazi, K., Zhou, L., Daniels, A., Carriere, P. & Dansey, R. 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*, vol. 23, no. 5, pp. 1341-1347.
- Sambrook, P., Olver, I. & Goss, A. 2006, "Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw", *Australian Family Physician*, vol. 35, no. 10, pp. 801-803.
- Santini, D., Vespasiani Gentilucci, U., Vincenzi, B., Picardi, A., Vasaturo, F., La Cesa, A., Onori, N., Scarpa, S. & Tonini, G. 2003, "The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence", *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, vol. 14, no. 10, pp. 1468-1476.
- Saussez, S., Javadian, R., Hupin, C., Magremanne, M., Chantrain, G., Loeb, I. & Decaestecker, C. 2009, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series", *The Laryngoscope*, vol. 119, no. 2, pp. 323-329.
- Schubert, M., Klatter, I., Linek, W., Muller, B., Doring, K., Eckelt, U., Hemprich, A., Berger, U. & Hendricks, J. 2011, "The Saxon Bisphosphonate Register - Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *Oral oncology*, .

- Scoletta, M., Arduino, P.G., Dalmaso, P., Broccoletti, R. & Mozzati, M. 2010, "Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 110, no. 1, pp. 46-53.
- Sedghizadeh, P.P., Kumar, S.K., Gorur, A., Schaudinn, C., Shuler, C.F. & Costerton, J.W. 2008, "Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 66, no. 4, pp. 767-775.
- Seth, R., Futran, N.D., Alam, D.S. & Knott, P.D. 2010, "Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *The Laryngoscope*, vol. 120, no. 11, pp. 2165-2171.
- Shimura, K., Shimazaki, C., Taniguchi, K., Akamatsu, S., Okamoto, M., Uchida, R., Nomura, K., Inaba, T., Horiike, S., Kanamura, N. & Taniwaki, M. 2006, "Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma", *International journal of hematology*, vol. 84, no. 4, pp. 343-345.
- Shipman, C.M., Rogers, M.J., Apperley, J.F., Russell, R.G. & Croucher, P.I. 1997, "Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity", *British journal of haematology*, vol. 98, no. 3, pp. 665-672.
- Stanton, D.C. & Balasarian, E. 2009, "Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 5, pp. 943-950.
- Stephanson, W.H. & Cohen, B. 1956, "POST-IRRADIATION FRACTURES OF THE NECK OF THE FEMUR", *THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY*, vol. 38, no. 4, pp. 830-845.
- Stockman, R. 1899, "On the Cause of So-Called Phosphorus Necrosis of the Jaw in Match-Workers", *British Medical Journal*, vol. 1, no. 1984, pp. 9-10.
- Stockmann, P., Hinkmann, F.M., Lell, M.M., Fenner, M., Vairaktaris, E., Neukam, F.W. & Nkenke, E. 2010a, "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*, vol. 14, no. 3, pp. 311-317.
- Stockmann, P., Vairaktaris, E., Wehrhan, F., Seiss, M., Schwarz, S., Spriewald, B., Neukam, F.W. & Nkenke, E. 2010b, "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 : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, vol. 18, no. 4, pp. 449-460.

Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., Steger, G.G., Tonkin, K., de Boer, R.H., Lichinitser, M., Fujiwara, Y., Yardley, D.A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S. & Braun, A. 2010, "Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 35, pp. 5132-5139.

Stübinger, S., Dissmann, J.P., Pinho, N.C., Saldamli, B., Seitz, O. & Sader, R. 2009, "A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation", *Lasers in surgery and medicine*, vol. 41, no. 1, pp. 26-30.

Suleman, Y.F., Meer, S. & Lurie, R. 2007, "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: review, clinical implications and case report", *Head and neck pathology*, vol. 1, no. 2, pp. 156-164.

Tarassoff, P. & Csermak, K. 2003, "Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 61, no. 10, pp. 1238-1239.

Thiebaud, D., Sauty, A., Burckhardt, P., Leuenberger, P., Sitzler, L., Green, J.R., Kandra, A., Zieschang, J. & Ibarra de Palacios, P. 1997, "An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates", *Calcified tissue international*, vol. 61, no. 5, pp. 386-392.

Thumbigere-Math, V., Sabino, M.C., Gopalakrishnan, R., Huckabay, S., Dudek, A.Z., Basu, S., Hughes, P.J., Michalowicz, B.S., Leach, J.W., Swenson, K.K., Swift, J.Q., Adkinson, C. & Basi, D.L. 2009, "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 67, no. 9, pp. 1904-1913.

Thumbigere-Math, V., Tu, L., Huckabay, S., Dudek, A.Z., Lunos, S., Basi, D.L., Hughes, P.J., Leach, J.W., Swenson, K.K. & Gopalakrishnan, R. 2012, "A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates", *American journal of clinical oncology*, vol. 35, no. 4, pp. 386-392.

Tragl, K.H. (ed) 2007, *Chronik der Wiener Krankenanstalten*, 1st edn, Böhlau, Budapest.

Treister, N., Sheehy, N., Bae, E.H., Friedland, B., Lerman, M. & Woo, S. 2009, "Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws", *Oral diseases*, vol. 15, no. 1, pp. 88-92.

- Vahtsevanos, K., Kyrgidis, A., Verrou, E., Katodritou, E., Triaridis, S., Andreadis, C.G., Boukovinas, I., Koloutsos, G.E., Teleioudis, Z., Kitikidou, K., Paraskevopoulos, P., Zervas, K. & Antoniadis, K. 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*, vol. 27, no. 32, pp. 5356-5362.
- Van den Wyngaert, T., Claeys, T., Huizing, M.T., Vermorcken, J.B. & Fossion, E. 2009, "Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome", *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, vol. 20, no. 2, pp. 331-336.
- van der Pluijm, G., Vloedgraven, H., van Beek, E., van der Wee-Pals, L., Lowik, C. & Papapoulos, S. 1996, "Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro", *The Journal of clinical investigation*, vol. 98, no. 3, pp. 698-705.
- Vescovi, P., Manfredi, M., Merigo, E., Meleti, M., Fornaini, C., Rocca, J.P. & Nammour, S. 2010, "Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT)", *Lasers in medical science*, vol. 25, no. 1, pp. 101-113.
- Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Fornaini, C., Nammour, S. & Manfredi, M. 2007, "Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment", *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, vol. 45, no. 8, pp. 628-632.
- Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Manfredi, M., Fornaini, C. & Nammour, S. 2012, "Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients", *Journal of osteoporosis*, vol. 2012, pp. 585434.
- Wade, M. & Suzuki, J. 2007, "Issues related to diagnosis of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws.", *Grand Rounds in Oral-Systemic Medicine*, vol. 2, pp. 46-53b.
- Waguespack, S.G., Hui, S.L., Dimeglio, L.A. & Econs, M.J. 2007, "Autosomal dominant osteopetrosis: clinical severity and natural history of 94 subjects with a chloride channel 7 gene mutation", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 92, no. 3, pp. 771-778.
- Walter, C., Al-Nawas, B., Frickhofen, N., Gamm, H., Beck, J., Reinsch, L., Blum, C., Grotz, K.A. & Wagner, W. 2010, "Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients", *Head & face medicine*, vol. 6, pp. 11.
- Watts, N., Freedholm, D. & Daifotis, A. 1999, "The clinical tolerability profile of alendronate", *International journal of clinical practice. Supplement*, vol. 101, pp. 51-61.

- Wehrhan, F., Stockmann, P., Nkenke, E., Schlegel, K.A., Guentsch, A., Wehrhan, T., Neukam, F.W. & Amann, K. 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 endodontics*, vol. 112, no. 2, pp. 216-221.
- Weishaupt, D., Köchli, V.D. & Marincek, B. 2009, *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 6. Auflage edn, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Weitzman, R., Sauter, N., Eriksen, E.F., Tarassoff, P.G., Lacerna, L.V., Dias, R., Altmeyer, A., Csermak-Renner, K., McGrath, L., Lantwicki, L. & Hohneker, J.A. 2007, "Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients--May 2006", *Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 62, no. 2, pp. 148-152.
- Wessel, J.H., Dodson, T.B. & Zavras, A.I. 2008, "Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 66, no. 4, pp. 625-631.
- Westhoff, B., Jäger, M. & Krauspe, R. 2008, "Osteonekrosen nach Chemotherapie im Kindesalter", *Fortbildung Osteologie*, vol. 2, no. 1, pp. 22-27.
- Wilde, F., Hendricks, J., Riese, C., Pausch, N.C., Schramm, A. & Heufelder, M. 2011a, "Bone regeneration without bone grafting after resection of a segment of the mandible to treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 69, no. 10, pp. 2657-2662.
- Wilde, F., Heufelder, M., Winter, K., Hendricks, J., Frerich, B., Schramm, A. & Hemprich, A. 2011b, "The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 111, no. 2, pp. 153-163.
- Wilde, F., Steinhoff, K., Frerich, B., Schulz, T., Winter, K., Hemprich, A., Sabri, O. & Kluge, R. 2009, "Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw", *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, vol. 107, no. 3, pp. 412-419.
- Williamson, R.A. 2010, "Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws", *International journal of oral and maxillofacial surgery*, vol. 39, no. 3, pp. 251-255.
- Winqvist, E.W., Bauman, G.S. & Balogh, J. 2001, "Nontraumatic osteonecrosis after chemotherapy for testicular cancer: a systematic review", *American journal of clinical oncology*, vol. 24, no. 6, pp. 603-606.

- Wittsack, H.J. 2007, *Ermittlung von Perfusionsparametern anhand dynamischer, kontrastmittelgestützter Schnittbildverfahren*, Heinrich Heine-Universität Düsseldorf.
- Wong, E., Rosen, L.S., Mulay, M., Vanvugt, A., Dinolfo, M., Tomoda, C., Sugawara, M. & Hershman, J.M. 2007, "Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity", *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, vol. 17, no. 4, pp. 351-355.
- Woo, S.B., Mawardi, H. & Treister, N. 2009, "Comments on "Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification"", *Oral oncology*, vol. 45, no. 8, pp. 740.
- Wood, J., Bonjean, K., Ruetz, S., Bellahcene, A., Devy, L., Foidart, J.M., Castronovo, V. & Green, J.R. 2002, "Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid", *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, vol. 302, no. 3, pp. 1055-1061.
- Wutzl, A., Biedermann, E., Wanschitz, F., Seemann, R., Klug, C., Baumann, A., Watzinger, F., Schicho, K., Ewers, R. & Millesi, G. 2008, "Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws", *Head & neck*, vol. 30, no. 9, pp. 1224-1230.
- Yarom, N., Yahalom, R., Shoshani, Y., Hamed, W., Regev, E. & Elad, S. 2007, "Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome", *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, vol. 18, no. 10, pp. 1363-1370.
- Zarychanski, R., Elphee, E., Walton, P. & Johnston, J. 2006, "Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy", *American Journal of Hematology*, vol. 81, no. 1, pp. 73-75.
- Zavras, A.I. & Zhu, S. 2006, "Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis?", *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, vol. 64, no. 6, pp. 917-923.
- Zervas, K., Verrou, E., Teleioudis, Z., Vahtsevanos, K., Banti, A., Mihou, D., Krikelis, D. & Terpos, E. 2006, "Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients", *British journal of haematology*, vol. 134, no. 6, pp. 620-623.

## Anhang

### **Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung**

#### **Bewertung der Behandlung der Knochen-Nekrose bei oder nach Bisphosphonat-Therapie (BONJ)**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Es ist bei Ihnen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Bisphosphonaten zu der seltenen Komplikation der Nekrose der Kieferknochen gekommen. Da dieses Erkrankungsbild erst seit Kurzem bekannt ist, gibt es noch keine Richtlinien zur Therapie dieses Zustandbildes. Ein Therapiekonzept, das am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Zahnklinik Graz entwickelt wurde, soll nun im Rahmen einer klinischen Prüfung bewertet werden.

Wir laden Sie ein an dieser klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

**Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.**

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung, sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

#### **1. Die Nekrose der Kieferknochen auf Grund der Einnahme von Bisphosphonaten**

Bei der Behandlung von bestimmten Knochen-, Blutbildungs- und Tumorerkrankungen werden auch Bisphosphonate eingesetzt. Bisphosphonate sind Medikamente, die sich im Knochen anreichern und dort die Zellen hemmen, die für den Knochenabbau zuständig sind: die so genannten Osteoklasten. Damit verhindern Bisphosphonate den Verlust von Knochensubstanz und können deshalb vorbeugend gegen Knochenmasseverlust eingesetzt werden.

Sie können dadurch auch die Folgen von osteoporotischen oder metastatischen Knochenschädigungen vermindern, wie z.B. Knochenbrüche, Knochenschmerzen oder Rückenmarkskompressionen mit Taubheitsgefühlen oder Lähmungen. Labortests und Ergebnisse aus klinischen Studien legen aber auch nahe, dass Bisphosphonate auch einen direkten Einfluss auf Tumorzellen haben, und deshalb zur Schrumpfung des Tumors und zur Vorbeugung von Metastasen im Knochen beitragen könnte. Stickstoffhaltige Bisphosphonaten wirken aber nicht nur hemmend auf die Osteoklasten wirken, sondern wiesen in Zell- und Tierexperimenten zusätzliche Effekte auf Tumor- und andere Zellen auf. Sie haben also von Ihrer derartigen Therapie sehr profitiert.

In seltenen Fällen, die Angaben schwanken hierbei in der Literatur sehr und werden mit 0,8% - 12% angegeben, kann es jedoch auch zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen an den Kieferknochen kommen. Diese nennt man Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (engl. Kurz: BONJ). Die Erscheinungsform kann von einem (fast) nicht wahrgenommenen Defekt der Mundschleimhaut über deutlich freiliegende Knochenareale (mit oder ohne Entzündung und Schmerzen) bis hin zu Gesichtsfisteln oder auch spontanen Knochenbrüchen erstrecken.

Auch bei Ihnen hat sich nun leider eine derartige Nebenwirkung erkennen lassen. Die Therapie soll nach einem standardisierten Behandlungskonzept erfolgen.

## **2. Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?**

Es gibt derzeit noch kein Standardvorgehen zur Behandlung der BONJ. Therapieansätze sind desinfizierende Spülungen der offenen Stellen im Mund in Kombination mit antibiotischer und Softlasertherapie, örtliche Knochenabtragung mit rotierenden Instrumenten oder ausgedehntere Kieferresektionen.

Da es international kein einheitliches Vorgehen gibt und die Behandlungsergebnisse bzw. die Erfolgsquoten der Behandler sehr stark von einander abweichen, ist es uns ein Anliegen, aus den Erfahrungsberichten diverser Wissenschaftler die erfolversprechendsten Verfahren in ein Behandlungskonzept einzubeziehen.

Dieses Konzept, das auch die eigene klinische Erfahrung berücksichtigt, ist an die verschiedenen Stadien der Erkrankung angepasst ist und soll im Rahmen dieser klinischen Prüfung bewertet werden. Ziel unseres Behandlungskonzeptes ist die möglichst schonende Entfernung von abgestorbenen Knochenteilen und die Wiederherstellung einer intakten

Schleimhautdeckung des Kieferknochens.

### **3. Wie läuft die klinische Prüfung ab?**

Diese klinische Prüfung wird am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie durchgeführt.

Vor Therapiebeginn sind einige Untersuchungen bzw. einleitende Behandlungen durchzuführen.

Hierzu zählen diagnostische Schritte wie eine Blutabnahme und eine röntgenologische Untersuchung (Digitale Volumentomografie), sowie eine örtliche Behandlung der Wunde um akute Entzündungen und Schmerzen zu vermindern mit desinfizierenden Spülungen und gegebenenfalls medikamentöser Therapie.

Über den jeweils notwendigen Eingriff werden Sie noch individuell aufgeklärt.

Besteht die Notwendigkeit einer operativen Sanierung des Kieferknochens erfolgt diese am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie. Bereits einen Tag vor dem Eingriff müssen Sie mit der Einnahme eines Antibiotikums beginnen. Der Eingriff erfolgt in örtlicher Betäubung und wird ambulant durchgeführt. Sie sollten hierzu mit einer Begleitperson erscheinen und selbst kein Fahrzeug lenken.

Unmittelbar nach dem operativen Eingriff werden zwei Kontrollen pro Woche für bis zu 8 Wochen, sowie Kontrolluntersuchungen nach einem, zwei, drei, sechs, neun und zwölf Monaten durchgeführt.

Sie werden gebeten, hierzu jeweils in die Klinik zu kommen. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen des Prüfarztes ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Prüfung.

### **4. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Prüfung?**

Durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung haben Sie den Vorteil einer umfassenden und exakten Betreuung. Im Rahmen einer möglichen chirurgischen Sanierung kann es zum Einsatz von innovativen Technologien wie Laser- (Er:YAG-Laser) und Ultraschallchirurgie kommen. Eine spezielle Aufklärung würde in diesem Fall individuell erfolgen. (Aufklärungsblatt: Chirurgische Sanierung von Bisphosphonat-Nekrosen)

### **5. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Neben allgemeinen operationsbezogenen Beschwerden kann es auch zu einem Wiederauftreten von freiliegenden Knochenarealen kommen.

### **6. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?**

Sie müssen 1 Tag vor einem operativen Eingriff mit der Einnahme eines

Antibiotikums (Augmentin ® und evtl. Anaerobex ®, bei Allergie ein Ersatzpräparat) beginnen, und dieses für 2 Wochen einnehmen. In den ersten Tagen nach einer Operation bekommen sie zusätzlich ein entzündungshemmendes Präparat (z.B. Seractil forte®), das auch schmerzstillend wirkt. Die Aufklärung über die exakte medikamentöse Therapie erfolgt individuell.

**7. Hat die Teilnahme an der klinischen Prüfung sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?**

Die Einhaltung von vorgeschriebenen Hygienevorschriften sowie die Einhaltung der vereinbarten Kontrolluntersuchungen sind für den Erfolg der Behandlung von besonderer Bedeutung.

Im Rahmen der Behandlung von Kiefernekrosen kann es sein, dass ein Zahnersatz nicht getragen werden kann. Das Tragen einer Prothese kann dazu führen, dass eine postoperative Wunde aufgeht, bzw. neue Stellen mit freiliegendem Knochen entstehen.

**8. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?**

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt mitteilen, bei schwerwiegenden Begleiterscheinungen umgehend, ggf. telefonisch (Telefonnummern, etc. siehe unten).

**9. Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?**

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Prüfung bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder gegebenenfalls der Auftraggeber dieser klinischen Prüfung) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- Sie können den Erfordernissen der Klinischen Prüfung nicht entsprechen;
- Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist
- die Erkrankung schreitet weiter fort, sodass ein ausgedehnteres kieferchirurgisches Vorgehen notwendig wird

**10. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung**

## **gesammelten Daten verwendet?**

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer/innen und deren Mitarbeiter/innen Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden („personenbezogene“ Daten). Weiters können Beauftragte von in- und ausländischen Gesundheitsbehörden, der zuständigen Ethikkommission, sowie – wenn zutreffend – des Auftraggebers der klinischen Prüfung Einsicht in diese Daten nehmen, um die Richtigkeit der Aufzeichnungen zu überprüfen. Diese Personen unterliegen einer gesetzlichen Verschwiegenheitspflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken in verschlüsselter (nur „indirekt personenbezogener“) oder anonymisierter Form, das heißt, Sie werden nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Die Prüfer/innen und ihre Mitarbeiter/innen unterliegen im Umgang mit den Daten den Bestimmungen des österreichischen Datenschutzgesetzes 2000 in der jeweils geltenden Fassung.

Wenn Sie Ihre Einwilligung zurückziehen und damit Ihre Teilnahme vorzeitig beenden, werden keine neuen Daten mehr über Sie erhoben. Auf Grund gesetzlicher Dokumentationspflichten (Arzneimittel- bzw. Medizinproduktegesetz) kann jedoch weiterhin für einen gesetzlich festgelegten Zeitraum eine Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten zu Prüfzwecken durch autorisierte, zur Verschwiegenheit verpflichtete Personen erfolgen.

## **11. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Es gibt keinen Kostenersatz für eventuell anfallende Spesen und Aufwendungen (z.B. Fahrtkosten).

## **12. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Univ.Ass.Dr. Petra Rugani

Ständig erreichbar unter: 0316/385-83301

.....

Name der Kontaktperson: OA Dr. Stephan Acham

Montags bis Mittwochs erreichbar unter: 0316/385-81987  
.....

Name der Kontaktperson: OA Dr. Astrid Truschneegg

Ständig erreichbar unter: 0316/385-81416  
.....

### **13. Sollten andere behandelnde Ärzte von der Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert werden?**

Der operative Eingriff wird nur nach Absprache und evtl. Abstimmung der Therapie mit dem behandelnden Arzt (Onkologie, Hausarzt) durchgeführt.

### **14. Einwilligungserklärung**

Name des Patienten in Druckbuchstaben:  
.....

Geb.Datum: ..... Code:  
.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung **„Bewertung eines Konzeptes zur Behandlung der Knochen-Nekrose bei oder nach Bisphosphonat-Therapie (BONJ)“** teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau ..... ausführlich und verständlich über das Vorgehen der Knochenabtragung mit dem Laser und der anschließenden Weichgewebsdeckung, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung und die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 6 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten gespeichert werden. Mir ist bekannt, dass zur Überprüfung der Richtigkeit der Datenaufzeichnung Beauftragte der zuständigen Behörden, der Ethikkommission und ggf. des Auftraggebers beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen dürfen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes 2000 beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)

***(Der Patient erhält eine unterschriebene Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung, das Original verbleibt beim Prüfarzt.)***

# Checkliste Bisphosphonat-Therapiestudie

## Diagnostik:

- Zahnstatus
- Orthopantomogramm
- DVT (Aufklärungsblatt DVT) oder CT
- Knochenstoffwechselformparameter (Blutabnahme) ...nüchtern
- Wundabstrich (Bakterien- und Pilzkultur, Antibiogramm) - ad Hygieneinstitut
- Fotodokumentation
- Dokumentation in der Datenbank
- Szintigrafie

## OP-Aufklärung:

- Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an d. klin. Prüfung
- Patientenaufklärung (Chirurgische Sanierung von Bisphosphonat-Nekrosen)
- Rezept: Medikamente (mind. 1Tag präop. beginnen, mind. 14 Tage lang)
- Aufklärung bezüglich Prothesenkaenz
- Anlegen d. Patienten-Begleitblatts zur klinischen Prüfung in BP-OP Mappe

---

## OP:

- Fotodokumentation
- Biopsie (histolog. Präparat von Schleimhaut und Knochen)
- gegebenenfalls Wundabstrich intra operationen - ad Hygieneinstitut

## Kontrolluntersuchungen:

- 1./3./7./10. postoperativer Tag (→ Patient Begleitblatt in BP-OP Mappe ausfüllen!)  
bei Wunddehiszenz: Einleitung einer fotodynamischen Lasertherapie
- Fotodokumentation
- weitere Kontrollen:  
klinisch: nach 1/2/3/6/9/12 Monaten (FOTO)  
radiologisch (OPG): nach 3 und 12 Monaten

## Medikamente:

- Antibiotikum: entsprechend Antibiogramm, im Allgemeinen:  
**Schema 1:**  
Amoxicillin und Clavulansäure (*Augmentin® 1g, 2x1*)  
**Schema 2:**  
Tetrazyklin (*Doxzyklin® 100mg, 2x1*)  
CAVE: abweichend bei Allergien (z.B. Clindamycin und Metronidazol)
- Schmerzkontrolle
  1. Dexibuprofen, (*Seractil forte® 400mg, 3x1* - CAVE: Nierenfunktion)
  2. Metamizol (*Novalgine® Filmtabletten, 3-5x1*)
  3. evtl. additiv: Dihydrocodeinphosphat (*Codidol® ret. 60mg, 2x1*)
- bei Nachweis von Pilzen: Antimykotisch  
... z.B. Miconazol (*Daktarin® 2% orales Gel*), Nystatin (*Moronal® Mundspülung*),
- Abdecken von Dehiszenzen mit *Solcoseryl-dental® Adhäsivpaste* nach vorangegangener fotodynamischer Lasertherapie



## Liebe Patientin, lieber Patient, liebe Eltern



### Was ist eine Digitale Volumentomographie?

Die Digitale Volumentomographie ist eine spezielle Form der Röntgenuntersuchung, mit der dreidimensionale Bilder des Kopfes bzw. der Kiefer angefertigt werden können.

So lässt sich ein genaues Bild z.B. über die exakten anatomischen Verhältnisse oder über die Lage eines Krankheitsherdes in Bezug zu anderen Strukturen erhalten.

Dies ist für die Planung der Behandlungsmaßnahmen oft von erheblicher Bedeutung.

### Wie läuft die Untersuchung ab?

Die Untersuchung ähnelt der Panoramaschichtaufnahme beim Zahnarzt. Das bedeutet, dass Sie von unserem Fachpersonal stehend oder sitzend im Gerät positioniert und zu einer bestimmten Kopfhaltung aufgefordert werden.

Die Untersuchung ist völlig schmerzfrei. Die Messzeit beträgt wenige Sekunden. Dabei sollten Sie ruhig und entspannt stehen, Bewegungen

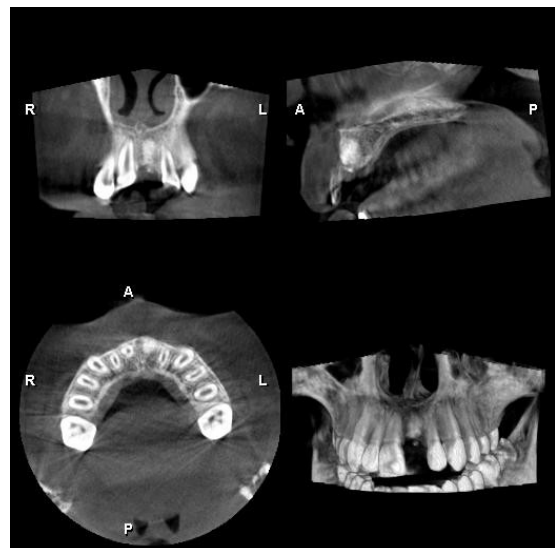
vermeiden und den Kommandos genauestens Folge leisten. Falls Sie sich während der Untersuchung unwohl fühlen, können Sie es unserem Personal jederzeit mitteilen.

Nach der Aufnahme müssen Sie weitere 15 bis 30 Minuten für die Anfertigung, Auswertung und Beurteilung der DVT-Bilder einkalkulieren.

### Spezielle Risiken der Untersuchung:

In der Regel verläuft die digitale Volumentomographie ohne erkennbares Risiko.

Die Strahlenbelastung der digitalen Volumentomographie ist gering, jedoch etwas höher als bei einer herkömmlichen zahnmedizinischen Röntgenuntersuchung. Der Arzt ordnet eine digitale Volumentomographie dann an, wenn der höhere Informationswert die Strahlenbelastung rechtfertigt.



Beispiel für ein digitales Volumentomogramm

## Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch


### Einwilligungserklärung

Über die geplante Untersuchung hat mich Frau/Herr Dr. \_\_\_\_\_ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtig erscheinenden Fragen stellen. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend aufgeklärt und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die geplante Untersuchung ein.

Ich willige in die digitale Volumentomographie **ein**.

---

Datum Unterschrift der Patientin/des Patienten/der Eltern/des Bevollmächtigten

### Nur für den Fall der Ablehnung der Untersuchung

Ich willige in die digitale Volumentomographie **nicht ein**.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass sich dadurch die Diagnose und Behandlung erheblich verzögern und erschweren können.

---

Datum Unterschrift der Patientin/des Patienten/der Eltern/des Bevollmächtigten

### Datenschutzhinweis

Wie in jeder Arztpraxis werden auch bei uns vertrauliche Daten erhoben und gespeichert. Wir sind uns der damit verbundenen hohen Verantwortung bewusst. Deshalb halten wir uns streng an die gesetzlichen Regelungen, insbesondere an das Datenschutzgesetz. Grundsätzlich übermitteln wir nur dann Daten, wenn ein Gesetz dieses

erlaubt oder vorschreibt, oder wenn Sie dieser Übermittlung zugestimmt haben.

Im Regelfall hat Ihr behandelnder Arzt Sie an uns überwiesen, um eine bestimmte Untersuchung durchführen zu lassen. Im Rahmen unserer Mit- und Weiterbehandlung gehen wir im allgemeinen davon aus, dass Sie zur Gewährleistung einer optimalen Behandlung damit einverstanden sind, dass wir die Untersuchungsergebnisse und den Arztbrief Ihrem behandelnden Arzt übermitteln. Sollte dies nicht der Fall sein, bitten wir Sie, dies explizit auf diesem Bogen zu vermerken.

# Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz

## Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Klinikvorstand: Univ.-Prof. Dr. Walther Wegscheider

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 12, Telefon: +43/316/ 385-12248, Fax: +43/316/ 385-13376

E-Mail: [walther.wegscheider@medunigraz.at](mailto:walther.wegscheider@medunigraz.at), Internet: <http://www.medunigraz.at/zahnklinik/>



KAGes



Stmk. Krankenanstaltenges. m.b.H.

Medizinische Universität Graz

Department für Zahnärztliche Chirurgie

Leiter

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

Tel. +43/316/ 385-13486 (Sekretariat +43/316/ 385-13792)

Fax +43/316/ 385-16858 (Sekretariat +43/316/ 385-14064)

[norbert.jakse@medunigraz.at](mailto:norbert.jakse@medunigraz.at)

## Patientenaufklärung

### Chirurgische Sanierung bei Bisphosphonat-Kiefernekrosen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Es wurde in Ihrer Mundhöhle ein pathologisch verändertes Knochenareal festgestellt. Es ist notwendig, jene Gewebeanteile davon zu entfernen, die eine Wundheilung stören. Die Entfernung wird mit Hilfe eines Erbium-Lasers oder Piezotoms vorgenommen.

Mit diesem Patientenaufklärungsbogen werden Sie über die Vorgehensweise des Eingriffes informiert und die damit verbundenen typischen Risiken und Folgen.

Außerdem werden Sie im Detail über die notwendigen Verhaltensmaßnahmen Ihrerseits informiert, die vor dem Eingriff, während des Eingriffes und nach dem Eingriff von Ihnen durchzuführen sind.

Bitte führen Sie diese Maßnahmen auch tatsächlich aus, da ein Unterlassen der angeführten Maßnahmen zu nicht abschätzbaren negativen Auswirkungen führen kann und Sie damit den Erfolg des Eingriffes gefährden.

Der Eingriff wird ambulant in Lokalanästhesie durchgeführt. Das zu entfernende Gewebe wird mit Hilfe eines Erbium-Laserstrahles oder eines Piezotoms entfernt.

Es ist notwendig, dass Sie sich während des Eingriffes ruhig verhalten und keine plötzlichen oder überraschenden Bewegungen ausführen.

Während der Knochenentfernung kann es zu einer deutlichen Geruchsentwicklung kommen, die harmlos ist.

Die Knochenwunde wird anschließend mit Weichgewebe gedeckt und mit Nähten verschlossen.

Postoperativ treten selten Schmerzen und größere Schwellungen auf.

LKH - Univ. Klinikum Graz  
Auenbruggerplatz 1  
A- 8036 Graz  
Telefon:+43(316)385-0  
E-Mail:[direktion@klinikum-graz.at](mailto:direktion@klinikum-graz.at)

Firmensitz: 8010 Graz, Stiftingtalstraße 4-6  
FN:49003 p, Landesgericht für ZRS Graz  
Gesellschaft m. b. H.  
<http://www.kages.at>  
<http://www.klinikum-graz.at>

Landeshypothekenbank Steiermark AG  
BLZ 56000, Konto 20241042007  
IBAN AT845600020241042007  
BIC HYSTAT2G  
UID: ATU28619206, DVR:0468533

## Komplikationen

### Allgemeine Komplikationen

#### Blutungen

Das Freilegen und Abdecken des Knochens erfolgt mit konventionellen chirurgischen Methoden. Während des Eingriffes sind daher Blutungen möglich.

#### Entzündungen

Eine Behandlung mit Antibiotika und Antiphlogistika wird durchgeführt. Halten Sie trotzdem die unten angeführten Verhaltensmaßnahmen ein, um einer möglichen Entzündung des Wundareales vorzubeugen.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Lokalanästhesie

In seltenen Fällen kommt es zu Überempfindlichkeitsreaktionen gegen die Lokalanästhesie. Diese äußern sich durch Juckreiz und Hautrötungen. Ganz vereinzelt wurde auch von Atemstörungen, Krampfanfällen und Kreislaufstillständen berichtet, welche dann einen stationären Aufenthalt notwendig machen.

#### Kreislaufreaktionen

In seltenen Fällen kann es zu einem Kreislaufkollaps kommen, der durch entsprechende Maßnahmen therapiert wird. Falls Sie wissen, dass Sie zu Kreislaufkollaps neigen, oder einen solchen bereits in der Vergangenheit hatten, geben Sie dies unbedingt vor dem Eingriff bekannt.

### Spezielle Komplikationen

#### Schädigung eines benachbarten Zahnes

Wird ein Erbium-Laser verwendet, kann es durch das Auftreffen des Erbium-Laserstrahles auf einen benachbarten Zahn zu einer Schädigung der Oberfläche dieses Zahnes kommen. Um dies zu vermeiden, werden vom Arzt geeignete Schutzmaßnahmen getroffen. Es ist jedoch erforderlich, dass Sie sich während des Eingriffes ruhig verhalten und keine plötzlichen oder überraschenden Bewegungen ausführen.

#### Verletzung von nahegelegenen Gefühlsnerven

In seltenen Fällen kommt es zur Verletzung von Gefühlsnerven, die in unmittelbarer Nachbarschaft zum Operationsgebiet liegen. Dadurch werden Gefühlsstörungen ausgelöst; wie z.B. Taubheitsgefühl, in manchen Fällen verbunden mit Schmerz. Diese Gefühlsstörungen sind im Normalfall vorübergehend, in den seltensten Fällen irreversibel.

Folgende Nerven können in Ihrem Fall betroffen sein:

.....

#### Rezidiv

Aufgrund der Tatsache, dass das Medikament (Bisphosphonat) sehr lange im ortsständigen Knochen verbleibt, kann es erneut zum Auftreten eines Schleimhautdefektes und damit zum Freiliegen von pathologisch verändertem Knochengewebe kommen.

## Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Die Entfernung des erkrankten Knochengewebes kann auch auf folgende Art durchgeführt werden:

### Konventionell mit dem Bohrer

Der Eingriff traumatisiert das benachbarte Knochengewebe stärker und die Gefahr der Einschwemmung von Bakterien in das Operationsgebiet kann zumeist nicht verhindert werden. Es treten postoperativ stärkere Weichteilschwellungen auf.

## Verhaltensmaßnahmen für Sie

### Vor der Operation

#### Mundhygiene

Putzen Sie Ihre Zähne zweimal täglich. Reinigen Sie auch die Zahnzwischenräume mit Zahnseide.

**Am Vortag der Operation**

Trinken Sie keinen Alkohol. Vermeiden Sie körperliche Anstrengung.

**Am Tag der Operation**

Essen Sie ausreichend vor der Operation. Trinken Sie keinen Alkohol und keinen Kaffee. Rauchen Sie nicht. Reinigen Sie sorgfältig die Zähne.

**Medikamente**

Nehmen Sie bitte alle Medikamente ein, die Sie auch sonst einnehmen.

**Befunde**

Bitte bringen Sie alle Befunde mit.

**Während der Operation**

Verhalten Sie sich während des Eingriffes ruhig und führen Sie keine plötzlichen oder überraschenden Bewegungen aus, damit der Laserstrahl nicht unbeabsichtigt die benachbarten Zähne trifft.

**Nach der Operation**

**Autofahren**

Da nach der Operation die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt ist, fahren Sie nicht mit dem Auto. Lassen Sie sich abholen.

**Speisen und Getränke**

In den ersten drei Tagen nach der Operation dürfen Sie keine alkoholischen Getränke, keinen Kaffee und keine Milchprodukte zu sich nehmen und nicht rauchen. Zusätzlich dürfen Sie auch keine heißen Getränke und Speisen einnehmen.

**Mundhygiene**

Eine gründliche Mundhygiene ist erforderlich. Putzen Sie die Zähne zweimal täglich. Reinigen Sie die Nähte mit einem Wattestäbchen, das Sie in Salbeitee oder Kamillentee getaucht haben. Sie können auch eine weiche Zahnbürste ohne Zahnpasta dafür verwenden.

**Medikamenteneinnahme**

Falls der Arzt Ihnen Medikamente verordnet hat, so nehmen Sie diese Medikamente vorschriftsmäßig ein.

**Wundkontrolle**

Am ersten Tag nach der Operation ist eine Wundkontrolle notwendig. Sie bekommen nach der Operation einen entsprechenden Bestellzettel.

**Nachkontrolle**

Im Zuge der Nahtentfernung erfolgt eine Nachkontrolle. Diese findet ca. 1 Woche nach dem Eingriff statt.

**Beschwerden**

Falls während der Abheilungsphase Beschwerden auftreten, melden Sie sich umgehend bei uns.

**Ärztliche Anmerkungen zum Aufklärungsgespräch**

(zB: Individuelle Risiken und Komplikationen; Neben- und Folgemaßnahmen und deren Risiken; Thromboseprophylaxe; Gründe des Patienten für die Ablehnung; Nachteile im Falle einer Ablehnung des Eingriffs...)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## Anamnese

Zur gezielten Behandlung ist die Kenntnis bereits bestehender Vorerkrankungen unbedingt erforderlich. Daher bitten wir Sie, die nachfolgenden Fragen möglichst vollständig und richtig zu beantworten.

- |   | <b>ja</b>             | <b>nein</b>           |
|---|-----------------------|-----------------------|
| 1. Waren Sie in letzter Zeit in ärztlicher Behandlung? .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Wenn ja, warum?   |                       |                       |
| 2. Wurden Sie schon operiert? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| a) Wenn ja, welche Operation?   |                       |                       |
| b) War die Operation im Kiefer-Gesichtsbereich? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Wenn ja, welche?  |                       |                       |
| 4. Neigen Sie zu allergischen Reaktionen (Überempfindlichkeiten)?<br>(Penicillinallergie, Heuschnupfen, Nickelallergie,<br>Hausstauballergie, etc.) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5. Neigen Sie zu Nachblutungen? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Leiden Sie an einer Blutgerinnungsstörung? .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 6. Leiden Sie an einer der unten angeführten Erkrankungen?  | <b>ja</b>             | <b>nein</b>           |
| Herz-Kreislaufstörungen, Herzfehler .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schlaganfall .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Atemwegs- und Lungenerkrankungen (Asthma) .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Gelbsucht (Hepatitis), Lebererkrankungen .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Infektionskrankheiten (z.B. AIDS) .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Zuckerkrankheit (Diabetes) .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Blutdruck (hoch, niedrig, Kollaps) .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Magen-Darm-Erkrankungen .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Nierenerkrankungen .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Schilddrüsenerkrankungen .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Krampfanfälle (Epilepsie) .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Grüner Star (Glaukom) .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Rheumatische Erkrankung .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 7. Leiden Sie an einer Krankheit, die hier nicht angeführt ist? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Wenn ja, an welcher?  |                       |                       |
| 8. Haben Sie einen Herzschrittmacher? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 9. Für weibliche Patienten:<br>Besteht zur Zeit eine Schwangerschaft? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

## Einwilligung

- Ich habe die Patientenaufklärung durchgelesen und verstanden. Ich konnte mit dem aufklärenden Arzt /Ärztin alle offenen Fragen abklären.
- Ich willige der Durchführung der Knochenentfernung mit dem Erbium-Laser ein.
- Ich werde die Verhaltensmaßnahmen, wie oben beschrieben durchführen und nehme zur Kenntnis, dass eine Nichteinhaltung derselben den Erfolg des Eingriffes gefährdet.

.....  
Datum, Unterschrift des Arztes/der Ärztin

.....  
Datum, Unterschrift des Patienten/der Patientin

## Nichteinwilligung

- Ich bin mit dem vorgeschlagenen Eingriff nicht einverstanden. Ich wurde über die möglichen Nachteile dieser Nichteinwilligung informiert.

.....  
Datum, Unterschrift des Arztes/der Ärztin

.....  
Datum, Unterschrift des Patienten/der Patientin

**PatientInnen-Begleitblatt der klinischen Prüfung  
„Evaluierung eines Konzeptes zur Behandlung der BONJ“**

Patient/in: \_\_\_\_\_

geb. am: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Nr. (Datenbank): \_\_\_\_\_

Erstvorstellung: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

- *Einleitung der kons. Anbehandlung  
(2x wöchentlich + Selbstspülung)*

- *Fotodokumentation*

DVT am: \_\_\_\_\_

Abstrich am: \_\_\_\_\_

Blutabnahme am: \_\_\_\_\_

weitere: \_\_\_\_\_

- *Terminisierung des op. Eingriffes*
- *Patientenaufklärung u. Einwilligung zur klinischen Prüfung*
- *Aufklärungsblatt Sanierung v. BRONJ*
- *Rezept: Augmentin 1g od. Doxycyclin 100mg, Seractil 400mg (od. Alternative)*

evtl. 1 Woche präop. Kontroll-Untersuchung: \_\_\_\_\_

*mind. 1d präop. (Augmentin) bzw. 7d (Doxycyclin) Beginn der Antibiose*

OP-Termin: \_\_\_\_\_

**postoperative Kontrollen: (fecit)**

	fakultativ LLLT <input type="checkbox"/>
1d	Datum (fecit)
3-4d	
7d	
10d (Nahtex)	
1 Mo	
2 Mo	
3 Mo	
6 Mo	
9 Mo	
1 Jahr	

## Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report

Petra Rugani, DMD, Stephan Acham, MD, Astrid Truschneegg, MD,  
Barbara Obermayer-Pietsch, MD, PhD, and Norbert Jakse, MD, DMD, PhD, Graz, Austria  
MEDICAL UNIVERSITY OF GRAZ

Bisphosphonates (BP) play an important role in concomitant therapy of certain types of cancer and multiple myeloma as well as in treatment of osteoporosis. The administration of BP has great therapeutic benefits, but correlates with a specific kind of osteonecrosis of the alveolar bone. The so-called bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) is a rare, but often severe adverse side effect of high-dosage and long-term BP therapy. Thus far, no consensus for treatment of BRONJ has been achieved. All strategies have to take into account the insecure prognosis and danger of recurrence of clinically apparent necrosis and progression of disease. At the Department of Oral Surgery and Radiology, Medical University of Graz, an ErCrYSGG laser was successfully applied in surgical treatment of BRONJ. Stable mucosal coverage could be achieved in all of 5 cases. Laser surgery can be considered as a promising technique for the effective treatment of BRONJ. (*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:e1-e6)

Malignant primary or metastatic bone lesions often cause sequential skeletal complications. These may include pain, pathologic fractures, spinal cord compression, and hypercalcemia of malignancy.<sup>1</sup> Bisphosphonates (BPs) help to reduce these cancer-related events and inhibit the growth of bone metastases related to breast, prostate, or lung cancer.<sup>2</sup>

The biological effect of BPs is based on the inhibition of bone resorption and of bone turnover in general that can be documented by suppression of specific serum bone resorption markers. Their structure is similar to the configuration of pyrophosphate; thus, they bind to hydroxyapatite by their phosphate groups. But in contrast to pyrophosphate, this linkage is irreversible because of the replacement of oxygen by carbon in the backbone of the molecule, which makes it resistant against hydrolysis. As a consequence, BPs have a very long half-life period and hence accumulate in bone matrix. Furthermore, their degradation in the context of bone remodeling is limited because of their toxic effect on osteoclasts. They inhibit the mevalonate pathway, cause a severe decrease of osteoclast function, and can even lead to apoptosis.<sup>3,4</sup> The preferred deposition of BPs in the jaws, especially in the alveolar process is a result of a high rate of local bone turnover, which is 10 times higher than for example in the tibia.<sup>5</sup>

Zoledronic acid, a potent new BP, is suspected of having antiangiogenic and antitumoral effects besides its specific inhibition bone turnover. The mechanism is supposed to result from the inhibition of vascular endothelial growth factor, which is involved in the spread of secondary lesions in neoplasia.<sup>6</sup>

A recent study on 1800 breast cancer patients demonstrated that zoledronic acid administered in 4-mg doses every 6 months over 3 years, showed a significantly increased disease-free survival rate of 94% in the zoledronic acid group compared with 90.8% in the control group after 4 years of follow-up.<sup>7</sup>

Despite its great benefits in cancer therapy, intravenous administration of BPs in particular correlates with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) first described in 2003.<sup>8-10</sup> Since then, the number of cases of this severe complication is steadily increasing. The published incidence of BRONJ ranges from 0.8% to 12.0%.<sup>11</sup>

Apart from the individual potency of different pharmaceuticals, the accumulated dose of bisphosphonates over the period of administration is thought to be a main risk factor. Additional risk factors have been described. BRONJ occurs with a sevenfold increased frequency after dentoalveolar surgery. Mucosal trauma attributable to dentures and also endodontic treatment have been discussed as further trigger factors. Even spontaneous occurrence has been mentioned.<sup>12-14</sup>

So far, no consensus for treatment of BRONJ has been achieved. Recommendations range from strictly conservative management, including antiseptic rinses and antibiotics,<sup>15,16</sup> to extended surgical interventions, including entire jaw resection and subsequent reconstruction.<sup>17</sup>

Department of Oral Surgery and Radiology, Medical University of Graz, Graz, Austria.

Received for publication Feb 11, 2010; returned for revision Jul 13, 2010; accepted for publication Aug 8, 2010.

1079-2104/\$ - see front matter

© 2010 Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.tripleo.2010.08.013

All regimens are associated with a high incidence of recurrence of clinically apparent necrosis and progression of disease. This poor prognosis causes additional psychological strain to the patients.

Recently, the success of extended jaw resection has been reported in the literature.<sup>18</sup> Nevertheless, regarding the fact of BP deposit in the entire jaws, the risk for development of further clinically apparent necroses at other sites should be considered. A sequel of several resections may thus lead to severe functional and esthetic restrictions that can compromise a patient's quality of life.

Lasers have been introduced to different fields of medical treatment with varying physical properties and doses of application. Soft lasers are supposed to enhance wound healing by biostimulation and to offer antiseptic effects in conservative treatment.<sup>19-22</sup> Hence, low level laser therapy (LLLT) has been used in the treatment of BRONJ. LLLT has led to significant reduction of reported pain, clinical size, edema, and presence of pus and fistulas.<sup>23</sup>

So-called hard lasers are expected to ensure safe and tissue-preserving surgical treatment and to provide antibacterial effects. Especially in bone surgery, accelerated revascularization and regeneration similar to the effects of LLLT have been described.<sup>24,25</sup> Therefore, hard lasers have been recently introduced for the removal of necrotic tissue<sup>26</sup> and bone ablation in cases of BRONJ.<sup>27,28</sup>

## OBJECTIVE

In the following, the successful surgical application of ErCrYSGG laser is supported by a sequel of 5 cases. Before treatment, all cases presented areas of exposed necrotic bone, corresponding to Stage II BRONJ of the classification of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS).<sup>29</sup> The objective of the presented case series was to evaluate the effectiveness of surgical ErCrYSGG laser application regarding successful achievement of stable mucosal closure.

## CASE PRESENTATION

The overall treatment regimen was based on a stage-related management. After clinical staging, routine conservative treatment was immediately started. Staging was supported by medical history and clinical diagnosis, including examination of serum bone markers (e.g.,  $\beta$ -cross laps [normal range 0.9-0.44 ng/mL in postmenopausal women]), and advanced radiological imaging by cone beam computed tomography (CBCT).

Generally, presurgical conservative standard treatment consisted of rinsing with hydrogen peroxide 3% and application of an adhesive paste (Solcoseryl Adhäsiv-Paste, Valeant, CA, USA) on the exposed necrotic

bone areas to reduce further local infection. Inflammation, presenting erythema, pain, swelling or pus, was treated by oral antibiotic therapy with amoxicillin with clavulanic acid (Augmentin, GlaxoSmithKline, United Kingdom), administered at least until acute inflammation was gone. When the clinical situation had improved to BRONJ Stage I according to AAOMS, surgery was performed. The aim was to achieve a long-term stable symptom-free clinical situation by secure mucosal coverage.

Each surgical procedure was performed under local anesthesia. Oral antibiotics (amoxicillin with clavulanic acid) were administered from 1 day before surgery until sutures were removed 10 days postoperatively. Bony sequestra and adjacent superficial bone with a typical yellow pumice stone appearance were removed and bony edges were smoothed using rotating burs. The last debridement was done with the ErCrYSGG laser at a working distance of 1 mm until bleeding points could be observed. Laser settings were 2780 nm, 6 W, 30% water, 70% air, and 30 pulses per second in H mode for bone ablation and 2780 nm, 3 W, 30% water, 70% air, and 25 pps in S-mode for the soft tissue removal. Finally, periosteal releasing incisions were carried out to ensure a dense and tensionless wound closure. To provide secure mucosal coverage, double-layer sutures were used.

Postoperative regimen included the recommendation not to wear removable dentures. Follow-up examinations were performed twice a week during the first 14 postoperative days. In the case of signs of wound infection, 3% hydrogen peroxide and photodynamic therapy by low-level laser irradiation (Helbo Minilaser 2075 F dent [HELBO Photodynamic Systems, Austria], 75 mW, 680 nm, 90 s, 2-mm distance) were applied. Sutures were removed after 10 days. A summary of the 5 cases is presented in Table I.

The following representative case illustrates the standardized procedure.

In December 2006, a female patient, age 86, presented 6 months after tooth extractions with empty painful sockets 44 and 45. Because of multiple myeloma, the patient had been treated with zoledronic acid (Zometa) once a month since 2003. Conventional radiological examination displayed persistent pockets with no signs of bony regeneration. Bone biomarkers showed considerably decreased  $\beta$ -cross laps (CTX 0.05 ng/mL) as expected after intensified BP therapy. After a short phase of follow-up together with routine conservative treatment, there was neither evidence for acute inflammation nor signs of spontaneous regeneration. Thus, a first attempt at surgical wound closure was indicated, including superficial contouring of the alveolar ridge using rotating burs, and subsequent dense

**Table 1.** Summary of the 5 treated cases

Patient	Age	Sex	Disease	Number failed	BP	Region	Local risk factor	Laser surgery
1	86	F	Multiple myeloma	3	Zoledronate (Zometa, Novartis, Switzerland) 4 mg IV monthly since 2003	Right mandible, canine – second premolar region	Tooth extraction 44, 45 in December 2005	January 2009
2	64	F	Breast cancer	2	Ibandronate (Bondronat, Roche, United Kingdom) 50 mg PO daily since December 2005	Left maxilla, lateral incisor – first premolar region	Tooth extraction 22, 23 in June 2007	January 2009
3	75	F	Bronchial carcinoma	0	Zoledronate (Zometa) 4 mg IV monthly since 2006	Left mandible, canine – first molar region	Tooth extraction 33, 34 in November and December 2008	March 2009
4	77	F	Multiple myeloma	0	Zoledronate (Zometa) 4 mg IV every 3 mo since April 2006	Left mandible, premolar region	Tooth extraction 34, 35 in 2007	January 2009
5	75	F	Breast cancer	0	Zoledronate (Zometa) 4 mg IV monthly since 2005	Left mandible, first premolar – first molar region	Nonfitting removable denture (pressure mark) June 2008	October 2008

BP, bisphosphonate; IV, intravenously; PO, orally.

Number failed: Number of failed surgical attempts without laser application.

Laser surgery: Date of ErCrYSGG laser combined surgery.



Fig. 1. Clinical appearance.

and tensionless soft tissue closure with a vestibular mucosal flap. Perioperative antibiotic treatment was administered orally for 1 week. Seven days postoperatively, the patient showed recurrence of exposed bone, and therefore conservative treatment was resumed. The patient was educated in efficient oral hygiene and clinical follow-up took place every 2 weeks.

The disease progressed 3 times to Stage II over 18 months (Fig. 1), even though the conservative treatment regimen was not interrupted and 2 further attempts at surgical wound closure were performed. Possible malignant infiltration was ruled out by biopsies.

In October 2008, adjuvant photodynamic therapy by low-level laser was added to conservative treatment. Nevertheless, there was no improvement in the clinical situation. As a further attempt, ErCrYSGG laser com-

bined surgery was scheduled. The preoperatively performed CBCT showed bone sequestra (Fig. 2).

The surgical procedure took place in January 2009 and included the combination of a rough debridement with a rotating bur and the subsequent contouring of the bony surface with the ErCrYSGG-Waterlase MD Laser by Biolase, Irvine, CA, USA. The settings were 6 W, 30% water, 70% air, and 30 pps in H-mode for bone ablation and 3 W, 30% water, 70% air, and 25 pps in S-mode for the removal of surrounding inflamed soft tissue (Figs. 3 and 4).

Tensionless wound closure and concomitant antibiotic therapy were contained.

Histologic examination of a collected biopsy confirmed the diagnosis of superinfected BRONJ. One week after surgery, a small dehiscence without exposure of bone was noticed, accompanied by insufficient oral hygiene. The defect healed within a month undergoing conservative treatment. Finally, safe soft tissue cover with no apparent necrotic bone could be achieved. The 12-month follow-up showed no progression of disease, and confirmed a stable mucosal coverage (Fig. 5).

## DISCUSSION

The presented cases showed stable mucosal conditions 1 year after surgical therapy according to the regimen described above.

In particular, recurrent lesions could be managed successfully by the surgical use of the ErCrYSGG laser. These results are similar to those presented by Stübinger et al<sup>27</sup> and Vescovi et al<sup>28</sup> who used an Er:YAG laser for the bony debridement. In most cases,

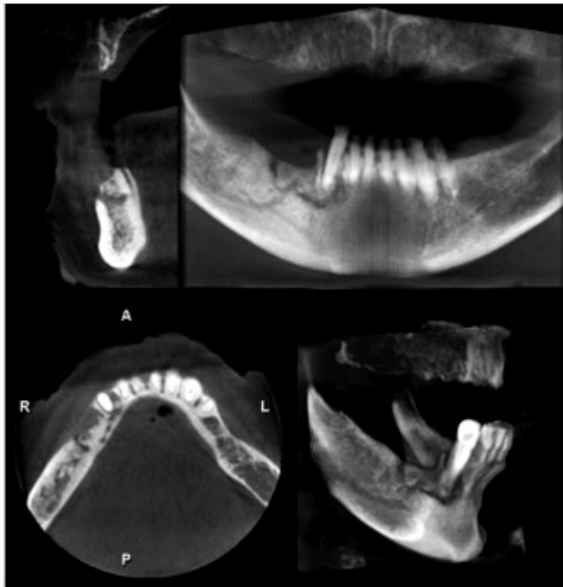


Fig. 2. Preoperative CBCT scan.



Fig. 3. Intraoperative view.

it is not practical to only use the ErCrYSSG laser for bone ablation. Its minor performance especially concerning the speed of ablation would extend the duration of the surgical procedure considerably. Therefore, it was combined using a rotating bur. Nevertheless the physical properties of the ErCrYSSG laser are very suitable for application in bone surgery. The inorganic calcium salts and the organic matrix of bone have very high absorption for the ErCrYSSG beam. Tissue is removed by thermally induced mechanical ablation.



Fig. 4. Extent of bone removal.



Fig. 5. Fifteen months postoperatively.

Water vapor is produced, expands and creates pressure until microexplosions take place.<sup>28</sup> The laser beam provides a bactericidal and biostimulatory effect that reduces secondary infection by *Actinomyces*, *Candida* spp., and anaerobes.<sup>24,30</sup> In addition, more marked revascularization and quicker bone healing after surgery compared with carbide tools have been described.<sup>31,32</sup> The antibacterial effect of the ErCrYSSG laser and thus the sterilization of the bony surface might be the underlying principle for the success of the presented cases.<sup>27</sup> Therefore, the surgical application of the ErCrYSSG laser is a promising option for the treatment of BRONJ.

Other treatment regimens that follow a conservative, combined, or radical strategy are described in the literature. A strictly conservative approach relies on the assumption that patients could live with some exposed

bone without pain and with normal function. The regimen consists of the long-term or permanent administration of antibiotics and antiseptic mouth rinses to control pain and prevent progression of disease. Other attempts, like surgical debridement, aside from rounding off sharp bony projections that produce soft tissue inflammation and pain, are not recommended.<sup>15</sup> In this conservative approach, successful treatment is defined as absence of pain and other signs of acute inflammation. Nevertheless, a permanent improvement of symptoms, such as that achieved by antibiotic therapy, is exceptional.<sup>33</sup> According to the authors' experience, most patients have difficulties in dealing with areas of exposed bone, which can lead to recurrent infective inflammations and progression of disease. Therefore, therapy was directed to the achievement of mucosal coverage, which was defined as success of surgery. The AAOMS suggests a combined conservative-surgical management that is related to the stage of disease.<sup>11</sup> It ranges from patient education, antibacterial mouth rinse, and pain control to removing bony sequestra, superficial debridement, and resection in advanced cases.

The third possible approach is that of radical surgery recommended by Abu-Id et al,<sup>17</sup> who failed using local disinfecting therapy in 67% of cases and who made use of limited surgical debridement in 33% of cases. A high success rate of 91.6% of extended jaw resections has been reported recently by Carlson and Basile.<sup>34</sup> Nevertheless, there is also a possible worsening of symptoms<sup>33</sup> and recurrence of exposed bone after extended resection and even an enhanced risk of pathologic fracture.<sup>27</sup> It can cause a severe impairment of function and esthetics and can compromise the patient's quality of life. Moreover, regarding the fact that BPs deposit in the entire jaws, the development of further necroses is possible.

The key factors for successful treatment have not been clearly identified yet. There are several aspects that are likely to influence the success of surgery and can cause progression of disease. Before surgery, a regression of the bacterial burden and inflammation by conservative means to reduce bacterial contamination and support wound healing after surgery should be attempted. The role of photodynamic therapy in supporting tissue regeneration has to be evaluated. A further factor is the extension of the debridement that provides best outcome prognosis. Despite signs of possible radiological necrosis, such as sequestra, osteolysis, osteosclerosis, and periosteal reaction in CT or CBCT scans, the definite extent is difficult to define. Scintigraphy may be an early indicator for the development of BRONJ<sup>35</sup> and is helpful to distinguish metastases from necrosis but cannot display the exact

localization. Furthermore, superinfection and consequent inflammation often shows detention. However, the typical macroscopic yellow pumice stone appearance of the necrotic bone may indicate extension of necrosis. Another possibility might be a fluorescence-guided debridement after administration of doxycycline using a certified medical lamp emitting exciting light at 400 to 460 nm.<sup>36</sup> Possible trigger factors of progression or recurrence of clinically evident necrosis include local traumas. Therefore, elective oral surgery and pressure marks attributable to dental prosthetics should be avoided.

Not least, oral hygiene plays an important role in reducing future bacterial burden and preserving stable conditions involving permanent soft tissue covering of the former defect. Thus, detailed patient education, a strict follow-up, and eventually professional dental hygiene to achieve periodontal health are essential. In any case, routine checkups are essential because patients who show BRONJ once are likely to develop a progression of disease in another region.

## CONCLUSIONS

In case of BRONJ, mucosal coverage should be achieved to prevent secondary infection and progression of disease. Although the surgical application of the erCrYSGG in 5 cases led to successful achievement of mucosal coverage, this treatment regimen needs further evaluation by clinical trials.

## REFERENCES

1. Coleman RE. Optimizing treatment of bone metastasis by Aredia and Zometa. *Breast Cancer* 2000;7:361-9.
2. Santini, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates. *Ann Oncol*;16:1207-8.
3. Luckman, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including ras. *J Bone Miner Res* 1998;13:581-9.
4. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296:235-42.
5. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia [abstract 2579]. *J Dent Res* 1997; 76:336.
6. Ferreti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Cordiali FP, Di Cosimo S, et al. Zoledronic-acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology* 2005; 69:35-43.
7. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360: 679-91.
8. Mehrotra B, Fantasia J, Nissel-Horowitz S, Vinarsky S, Ruggiero S. Osteonecrosis of the maxilla: an unusual complication of

- prolonged bisphosphonate therapy. A case report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:795.
9. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
  10. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21:4253-4.
  11. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2-12.
  12. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *Asco Annual Meeting Proceedings* (postmeeting edition). *J Clin Oncol* 2006;24:8528. Available at: [http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/8528](http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/8528). Accessed August 14, 2006.
  13. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24:945.
  14. Dannemann C, Grätz KW, Zwahlen RA. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws—a guide to diagnosis, therapy and prevention of BON in dental practice. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2008;118:113-23. French, German.
  15. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Vishvas Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
  16. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Quintessence*; 2007.
  17. Abu-Id MH, Açil Y, Gottschalk J, Kreuzsch T. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006;10:73-81.
  18. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 1):85-95.
  19. Jakse N, Payer M, Tangl S, Berghold A, Kirmeier R, Lorenzoni M. LLLT on bone regeneration and osseointegration of dental implants. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:517-24.
  20. Payer M, Jakse N, Pertl C, Truschnegg A, Lechner E, Eskici A. The clinical effect of LLLT in endodontic surgery: a prospective study on 72 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:375-9.
  21. Dörtbudak O, Haas R, Bernhart T, Mailath-Pokorny G. Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:104-8.
  22. Demir T, Kara C, Ozbek E, Kalkan Y. Evaluation of neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser, scalpel incision wounds, and low-level laser therapy for wound healing in rabbit oral mucosa: a pilot study. *Photomed Laser Surg* 2009. [Epub ahead of print].
  23. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg* 2010;28:179-84.
  24. Pourzarandian A, Watanabe H, Aoki A, Ichinose S, Sasaki KM, Nitta H, et al. Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er: YAG laser irradiation. *Photomed Laser Surg* 2004;22:342-50.
  25. De Mello ED, Pagnoncelli RM, Munin E, Filho MS, Do Mello GP, Arisawa EA, et al. Comparative histological analysis of bone healing of standardized bone defects performed with the Er:YAG laser and steel burs. *Lasers Med Sci* 2008;23:253-60.
  26. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci* 2009;24:849-56.
  27. Stübinger S, Dissman JP, Chambron Pinho N, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med* 2009;41:26-30.
  28. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 2010;25:101-13.
  29. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 1):2-12.
  30. Ando Q, Aoki A, Watanabe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med* 1996;19:190-200.
  31. Folwaczny M, Mehl A, Aggstaller H, Hickel R. Antimicrobial effects of 2.94 micron Er:YAG laser radiation on root surfaces: an in vitro study. *J Clin Periodontol* 2002;29:73-8.
  32. De Mello ED, Pagnoncelli RM, Munin E, Filho MS, Do Mello GP, Arisawa EA, et al. Comparative histological analysis of bone healing of standardized bone defects performed with the Er:YAG laser and steel burs. *Lasers Med Sci* 2008;23:253-60.
  33. Zarychanski, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 2006;81:73-5.
  34. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67;Suppl 1:85-95.
  35. O'Ryan FS, Liao W, Hui RL, Martin D, Lo JC. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1363-72.
  36. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, Weitz J, Kesting M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:471-6.

*Reprint requests:*

Petra Rugani, DMD  
Department of Oral Surgery and Radiology  
Medical University of Graz  
Auenbruggerplatz 12  
A-8036 Graz, Austria  
[petra.rugani@medunigraz.at](mailto:petra.rugani@medunigraz.at)