

# **Diplomarbeit**

## **Bisphosphonat - Ambulanz am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitäts-Zahnklinik Graz – Erfassung und Analyse der Daten von 2008 bis 2013**

Neuerstellung der Datenbank, Datenerhebung und -analyse  
**eingereicht von**

Dr. med. univ. Fabian Gatterer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
(Dr. med. dent.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
Department für Zahnärztliche Chirurgie und  
Röntgenologie**

unter der Anleitung von  
**OA. Dr. Stephan Acham  
OA<sup>in</sup>. Dr. Astrid Truschneegg**

unter der Zweitbetreuung von  
**Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse**

Graz, 15. Juli 2014

## Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 15. Juli 2014

.....

(Dr. Fabian Gatterer)

## Danksagung

Ich möchte ich an dieser Stelle insbesondere bei Dr. Stephan Acham und Dr. Astrid Truschneegg für die intensive Betreuung und oftmals Nächte langen Korrekturen und Sitzungen bedanken derer Durchführung sie nicht müßig geworden sind. Ebenfalls besonderer Dank gebührt DI Irene Mischak für die statistische Auswertung und Analyse der erhobenen Daten.

Ich danke meiner Schwester Verena.

Ebenfalls danken möchte ich Prof. Dr. Norbert Jakse für dienliche Hinweise und umgehende Rückmeldung in jedweigem Belangen.

Meinen Freunden, Kollegen und Eltern die mich auf meinem bisherigen Weg, sei es aktiv oder passiv begleitet und unterstützt haben.

Ich habe das angeführte Zitat bereits in meiner Diplomarbeit aus Humanmedizin verwendet. Es hat für mich seither eher an Gewicht, Ehrlichkeit und Bedeutung gewonnen denn verloren. Hierfür möchte ich Antoine de Saint-Exupéry danken.

**”On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux.”**

(Antoine de Saint-Exupéry, 1943)

## Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird im Folgenden teilweise das generische Maskulinum verwendet, das sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht.

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Mit der Zunahme der peroralen und intravenösen Gabe von Bisphosphonaten, hat sich auch die Häufigkeit des Auftretens und der Schweregrad von dadurch induzierten Nekrosen erhöht. Die Zahnärztliche Chirurgie ist in diesem Zusammenhang mit dem 2003 erstmals beschriebenen Erkrankungsbild der Bisphosphonat-assoziierten-Osteonekrose der Kiefer (abgekürzt engl. BRONJ) konfrontiert.

Ziel dieser Arbeit war es, alle in der Spezialambulanz für Kiefernekrosen vorstellig gewordenen PatientInnen der Jahre 2008 – 2013 tabellarisch zu erfassen, Häufungen in Bezug auf Lokalisationen oder Schweregrad der Osteonekrosen zu erheben und mögliche Korrelationen von erhobenen Laborwerten und dem Auftreten von Kiefernekrosen zu erkennen. Weiters sollten Korrelationen, die mit einem speziellen Pharmakon, Therapieschema oder einer Applikationsform stehen können, erhoben werden. Die Daten wurden in einer speziellen Datenbank archiviert und stehen für weitere Studienzwecke zur Verfügung.

## Material und Methoden

Die Daten aller PatientInnen, die im Zeitraum von 2008 bis 2013 die Spezialambulanz für BRONJ konsultierten, wurden erhoben und statistisch ausgewertet. Die folgenden Parameter wurden untersucht:

Vorstellungsgrund, Alter, Geschlecht, Indikation für die Gabe von Bisphosphonaten, Präparat, Applikationsart und -dauer, BRONJ - Stadium und Lokalisation, Laborparameter des Knochenstoffwechsels, zusätzliche relevante Grunderkrankungen des hämatologischen, endokrinologischen oder onkologischen Formenkreises und mögliche Metastasierungen sowie wichtige internistische Erkrankungen und weitere Medikamenteneinnahmen. Es wurde eine retrospektive Querschnittsstudie über die verschiedenen genannten Parameter anhand einer händischen Eingabe der aus Fallmappen gesammelten und erhobenen Daten durchgeführt.

Diese Daten wurden in eine bereits teilweise bestehende Datenbank eingespeist und etwaige fehlende Informationen aus dem Dokumentationsarchiv der klinikinternen Software open Medocs© durch händische Eingabe ergänzt.

Im Zuge der Erhebung und Eingabe wurde eine neue Eingabemaske erstellt und die beiden Datenbanken miteinander abgeglichen.

Nach der Eingabe in diese Access-Datenbank wurden die Daten in der Folge statistisch ausgewertet.

Im Zuge dessen wurden eine deskriptive Statistik sowie Signifikantstests durchgeführt.

## Ergebnisse

Das von uns untersuchte Kollektiv und die daraus erhobenen Daten stellen aufgrund gezielter Zuweisung und teilweiser Teilnahme an bereits durchgeführten Studien keinen Querschnitt über die Gesamtbevölkerung dar.

Insgesamt wurden die Daten von 246 PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 69,6 Jahren bei Männern und 62,7 Jahren bei Frauen erhoben und analysiert (Mean<sub>ges.</sub>: 63,7 Jahre, SD<sub>ges.</sub> ± 11,8 Jahre). Zur einer weiterführenden Analyse gelangten aufgrund einer teilweise unvollständigen Datenlage lediglich die Daten von 200 PatientInnen. In unserem Kollektiv besteht ein signifikanter Altersunterschied bezüglich der Entstehung einer BRONJ zugunsten höheren Alters (*T-Test für unabhängige Stichproben*,  $p = 0,007$ ).

Die Hauptgründe der Erstvorstellung in der Spezialambulanz waren in erster Linie die Erhebung von Herdbefunden (28,9%) ( $n = 71$ ) und chirurgische Interventionen (23,6%) ( $n = 58$ ), wie zum Beispiel zu extrahierende Zähne. Weiters wurden Patienten (19,1%) ( $n = 47$ ) bei laufender Bisphosphonat Therapie mit bekannter oder suspizierter BRONJ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung von extern zugewiesen. Auf die verbliebenen Vorstellungsgründe, ‚vor Implantation‘, ‚zur Beratung‘, ‚zur Kontrolle‘, ‚bei Schleimhautläsionen‘ oder ‚Prothesendruckstellen‘ entfielen 28,4% ( $n = 70$ ).

87% der in der Spezialambulanz vorstelligen PatientInnen waren Frauen.

Die Indikationen für die Verabreichung von Bisphosphonaten waren mit 42,1% Mamma-Karzinome sowie die postmenopausale Osteoporose, auf die 39,4% entfielen.

Bedeutend seltener waren Plasmozytome (7,3%) und Prostatakarzinome (5,8%). Auf die verbliebenen Indikationen wie Lungen-, Leber- oder Nieren- sowie sonstige Karzinome entfielen 5,4%.

Allgemein wurden bei 122 der PatientInnen (62%) die BP intravenös verabreicht. Bei 29,5% dieser Fälle wiesen die PatientInnen eine BRONJ auf.

Bei 78 PatientInnen (38%) wurden die BP peroral verabreicht. Hierbei hatten in 21,8% (n = 17/78) der vorgestellten Fälle die PatientInnen eine BRONJ.

26,5% des Gesamtkollektivs (53/200) wiesen eine Kiefernekrose auf. PatientInnen mit Zeichen einer BRONJ hatten die Bisphosphonate im Durchschnitt seit 5,3 Jahren erhalten. Hiervon erhielten 36 PatientInnen die Therapie intravenös und 17 peroral. Das arithmetische Mittel des Lebensalters bei Ausprägung einer BRONJ lag bei 69,6 Jahren ( $SD_{ges.} \pm 8,8$  Jahre).

Die 147 PatientInnen, die im Untersuchungszeitraum keine Nekrose entwickelten, erhielten ihre Präparate seit durchschnittlich 5,1 Jahren. Hiervon erhielten 86 der PatientInnen die Therapie intravenös und 61 peroral.

Von den insgesamt von einer Kiefernekrose betroffen 243 Zahnpositionen entfielen auf die Stadien II und III insgesamt 83,2%. In 150 Zahnpositionen lag ein Stadium II vor, in 52 Fällen ein Stadium III.

In allen Quadranten war eine klare Häufung der Osteonekrosen im Molarenbereich erkennbar. Auf sie entfallen 129 (53,1%) aller erfassten Positionen.

Laborchemisch zeigten sich in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen PatientInnen mit und ohne BRONJ.

## Schlussfolgerung

### **Ergebnisse der Analyse:**

Unsere Ergebnisse bestätigen die Datenlage in der Literatur: In dem von uns untersuchten Kollektiv der in der Spezialambulanz vorstellig gewordenen PatientInnen zeigte sich, dass die Entstehung einer BRONJ weder geschlechts- noch altersspezifisch ist. Das Risiko für die Entstehung dieser Erkrankung ist bei maligner Grunderkrankung und intravenöser Applikationsform der BP erhöht. Die Mehrheit der Betroffenen ist zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium.

Laborchemisch zeigen sich keine Signifikanzen, die mit der Ausprägung einer BRONJ in Verbindung gebracht werden können.

## **1 Abstract**

### Background

Since there has been a strong increase in prescription of bisphosphonates administered orally as well as intravenous, the amount and severity of side effects on the bone-metabolism associated with those drugs has risen.

Dental surgeons are primarily affected in handling with patients who are suffering from BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw), first reported in 2003.

Aim of this study was to establish a database in which we could gather all patients visiting the ambulance for the reason of osteonecrosis of the jaw in the time-period from 2008 until 2013.

We wanted to detect concours between localization or severity of osteonecrosis as well as possible correlations in metabolism and their occurrence.

Searched were correlations for a certain pharmacon, treatment regime and way of application. Data should be evaluated and archived for upcoming studies.

## Material and Methods

Data of all patients who attendet the special ambulance for BRONJ between the years of 2008 until 2013 were retrospectively evaluated and statistically analysed.

We methodically collected the parameter: reason of attendance, age, sex, reason for bisphosphonate therapy, compound, way of application and length, BRONJ stadium and localization, laboratory of bone-metabolism, additional medication, relevant side-sicknesses, haemotological or endocrinological diseases, furthermore tumour such as cancer or metastasis. Relevant internistic diseases and medication were asked as well.

A retrospective cross-sectional study was carried out on the named parameters. Data was evaluated manually from patient records and transferred into a already existing data-base.

Missing information was researched and adapted from clinic database - MEDOCS© which is a uniform programm for patient documentary and administration.

During the process of recruiting data, a new software-mask was adapted on the basis of an already existing.

After the manual data input in the Access database, data was transferred to Microsoft©-Excel© and SPSS© and evaluated statistically.

As part of that, descriptive statistics and a significance test were made.

## Results

Due to referral and former participation in clinical studies, our collective is not representative for showing a cross-section on general population.

All in all data from 246 patients were evaluated. The average age was 69.6 yrs in men and 62.7 yrs for women (mean<sub>all</sub>: 63.7 yrs, sd<sub>all</sub> ± 11.8 yrs). For the reason of partly incomplete data, analysis of only 200 patients was performed. A significant difference for developing ONJ in higher age was found in our collective (T-test for independent sample, p = 0.0007).

The main reasons for attending the ambulance were preoperative general body screenings for patients who are undergoing e.g. transplantations (28.9%) (n = 71) followed by surgical treatments such as pulling out a tooth (23.6%) (n = 58). Furthermore patients who were transferred to our clinic with suspected BRONJ (19.1%) (n = 47). Other presenting problems such as 'preimplantation', 'advice', 'follow-up', 'mucosal lesion' or 'pressure sore' gained 28.4% (n = 70).

Out of all, 87% of patients treated in our ambulance were women.

The most often indication for a treatment with bisphosphonates were breast-cancer (42.1%) and postmenopausal osteoporosis (39.4%).

Substantial rarely seen were Plasmocytome (7.3%) and carcinoma of the prostate (5.8%). Others: 7.4%.

62% of our patients were administered with BP intravenous (n = 122/200). In average, 29.5% (n = 36/122) of those patients struggled with BRONJ.

38% of BP were administered orally (n = 78/200). In average 21.8% (n = 17/78) of those patient struggled with BRONJ.

26.5% patients in our collective (53/200) were suffering from ONJ. The average time of bisphosphate administration in patients who developed a necrosis was 5.3 years.

Out of that, 36 patients received bisphosphonate medication intravenously and 17 patients orally. At time of manifestation a BRONJ, mean age was 69.6 yrs ( $SD_{all} \pm 8.8$  yrs).

The average time of application for patients without a history of ONJ (147) was 5.1 yrs. Out of that collective, there were 86 patients with intravenous and 61 patients with oral application.

In 243 affected dental positions statistics showed a clear accumulation in higher stadiums of BRONJ. Stadium II and III who are gathering together 83.2 percent out of all. A number of 150 affected positions in stadium II and 52 in stadium III was found.

Areas most affected by osteonecrosis were in all quadrants, the molar regions. The molar region occupied 53.1% (n = 129/243) from all of both jaws. Especially the occurrence of stadium 2 (49.3%) (n = 74/150) which comes along with pus or stadium 3 (65.4%) (n = 34/52) was most often in the molar region (53.5%) (n = 108/202).

Stadium 0 (2.8%) (n= 7/243) and 1 (14.0%) (n = 34/243) loomed with 16.9% (n = 41/243) smaller.

In our selected sample size, laboratory of bone-metabolism did not show any significance between patients developing BRONJ or not.

## Conclusion

### **Results:**

Our results confirm the actual available literature: Developing BRONJ is neither specific for gender nor age. A history of cancer is improving risk, same as i.v-application.

The majority of people affected by BRONJ are at time for showing up in a progredient stadium.

Laboratory showed no significance in any parameter. No connection between BRONJ and bone-metabolism was found.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>1 Abstract</b> .....	<b>vii</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xvi</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>xvii</b>
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
2.1 Problemstellung .....	1
<b>3 Ziele der Studie</b> .....	<b>2</b>
<b>4 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
4.1 BRONJ – Definition.....	3
4.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	3
4.3 Risikofaktoren .....	4
4.4 Anatomie und Knochenstoffwechsel.....	7
4.5 Indikationen für die Gabe von Bisphosphonaten .....	8
4.6 Pharmakologie und Pharmakokinetik .....	10
4.7 Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen.....	14
4.8 Diagnostik der BRONJ.....	16
4.8.1 Anamnese.....	16
4.8.2 Klinische Untersuchung/ Diagnostik.....	17
4.8.3 Stufenschema der BRONJ.....	18
4.8.4 Weiterführende Untersuchungen.....	21
4.8.4.1 Mikrobiologische Untersuchung .....	21
4.8.4.2 Blutparameter – Serologie.....	21
4.8.4.3 Medikamentenanamnese: .....	22
4.8.4.4 Bildgebende Diagnostik .....	23
4.8.5 Allgemeine Grundlagen der Therapie.....	24
4.8.6 Operative Therapie und Komplikationen.....	26
4.8.7 Nachsorge und Prognose.....	29
<b>5 Material und Methoden</b> .....	<b>31</b>
5.1 PatientInnenkollektiv .....	32

5.2	Datenerhebung .....	32
<b>6</b>	<b>Ergebnisse und statistische Auswertung .....</b>	<b>34</b>
6.1	Geschlechts- und altersspezifische Verteilung .....	34
6.2	Hauptgründe für eine Konsultierung .....	36
6.3	Hauptgründe für eine Therapie mit BPs.....	37
6.4	Verabreichte Bisphosphonat-Präparate und deren Verteilungsmuster der Applikationsart p.o./ i.v.....	38
6.5	Möglicher Zusammenhang zwischen Art und Zeitraum der Applikation von Bisphosphonaten sowie der Inzidenz für die Entstehung einer BRONJ .....	40
6.6	Prädilektionsstellen und Ausprägung in deren Schweregrad.....	41
6.7	Laborchemische Parameter.....	43
6.8	Stammblatt und Kontrollblatt.....	44
6.9	Die Software-Maske.....	49
<b>7</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerung(en) .....</b>	<b>63</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Chemische Strukturformel stickstoffhaltiger und stickstofffreier Bisphosphonate. Am 14.Mai 2014 um 21:23 Uhr bernommen aus: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:BisphosStruct.svg>
- Abbildung 2 und 3** zeigen die Ausprägung einer BRONJ im Stadium 0 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Truschnegg Astrid)
- Abbildung 4 und 5** zeigen die Ausprägung einer BRONJ im Stadium 1 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Truschnegg Astrid)
- Abbildung 6** Ausprägung einer BRONJ im Stadium 2 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Truschnegg Astrid)
- Abbildung 7** Ausprägung einer BRONJ im Stadium 3 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Truschnegg Astrid)
- Abbildung 8** Die frontale DVT-Schicht zeigt die Ausprägung einer BRONJ im Stadium 3 (übernommen aus dem Archiv des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitäts-Zahnklinik Graz)
- Abbildung 9** Spektrum der medizinischen Bildgebung. Franzen, 2002, Seite 9 Abb.1-1
- Abbildung 10** Geschlechtsspezifische Verteilung des PatientInnengutes
- Abbildung 11** Altersverteilung des Patientengutes bei Auftreten einer BRONJ
- Abbildung 12** Verteilung der unterschiedlichen Erstvorstellungsgründe

- Abbildung 13** Verteilung der verschiedenen Gründe für eine Therapie mit BP
- Abbildung 14** Verteilungsmuster der unterschiedlichen Präparate unter allen PatientInnen und deren Verteilung bei der Entwicklung einer BRONJ
- Abbildung 15** Verteilungsmuster der unterschiedlichen Präparate unter allen PatientInnen und deren Anteil an der Applikationsart
- Abbildung 16** Gesamtanzahl aller Präparate und deren Applikationsart, sowie deren Anteil bei PatientInnen mit einer BRONJ in Prozent
- Abbildung 17** Häufigkeit der vier unterschiedlichen Schweregrade
- Abbildung 18** Häufigkeit der vier unterschiedlichen Schweregrade und deren Lokalisation im Mund Häufigkeit der vier unterschiedlichen Schweregrade der BRONJ (nach Ruggiero et al., AAOMS 2009) und deren Lokalisation im Kieferknochen
- Abbildung 19a** Ergebnisse der Blutuntersuchungen
- Abbildung 19b** Ergebnisse der Blutuntersuchungen
- Abbildung 20** Ursprünglich genutztes Stammdatenblatt
- Abbildung 21** Vorderseite des aktuellen Stammdatenblattes
- Abbildung 22** Rückseite des aktuellen Stammdatenblattes
- Abbildung 23** Vorderseite des aktuellen Kontrollblattes
- Abbildung 24** Rückseite des aktuellen Kontrollblattes

**Abbildung 25** Ursprüngliches Design der Softwaremaske (DI Mischak Irene)

**Abbildung 26** Die Softwaremaske in ihrer abgeänderten, jetzigen Form  
(Design DI Mischak Irene)

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1** Dr. Chantal Pfammatter, Quintessenz Oralchirurgie 2011;62(6):795–801
- Tabelle 2** Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie 16. völlig überarbeitete Auflage. Thieme 2006, S.263
- Tabelle 3** Dr. Chantal Pfammatter, Quintessenz Oralchirurgie 2011;62(6):795–801
- Tabelle 4** Dr. Chantal Pfammatter, Quintessenz Oralchirurgie 2011;62(6):795–801
- Tabelle 5** schädigende Wirkung auf den Knochen und Ausprägung einer BRONJ. Mit freundlicher Genehmigung übernommen von Walter C. OCMR-Jahrestagung Graz Mai 2014.
- Tabelle 6** erhobene Knochenstoffwechsel spezifische Laborparameter am Institut für Endokrinologie und Stoffwechsel des Universitätsklinikums Graz
- Tabelle 7** Ruggiero et al., AAOMS-update 2009 und Schwenzer, Ehrenfeld. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie 2010, S.177
- Tabelle 8** Mit freundlicher Genehmigung von Chantal Pfammatter übernommen aus Quintessenz Oralchirurgie 2012;63(7):917–929.
- Tabelle 9** Mit freundlicher Genehmigung von Chantal Pfammatter übernommen aus Quintessenz Oralchirurgie 2012;63(7):917–929

## Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BMP	bone morphogenetic protein
BP	Bisphosphonat(e)
BRONJ	(engl.) bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaw
bzw.	beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CT	Computertomograph(ie)
DM	Diabetes mellitus
DVT	Digitale Volumen-Tomograph(ie)
engl.	English
Excel	Tabellenkalkulationsprogramm der Firma Microsoft© Windows©, Eigename
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GH	growth-hormone (engl. Wachstumshormon(e))
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
HWZ	Halbwertszeit
IGF	insulin-like-growth-factor
IL-6	Interleukin 6
i.v.	intravenös (Darreichungsform von Medikamenten)
KB	Kleinbild (-Röntgen)
KFO	Kieferorthopädie
KI	Kontraindikation
LLLT	Low-Level-Laser Therapy
MRT	Magnetresonanztomograph(ie)
Min	Minuten
NSD	Nebenschilddrüse
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
ONJ	(engl.) osteonecrosis of the jaw
OK	Oberkiefer
PAN	Panoramaröntgen (Orthopantomogramm)
PDT	photodynamische Therapie

p.o.	per oral (Darreichungsform von Medikamenten)
PET	Positronen-Emissions-Tomograph(ie)
PPI	engl. für Protonenpumpenhemmer
PTH	Parathormon
SD	Schilddrüse
SH	Schleimhaut
sog.	so genannt(e/n)
SD	Standardabweichung
SPECT	(engl.) Single photon emission computed tomograph(y)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Statistik-Software, Eigenname)
SZINTI	Szintigraph(ie)
TGF- $\beta$	(engl.) tissue-growth factor beta
UK	Unterkiefer
yrs	(engl.) years
z.B.	zum Beispiel

## 2 Einleitung

### 2.1 Problemstellung

BRONJ - (bisphosphonat related osteonecrosis of the jaw) ist eine Erkrankung, die erstmals 2003 als eine Komplikation der Therapie mit Bisphosphonaten (BP) Erwähnung fand (Ruggiero et al., AAOMS 2009). Im Verhältnis von nahe zu 2:1 ist sie bedeutend häufiger im Unterkiefer als im Oberkiefer anzutreffen (Ruggiero et al., AAOMS 2009). Ihre Ätiologie ist Gegenstand der aktuellen Forschung und Recherche. Die Therapie mit BP nimmt weltweit zu. So waren bereits im Jahre 2002 zwei BP (Alendron- und Residronsäure) unter den 700 weltweit am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Aufgrund der Tatsache, dass Kiefernekrosen 4 Monate bis 10 Jahre nach BP-Therapie auftreten können, muss man auch an bereits lange zurückliegende Therapien mit BP denken (Fedele et al. 2010).

Wenngleich es Therapieempfehlungen für die jeweiligen Stadien der BRONJ gibt, ist die Vorgehensweise bei der Behandlung und bezüglich der Recall-Intervalle aktuell keinem internationalen Standard-Procedere unterlegen (Kühl et al. 2012, Pfammatter et al. 2011). Eine interdisziplinäre diagnostische Abklärung ist daher nicht zwingend vorgeschrieben.

Das Position Paper der AAOMS aus 2009 hebt diese Problematik hervor und betont daher insbesondere den Stellenwert von Grundlagenforschung in diesem Bereich.

### **3 Ziele der Studie**

Ziel dieser Arbeit war es, alle in der Spezialambulanz für Kiefernekrosen am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie vorstellig gewordenen PatientInnen der Jahre 2008 - 2013 tabellarisch zu erfassen, Häufungen in Bezug auf Lokalisationen oder Schweregrad der Osteonekrosen zu erheben und mögliche Korrelationen von erhobenen Laborwerten und dem Auftreten von Kiefernekrosen zu erkennen.

Es sollten etwaige Korrelationen im Auftreten einer BRONJ entdeckt werden, die mit einem speziellen Pharmakon, Therapieschema oder einer Applikationsform stehen könnten. Weiters sollten mögliche ätiologische Faktoren statistisch erhoben werden. Die dadurch gewonnenen Daten sollten archiviert werden und weiteren Studien als Grundlage dienen.

In der Vergangenheit wurde am Department kein einheitliches Schema zur Datenerhebung umgesetzt, weshalb viele Daten der statistischen Erhebung und Analyse entgingen. Um dies zu ändern, wurde eine einfache und praktikable Software entwickelt, die zukünftige Analysen ohne großen Mehraufwand ermöglichen soll.

## 4 Grundlagen

### 4.1 BRONJ – Definition

Per Definitionem liegt eine BRONJ dann vor, wenn folgende drei Situationen gegeben sind (übernommen aus Ruggiero et al., AAOMS 2009):

1. laufende oder in der Vergangenheit erfahrene Therapie mit Bisphosphonaten
2. exponierter Knochen in der Kieferregion, der seit mehr als acht Wochen persistiert; und
3. keine Strahlentherapie der Kieferregionen in der Vergangenheit.

### 4.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das Auftreten von Kiefernekrosen in Zusammenhang mit der Applikation von BP in der Therapie von Knochenmetastasen, Osteoporose, metabolischen Knochenerkrankungen wie Osteogenesis imperfecta, bei Hyperkalzämie und Morbus Paget ist seit 2003 bekannt (Ruggiero et al., AAOMS 2009). Während BP keinen positiven Effekt auf die Krebs-spezifische Überlebensrate zeigen konnten, hatten sie eine signifikant positive Wirkung auf die Lebensqualität bei PatientInnen mit fortgeschrittenen Knochenmetastasen. Die genauen Mechanismen, die jedoch zu einer solchen Entstehung führen, sind bis dato noch nicht vollkommen geklärt, da eine BRONJ sowohl „spontan“, als auch nach Traumata entstehen kann (Schwenzer 2009, S.7, S.293-294, Ruggiero et al., AAOMS 2009, Kühl et al. 2012). Ebenso ist der kausale Zusammenhang zwischen einer (oralen oder intravenösen) Gabe von BP bei OsteoporosepatientInnen und der Entwicklung einer BRONJ (Ruggiero et al., AAOMS 2009, Pfammatter et al. 2011) nicht restlos geklärt. Man vermutet allerdings, dass es neben den BP - Wirkungen auf Knochenzellen weiters zu Vaskularisationsstörungen und Epithelschädigungen kommen dürfte (Walter C., OCMR 2014). Eine prädisponierende Situation für Schleimhautschäden und Knocheninfektionen sind daher die Folge (Marx 2003).

Weiters wird eine hemmende Wirkung auf Osteozyten diskutiert, die bei Mikrofrakturen den initialen Reiz zur Reparatur darstellen (Schwenzer 2009, S.7, S.293-294). Ebenfalls als Auslöser zur Diskussion steht eine entzündungsbedingte, lokale Senkung des pH-Wertes des umliegenden Gewebes mit vermehrter Präzipitation von BP.

Wenngleich sich die Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose in der Mehrheit der Fälle auf den Kieferkämme manifestiert, sind sie in der Literatur bereits anderweitig beschrieben worden (Bedogni et al. 2012, Migliorati et al. 2011, Khosla et al. 2007). In der Vergangenheit waren in etwa 2/3 der dokumentierten Fälle einer BRONJ Zahnextraktionen oder andere dentoalveoläre Eingriffe vorausgegangen (Schwenzer 2009, S.294, Pfammatter 2011, Saia G et al. 2010, Boonyapakorn T 2008). Walter C. (OCMR 2014) weist allerdings daraufhin, dass mitunter nicht die Extraktion per se, sondern vielmehr der Umstand einer zu späten chirurgischen Intervention bei einem schwelenden Entzündungsgeschehen als ätiologischer Faktor zu bedenken ist.

PatientInnen unter intravenöser BP-Therapie haben gar ein sieben-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer BRONJ (Schwenzer 2009, S.294). Für KarzinompatientInnen wird dieses Risiko mit einer fünf-bis 21-fachen Steigerung beschrieben (Ruggiero et al., AAOMS, Schwenzer 2009, S.294). Hier wiederum ist anzuführen, dass in 10-25% der Fälle keine chirurgische Intervention vorausgegangen ist. Eine Prothesendruckstelle oder marginale Parodontitis können hier ebenfalls beeinflussend wirken (Schwenzer 2009, S.294), sind bei engmaschigem Regime der Nachkontrollen und unter Langzeit-Abschirmung mit Antibiotika in der Mehrheit der Fälle als auslösender Faktor minimierbar (Lazarovice et al. 2009).

### **4.3 Risikofaktoren**

Neben den bereits genannten größten Risikofaktoren, nämlich einer dentoalveolären Intervention und intravenöser Applikationsform (Ruggiero et al., AAOMS 2009, Pfammatter 2011) werden vor allem Begleittherapien mit Steroiden,

Immunsuppressionen, oder Chemotherapien als für eine BRONJ prädisponierend diskutiert. Boonyapakorn et al. 2008 sprechen sich hier allerdings gegenteilig aus. Von internistischer Seite sind hier beispielsweise Hypertonie, Adipositas, renale Dialyse, Koagulopathien, Diabetes Mellitus, Mangelernährung sowie multiple Medikamenteneinnahme, Nikotin- und Drogenabusus anzuführen (Boonyapakorn T 2008). Der chronische Alkoholabus wird hingegen kontroversiell diskutiert (Lazarovici 2009). In der Genetik scheinen Einzelgenpolymorphismen wie Cytochrom P450-2C eine Rolle zu spielen (Schwenzer 2009, S.294, Ruggiero et al., AAOMS 2009). Weiters wird von Seite der AAOMS angegeben, dass ein steigendes Risiko mit der Dauer der Applikation einhergeht. Eine intravenöse Form der Applikation gegenüber der oralen Gabe ist mit einem zusätzlich gesteigerten Risiko verbunden (Kühl 2012).

<b>1. Bisphosphonatmedikation</b>	Art des Bisphosphonats (Amino- oder Nicht-Aminobisphosphonat)	Zoledronat zeigt eine größere Potenz als Pamidronat und dieses eine größere als die oralen Bisphosphonate
	Applikationsform (intravenös oder peroral)	Der parenterale Zugang verursacht höhere und schnellere Wirkung im Vergleich zu der oralen Gabe
	Dosis	Höher als bei der Therapie von Knochenmetastasen als bei der Osteoporose
	Dauer	Längerer Therapiezeitraum korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer BRONJ
<b>2. Lokale Faktoren</b>	Oralchirurgische Eingriffe	Extraktionen, Implantationen, periradikuläre Chirurgie, Parodontalchirurgie
	Anatomische Faktoren	Exostosen, Bereiche mit dünner Schleimhaut, vorallem nach Trauma
	Zusätzliche Bereiche mit akuter und chronischer Entzündung	Abszesse, Parodontitis, periapikale Entzündungen, Perikoronitis

<b>3. Demografische und systemische Faktoren</b>	Alter	Risiko einer BRONJ steigt mit zunehmendem Alter
	Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasier haben erhöhtes Risiko für das Entstehen einer BRONJ
	Geschlecht	Statistisch keine Assoziation zu BRONJ nachgewiesen
	Art der Malignität des Tumors	Statistisch keine Assoziation zu BRONJ nachgewiesen
	Chemotherapie	Cyclophosphamid, Erythropoetin und Steroide: Assoziation zu BRONJ bewiesen
	Tabak	gesteigertes Risiko bei Rauchern für BRONJ vorhanden

**Tabelle 1** Risikofaktoren für die Entstehung einer bisphosphonatinduzierten Osteonekrose (BRONJ) des Kiefers. Mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr. Chantal Pfammatter, Quintessenz Oralchirurgie 2011;62(6):795–801

Für BRONJ-PatientInnen, die eine i.v.-Therapie mit Bisphosphonaten erhielten, wird deren Prävalenz mit mehr als 18%, für die ohne eine solche Anamnese mit unter 0,1% angegeben (Durie et al. 2005, Bamias et al. 2005, Pozzi et al, 2005, Ruggiero et al., AAOMS 2009). Sie liegt in Abhängigkeit von der Grunderkrankung bei einem niedrigen Risikoprofil, d.h. der primären Osteoporose, bei etwa 0,1 Prozent, bei einem mittleren Risikoprofil, d.h. einer therapieinduzierten Osteoporose, bei 1 Prozent, und bei einem hohen Risikoprofil, d.h. einer malignen Grunderkrankung, bei 1 bis 20 Prozent (Grötz et al. 2012, Walter C et al. 2011). PatientInnen unter oraler BP-Therapie scheinen ein erwartungsgemäß geringeres Risiko aufzuweisen, als Karzinompatienten mit monatlicher intravenöser Gabe. Basierend auf Daten aus PatientInnenkollektiven, Fall-kontrollierten und Kohorten-Studien wird diese mit 0.8 - 12% (Ruggiero et al., AAOMS 2009) bzw. 0.0 - 27,5% angegeben (Kühl 2012). Eine australische Studie gibt die Inzidenz bei einer wöchentlichen Gabe von Alendronat mit 0,01 - 0,04% an (Mavrokokki et al. 2007). Ob ein Unterschied in der täglichen oder wöchentlichen peroralen Gabe besteht, ist nicht hinlänglich belegt. Eine Prävalenz bei oraler Langzeitgabe wurde mit 0,06% angegeben (Ruggiero et al., AAOMS 2009). Andere Untersuchungen geben sie nach i.v. Gabe mit 10-12% und nach p.o. Therapie mit 0,0004-0,06% an (Adult 2008, Khosla et al. 2007). Eine damit assoziierte Kiefernekrose kann bereits 4 Monate nach erstmaliger Gabe oder erst 10 Jahre nach Therapiebeginn auftreten (Ruggiero et al., AAOMS 2009, Kühl 2012, Pfammatter 2011, Schwenzer

2010). Ab einer Therapiezeit von 2,5 - 3 Jahren scheint das Risiko zur Entwicklung einer BRONJ bei OsteoporosepatientInnen als erhöht einzustufen zu sein. Insbesondere bei der höher wirksamen intravenösen Gabe stickstoffhaltiger BP (Boonyakaporn et al. 2008, Kühl 2012). Die AAOMS beschreibt hier ein 2,7-4,2 fach erhöhtes Risiko für die Behandlung von Krebspatienten mit BP als für jene, ohne eine solche Substitution (Wagner 2012, S.181, Schwenger 2009, S.7, Ruggiero et al., AAOMS 2009).

#### **4.4 Anatomie und Knochenstoffwechsel**

Die besonderen mechanischen Eigenschaften des Knochens resultieren aus der spezifischen Zusammensetzung seiner extrazellulären Bestandteile. In einer zu 90% aus Kollagen Typ 1 bestehenden organischen Matrix ist eine fest mineralische Phase aus Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ ) eingelagert. Anatomisch hat man in der Maxilla vermehrt Substantia spongiosa und eher weniger Substantia compacta als im Vergleich dazu in der Mandibula. Hier überwiegt der Compacta-Anteil gegenüber dem der Spongiosa. Dies hat zwar hohe Stabilitätswerte, allerdings eine geringere Blutbildungs- und Knochenernährungs-/Mineralisationsrate zur Folge. Die vorrangig am Knochenauf- bzw. -abbau beteiligten Zellen sind:

Osteoblasten, jene Zellen, die die Knochenmatrix bilden und überwiegend aus Kollagen und Osteokalzin bestehen. In dieser Knochenmatrix werden die mineralischen Anteile eingelagert.

Osteoklasten, vielkernige Zellen des Monozyten-/Makrophagen- Systems, die die Fähigkeit besitzen, Knochen in den sogenannten (sog.) Howship'schen-Lakunen abzubauen.

Osteozyten, ruhende Osteoblasten, die an der Regulation der Knochenformation und -regeneration durch mechanische Kräfte beteiligt sind.

Bone-lining-Zellen, Knochenstammzellen, ruhende Osteoblasten, die Rezeptoren für Hormone und weitere den Knochenauf- und -abbau modulierende Faktoren besitzen (Wagner 2012).

Der Knochenstoffwechsel wird durch mechanische Beanspruchung, verschiedene Hormone (z.B. Parathormon (PTH), Kalzitinin, Geschlechts- und

Wachstumshormone (GH), Leptin oder Insulin sowie D-Vitamine und zahlreiche Zytokine (z.B. IGF, TGF- $\beta$ , IL-6, BMP-2 gesteuert (Rang 2003, Wagner 2012). Voraussetzung hierfür ist allerdings zu allen Zeiten eine ausreichende Vaskularisation, die unter BP-Therapie zumindest gemindert zu sein scheint (Walter, OCMR 2014), wobei eine Revaskularisation nach chirurgischem Eingriff gar unterbunden wird (Schwenzer 2009, S.294). Osteozyten werden nicht abgebaut, wodurch das Kapillarnetz im Knochen nicht aufrechterhalten werden kann und in einer avaskulären Nekrose zum Ausdruck kommt (Sharma et al. 2013, Greenwood 2009, S.236). PTH z.B. bewirkt durch die Steigerung der ossären Kalziumresorption einen Abbau von Knochensubstanz (Reifung und Aktivierung von Osteoklasten) (Rang 2003, Wagner 2012). Gleichzeitig steigert es über eine Aktivierung der Kalzitriolbiosynthese (Vitamin D<sub>3</sub>) die enterale Ca<sup>2+</sup>-Resorption im terminalen Ileum. Kalzitinin hemmt die Osteoklasten und somit die Knochenresorption. Geschlechtshormone führen zu einer größeren Knochenmasse und wirken einem Abbau entgegen (Wagner 2012). Ein Sinken physiologischer Östrogenspiegel oder auch (pathologisch, medikamentös) erhöhter Level von Glukokortikoiden kann in einer reduzierten Knochendichte resultieren, unbalanciert gar zu Krankheitsbildern wie beispielsweise Osteopenie oder Osteoporose führen (Rang 2003, S.450). So induzieren Bisphosphonate zwar eine positive Bilanz der Mineralisation im Knochen, zu bedenken ist allerdings, dass auch erwünschter Neuzuwachs von Knochen oder der Abbau von geschädigtem Knochen gehemmt wird, was eine längere Expositionszeit für eine mögliche Kontamination darstellt (Schwenzer 2009, S.294).

#### **4.5 Indikationen für die Gabe von Bisphosphonaten**

In den letzten Jahren wurde in der Literatur hinsichtlich der Steigerung der Knochendichte und fraktursenkenden Wirkung von Bisphosphonaten durchwegs von positiven Ergebnissen berichtet (Herold 2012, S.756).

Sie finden heute in erster Linie in der Therapie von hämatologischen Neoplasien wie dem Morbus Paget (z.B.: Tiludronsäure 400mg p.o./Tag für 3 Monate, Pamidronsäure 30mg/Woche i.v. über 4 Stunden für 6 Wochen oder Zoledronsäure 5mg einmalig über 15min als Kurzinfusion) (Allolio 2012, S.343), der tumor-bedingten Hypercalcämie (Pamidronsäure, Clodronsäure,

Zoledronsäure), als Alternative oder zusätzlich zur Gabe einer Östrogen-Gestagen-Kombination bei der manifesten postmenopausalen Osteoporose (Alendron-, Risedron- und Etidronsäure) und der glucocorticoidinduzierten Osteoporose (Alendron- und Risedronsäure) Anwendung (Forth 2005). Die Senkung der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen wird für Alendronsäure (p.o.), Risedronsäure (p.o.) und Zoledronsäure (i.v.) mit bis zu -50% angegeben. Für Ibandronsäure (p.o. oder i.v.) ist nur ein fraktursenkender Effekt für vertebrale Frakturen nachgewiesen (Herold 2012).

Die schmerzhafte, entstellende Erkrankung des Morbus Paget, bei der sowohl die Osteoblasten- als auch die Osteoklastenaktivität erhöht sind, lässt sich mit einer über längere Zeitintervalle versetzten i.v.-Therapie mit dem stickstoffhaltigen Bisphosphonat Zolendronat abmildern und teilweise völlig hemmen (Lüllmann 2010, Wagner 2012).

Zur Prophylaxe der Weichteilkalzifikation ist aufgrund seiner starken Mineralisationshemmung nur Etidronat geeignet.

Weitere Anwendungsgebiete sind Tumore und Karzinome wie beispielsweise das Plasmozytom (Mittel der Wahl, vorrangig parenteral, z.B. Pamidronsäure 60-90mg i.v. (intravenös appliziert, einmal monatlich) oder bei Osteolyse durch Knochenmetastasen bei soliden Tumoren wie Prostata-, Bronchus- und Mammakarzinomen die vorrangig in das Skelett metastasieren (Santini et al. 2003).

Das Wachstum ossärer Metastasen bleibt unter der Therapie meist unverändert. Jedoch wird die Osteolyse gebremst und die Hyperkalzämie gebessert; die Anzahl der össären Komplikationen nehmen, insbesondere auch die der Schmerzsymptomatik, ab (Forth 2005, Lüllmann 2010). 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). Hierbei wird vor allem eine i.v.-Applikation von Zoledronat in einem drei- bis vier-wöchigen Intervall empfohlen.

Bei osteoblastischen Metastasen, die mit einem übertriebenen ungeordneten Knochenwachstum einhergehen, sind BP wie Clodron- oder Etidronsäure in Verwendung, die besonders die Knochenmineralisation hemmen (Lüllmann 2010).

Zur Linderung von Knochenschmerzen und insbesondere Inhibierung der Osteoklastenaktivität werden allen PatientInnen mit symptomatischen Myelomen orale BP wie Clodronat, alternativ Pamidronat oder Zoledronsäure intravenös verabreicht (Grossmann S.208). Die unten dargestellte Tabelle zeigt eine Übersicht über die heutigen Hauptanwendungsgebiete der unterschiedlichen Bisphosphonate.

Anwendungsgebiete	Wirkstoffe
postmenopausale Osteoporose	Etidronat
	Alendronat
	Risedronat
	Ibandronat
Morbus Paget	Etidronat
	Tiludronat
	Risedronat
	Pamidronat
Tumor-bedingte Hyperkalzämie	Zoledronat
	Clodronat
	Ibandronat
	Pamidronat
Osteolyse durch Knochenmetastasen oder hämatologische Neoplasien	Zoledronat
	Clodronat
	Pamidronat
	Ibandronat
Prophylaxe von Weichteilkalzifizierungen	Etidronat

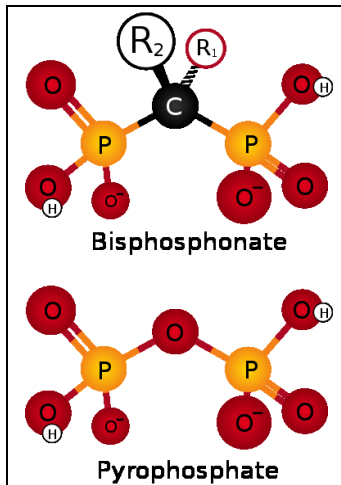
**Tabelle 2** Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Hauptanwendungsgebiete der BP. Übernommen aus Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie 16. Völlig überarbeitete Auflage. Thieme 2006, S.263.

## 4.6 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Bisphosphonate sind enzymresistente Analoge von Pyrophosphat (P-O-P) (Abbildung 1), welches normalerweise die Knochenmineralisation inhibiert. „Chemisch betrachtet ist bei ihnen das Sauerstoffatom durch ein Kohlenstoffatom ersetzt (P-C-P). Dieses geminale BP kann enzymatisch nicht gespalten werden, wodurch es im Körper nicht abgebaut werden kann. Daher verfügen Bisphosphonate über eine extrem lange Halbwertszeit“ (Fleisch 2007). Sie binden spezifisch an Hydroxyapatit, werden, wenn der Knochen abgebaut wird, von

Osteoklasten aufgenommen, hemmen deren Funktion und damit den Knochenabbau auf zellulärer Ebene (Lüllmann 2010, Forth 2005). Beide Wirkungen entstehen dadurch, da analog zu Pyrophosphat aufgebaut, sich BP ebenso wie Pyrophosphat auf die Oberfläche der Mineralsubstanz des Knochens auflagern. Da BP an sich nur sehr schlecht dazu im stande sind Membranbarrieren zu überwinden, was sich beispielsweise in ihrer geringen Resorptionsquote nach p.o. Gabe (0,5-5%) widerspiegelt, scheint die Hemmung der Mineralisation im Wesentlichen ein physikochemischer Effekt zu sein, der von der „Beschichtung“ der Knochenoberfläche herrührt (Lüllmann 2010). Da die Knochenneubildung weniger stark beeinträchtigt ist und weiterläuft, kommt es zu einem Zugewinn an Knochenmasse und einer Senkung erhöhter  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Blut (Schwenzer 2009, S.294, Lüllmann 2010).

Es gibt zwei unterschiedliche Wirkungswege; den der stickstofffreien (zum Beispiel Etidronat, Clodronat, Tiludronat) und den der stickstoffhaltigen (z.B. Alendronat, Zolendronat, Ibandronat, Pamidronat und Risedronat) Bisphosphonate (Abb.1).



**Abbildung 1** Die Abbildung zeigt die chemischen Strukturen stickstoffhaltiger (bsp. Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronäure) und stickstofffreier Bisphosphonate (Pyrophosphorsäure und Etidronsäure). Übernommen aus: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:BisphosphonateStruct.svg>

In den Osteoklasten werden die stickstofffreien BP durch eine Aminoacyl-transfer-RNA-Transferase in ATP-Analoge eingebaut und wirken in dieser Form zytotoxisch (Lüllmann 2010).

Stickstoffhaltige Substanzen hemmen dagegen die Cholesterolsynthese (Abbildung 2). Sie hemmen die Farnesylpyrophosphat-Synthase, unter deren Einwirkung Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP)

entstehen, was wahrscheinlich entscheidend für die höhere Potenz dieser Präparate ist (Hewitt 2007, Farah 2007). Dadurch interferieren sie mit der Prenylierung kleinerer G-Proteine wie Ras und Rho, die in weiterer Folge mittels langgestreckter, hydrophober Prenyl-Reste an zellulären Membranen befestigt werden. Durch diese Verhinderung stören sie nachhaltig Signaltransduktion und Funktion der Osteoklasten, was final zu deren Apoptose führt (Lüllmann 2010, Forth 2005).

Stickstofffreie BP unterscheiden sich gegenüber den später eingeführten stickstoffhaltigen BP einerseits im Verhältnis der Wirkstärken bezüglich der Mineralisationshemmung und andererseits in der Hemmung des Knochenabbaus. Bei stickstofffreien BP treten beide Effekte im therapeutischen Konzentrationsbereich auf.

Bei stickstoffhaltigen BP hingegen wird vordergründig eine verstärkte Hemmwirkung auf die Knochenresorption beschrieben (siehe hierzu Tabelle 3, 4 und 5), was zu den unterschiedlichen Anwendungsgebieten geführt hat (Lüllmann 2010).

Wirkstoff (Handelsname)	Dosis	Verabreichung	Relative Potenz (Hemmung der Knochenresorption)
Etidronat (Didronel©)	400mg/Tag	oral	1
Clodronat (Bonafos©) (Lodronat©)	800mg/Tag 300mg/Monat 1040mg/Tag	oral / intravenös	10
Tiludronat (Skulid©) (CH)	200mg/Tag	oral	1.000

**Tabelle 3** Formel, Dosis und Verabreichung der Nicht-Aminobisphosphonate. Übernommen und modifiziert mit freundlicher Genehmigung von Dr. Chantal Pfammatter, Quintessenz Oralchirurgie 2011;62(6):795–801

Wirkstoff (Handelsname)	Dosis	Verabreichung	Relative Potenz (Hemmung der Knochenresorption)
Alendronat (Fosamax©, Fosavance©)	10mg/Tag 70mg/Woche	oral	1.000
Ibandronat (Boniva©, Bonviva©)	2,5mg/Tag// 150mg/Monat// 3mg/Monat	oral//oral//intravenös	1.000
Risedronat (Actonel©)	5mg/Tag 35mg/Woche	oral	1.000
Pamidronat (Aredia©)	30-90mg/Monat	intravenös	1.000-5.000
Zoledronat (Zometa©, Aclasta©)	4-5mg/Monat	intravenös	10.000+

**Tabelle 4** Formel, Dosis und Verabreichung der Aminobisphosphonate. Mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr. Chantal Pfammatter, Quintessenz Oralchirurgie 2011;62(6):795–801

Schädigungen des Knochens durch		
Stickstoffhaltige Bisphosphonate:	relative Potenz	BP-ONJ
▪ Alendronsäure	1.000	(+)
▪ Ibandronsäure	10.000	+
▪ Pamidronsäure	100	++
▪ Risedronsäure	5.000	(+)
▪ Zoledronsäure	20.000	++
Stickstofffreie Bisphosphonate		
▪ Etidronsäure	1	0
▪ Tiludronsäure	10	0
▪ Clodronsäure	10	0

**Tabelle 5** Relative Wirkpotenz stickstoffhaltiger und stickstofffreier Bisphosphonate, deren schädigende Wirkung auf den Knochen und Ausprägung einer BRONJ. Mit freundlicher Genehmigung übernommen von Walter C. OCMR Graz 2014

Peroral verabreichte BP werden aufgrund ihrer schlechten Fähigkeit Zellmembranen zu überwinden in der Regel nur schlecht resorbiert (0,3 bis 6,0%)

(Lüllmann 2010 0,5%-5,0%) (Forth 2005). „Die Verweildauer im Blut variiert je nach Präparat unterschiedlich stark und hängt von deren Bindung an Plasmaproteine und Albumin ab. Dies beeinflusst deren Halbwertszeit und Eliminationszeit aus dem Plasma. 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“ nach Rugani 2012. Circa 50% der verfügbaren Dosis lagern sich an den Stellen der Knochenmineralisation an und verbleiben dort, möglicherweise für Monate und Jahre, bis der Knochen wieder resorbiert wird (Lüllmann 2006, Rang 2003).

Entsprechend ist die terminale Halbwertszeit (HWZ) zum Beispiel von Alendronsäure länger als 10 Jahre. Der restliche Wirkstoff wird rasch und unverändert von den Nieren ausgeschieden (Forth 2005). Weiters können Alendronat und Risedronat aufgrund ihres geringeren Effektes auf die Knochenmineralisation ohne Therapie-Intervalle verabreicht werden (Lüllmann 2006).

Um eine rasche Passage durch Speiseröhre und Magen zu fördern, auch um die häufigste direkte Nebenwirkung, einer Ösophagitis durch direkten Tablettenkontakt zu verhindern, müssen die Patienten die Tabletten auf nüchternen Magen mit 200ml Leitungswasser einnehmen.  $\text{Ca}^{2+}$ , Antazida, Milch, andere Getränke oder Nahrung würden die Komplexbildung und Resorption beeinträchtigen sodass, zumal alle BP starke Säuren sind, dies wiederum Schleimhautschäden und retrosternale Schmerzen erzeugen kann (Forth 2005, Greenwood 2009, Aktories 2005).

Insbesondere Alendronsäure, die ähnlich wie Etidronsäure wirkt, aber in etwa 50fach geringerer Dosis, darf nur mit viel Flüssigkeit und im Stehen eingenommen werden. (Schwenzer 2009, Forth 2005, Lüllmann 2010).

#### **4.7 Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen**

Lokale Schleimhautschäden können gelegentlich auftreten, Ösophagus- und Magenblutungen, Abdominalschmerzen, perforierende Ulcera ventriculi und Erbrechen wurden beschrieben. Insbesondere Alendronat kann zu Ösophagitis

führen (Forth 2005, Rang 2003). Etridronat ist besonders für die Behandlung des erhöhten Knochenumbaus z.B. beim Morbus Paget geeignet, birgt aber auch aufgrund der mineralisationshemmenden Wirkung ein erhöhtes Osteomalazierisiko, welches sich jedoch bei zyklischer Einnahme verringert (Forth 2005).

Bei der Behandlung mit Alendronsäure wurden in seltenen Fällen Anzeichen für ein Karpaltunnelsyndrom sowie polyarthritische Beschwerden beschrieben (Lüllmann 2010). Bei der Langzeitanwendung mit Alendronat wird ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei Einzelzahnextraktionen und Wurzelfrakturen suspiert (Conte-Neto et al. 2012). Ein Drittel der PatientInnen nach oder unter BP-Therapie mit lokalen unspezifischen Kiefer-Beschwerden zeigen in der Region radiologische Zeichen einer beginnenden Nekrose (Hutchinson et al. 2010).

Als Arzneimittelinteraktionen sind eine Verminderung der Bisphosphonatabsorption durch Antazida oder  $\text{Ca}^{2+}$  und daher eine Einnahme im Abstand von zwei Stunden, sowie eine Verstärkung gastrointestinaler Beschwerden durch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) bekannt.

Kontraindikationen (KI) für eine perorale (p.o.) Gabe von BP sind beispielsweise Entleerungsstörungen der Speiseröhre (z.B. Strikturen, Achalasie; Unfähigkeit für 30min (Minuten) aufrecht zu stehen oder zu sitzen) (Aktories 2005, S.735). Als generelle KI sind Hypocalcämie, Osteomalazie (Etidronsäure), schwere Niereninsuffizienz mit einer GFR  $<30\text{ml/min}$ , Schwangerschaft oder Stillzeit anzuführen (Nigel et al. 2009, Forth 2005).

Zoledronat kann bereits bei Nieren-gesunden Menschen zu einer Niereninsuffizienz führen weshalb es bei PatientInnen mit bekanntem Nierenleiden nicht verschrieben werden sollte (Aktories 2005, S.735). Risedronat und Aledronat scheinen selbst bei nierentransplantierten und hämodialysepflichtigen PatientInnen keinen negativen Einfluss auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu haben. Selbiges wird Pamidronat und Ibandronat zugeschrieben. Dem Wirkstoff Tiludronat, welcher in Österreich wegen fehlender Präparatezulassung nicht verabreicht wird, wird abhängig von der Darreichungsform für die perorale

Gabe kein nephrotoxischer Effekt, wohl aber für die intravenöse Darreichungsform nephrotoxische Potenz zugeschrieben (Samuel D et al. 2010, Aktories 2005, S.735).

## **4.8 Diagnostik der BRONJ**

Die Diagnostik erfolgt aus einer Zusammenschau von Anamnese, der klinischen Untersuchung, bildgebender Diagnostik sowie abgenommener Laborparameter, welche für eine Diagnose allerdings nicht zwingend notwendig sind.

### **4.8.1 Anamnese**

Die Anamnese ist der Beginn einer jeden Diagnosefindung und essenzieller Bestandteil einer detaillierten Verlaufsdokumentation.

Viele der PatientInnen die eine BRONJ entwickelt haben, hatten in der Vergangenheit oder haben eine laufende Chemotherapie. Dies stellt daher per definitionem kein Ausschlusskriterium für eine BRONJ dar. Im Vergleich zum ursprünglichen position paper der AAOMS aus 2006 wird mittlerweile ein erhöhtes Risiko für PatientInnen angeführt, die beispielsweise mit Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid, Erythropoetin oder Steroiden therapiert werden (Ruggiero et al., AAOMS 2009).

Chemotherapeutika inhibieren einerseits die in Teilung befindlichen Tumorzellen, erlauben es allerdings nicht-tumorösen Zellen sich zu reparieren oder zu erneuern (Greenwood 2009, S.252). Ihr Ziel ist es, das Tumorwachstum entweder durch systemische, welche in der MKG-Chirurgie vorrangig Anwendung findet, oder lokale Anwendung zu bekämpfen.

Die Anzahl der Nebenwirkungen sind allerdings nicht unerheblich. Insbesondere der Einfluss auf das blutbildende System wie z.B. eine Leukozytendepression durch Chemotherapeutika kann so stark sein, dass dies einen Therapieabbruch zur Folge hat (Schwenzer 2002, S.29).

Von internistischer Seite sind hier beispielsweise Hypertonie, Adipositas, renale Dialyse, Koagulopathien, Diabetes Mellitus, Mangelernährung sowie multiple Medikamenteneinnahme, Nikotin- und Drogenabusus anzuführen (Boonyapakorn T 2008). In der Genetik scheinen Einzelgenpolymorphismen wie Cytochrom P450-2C eine Rolle zu spielen (Schwenzer 2009, S.294, Ruggiero et al., AAOMS 2009).

#### **4.8.2 Klinische Untersuchung/ Diagnostik**

Die spezielle klinische Untersuchung beinhaltet stets Inspektion, Palpation und Funktionsprüfung (Schwenzer 2002, S.29). Ihre Umsetzung sollte mit zwei Spiegeln durchgeführt werden, welche alle Spalten der Cavitas oris einer Untersuchung zugänglich machen. Die digitale Untersuchung wird durch die Zuhilfenahme einer stumpfen Sonde (CPITN-Sonde oder Ductus-Sonde) ergänzt, wobei auf Fisteln oder Schleimhautdehiszenzen verdächtige Areale vorsichtig abgetastet werden. Diese Art der eingehenden klinischen Untersuchung ist insbesondere im Bereich der Früherkennung der bildgebenden Diagnostik überlegen (Walter C. et al. 2011).

Die besprochenen Knochennekrosen selbst verhalten sich über einen längeren Zeitraum relativ asymptomatisch. Häufig werden anfangs unspezifische Druckschmerzen oder ein brennendes Gefühl beschrieben. Im Verlauf gesellen sich dann für den Diagnostiker schwer einordbare Schleimhautschwellungen oder -rötungen ein (Schwenzer 2010, S.176).

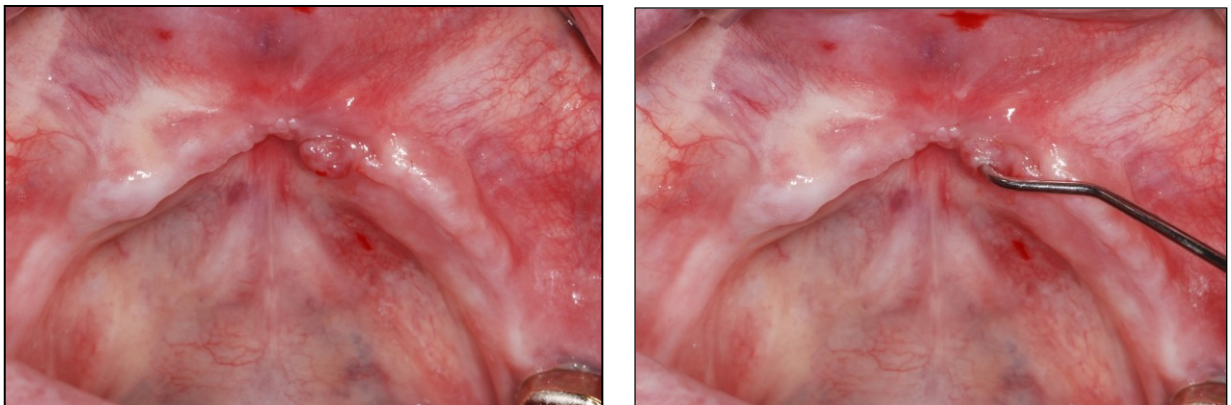
Erst wenn ein Schleimhautanteil offen liegt und den Weg zur Infektion des Knochens frei legt, werden viele Patienten darauf aufmerksam. Ein sich bereits vorab eingestellter foetor ex ore oder putride Exsudation durch Fistelgänge werden häufig lange ignoriert. Spätestens hier sollte ein mikrobiologisches Labor der Wundregion zur Untersuchung einer Bakterien- oder Pilzkultur sowie eines Antibiotogramms abgenommen werden.

Später stellen sich dann Symptome wie Zahnlockerungen, oro-antrale-, oro-nasale Fisteln, Hyp-, Dys-, Par- oder gar Anästhesien ein, wenn beispielsweise der N.alveolaris inferior in Mitleidenschaft des betroffenen Areals gezogen wurde (Schwenzer 2009, S.293). Unbehandelt kann die Erkrankung bis zu

pathologischen Kieferfrakturen fortschreiten und sich sowohl en- also exoral über großflächige, frei-liegende Knochenareale äußern (Schwenzer 2010, S.176).

Neu entstandene Schluckbeschwerden, ein rauher Hals, Kloßgefühl, Foetor ex ore sowie Heiserkeit und eine überschießende Speichelsekretion wären eher Symptome von größeren Tumoren (Kauffmann, Moser, Sauer, 2006).

#### 4.8.3 Stufenschema der BRONJ



In den Abbildungen zwei bis sieben sind die vier Stadien der Einteilung einer BRONJ nach Ruggiero et al., AAOMS 2009-Update dargestellt.

**Stadium 0:** klinisch kein Hinweis auf Knochennekrosen, aber unspezifisch klinische Befunde und Symptome wie beispielsweise Schmerzen oder Sensibilitätsstörungen.

**Abbildung 2 und 3** zeigen die Ausprägung einer BRONJ im Stadium 0 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Astrid Truschneegg)

**Stadium I:** Freiliegender und nekrotischer Knochen bei asymptomatischen PatientInnen ohne Infektionszeichen



**Abbildung 4 und 5** zeigen die Ausprägung einer BRONJ im Stadium 1 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Astrid Truschnegg)

**Stadium II:** Freiliegender nekrotischer Knochen mit Infektionszeichen (Dolor, Rubor im Bereich der Knochenexposition mit oder ohne Pus)

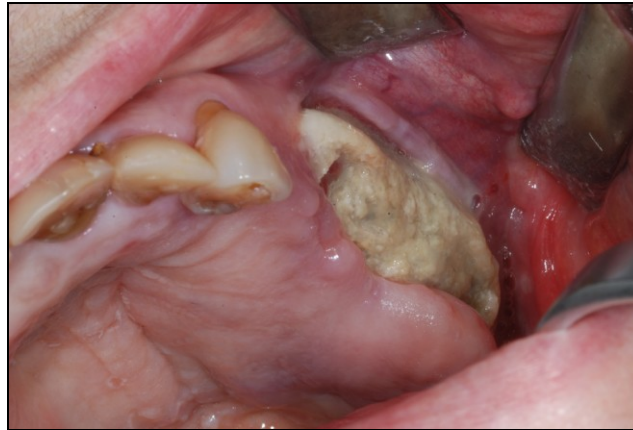


**Abbildung 6** Die Abbildung zeigt die Ausprägung einer BRONJ im Stadium 2 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Astrid Truschnegg)

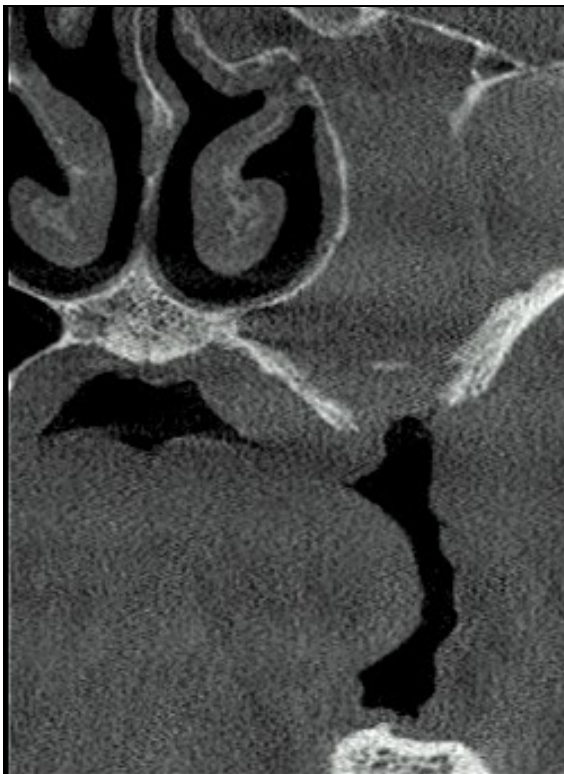
**Stadium III:** freiliegender nekrotischer Knochen mit Schmerz, Infektion und ein oder mehrere der folgenden Symptome:

- Freiliegender nekrotischer Knochen jenseits des zahntragenden Abschnitts (z.B. Ramus mandibulae, Sinus maxillaris)

- Pathologische Frakturen
- Extraorale Fisteln
- Oral-antrale bzw. oral-nasale Verbindungen
- Osteolysen der unteren Mandibulagrenzen bzw. der Sinusböden



**Abbildung 7** Die Abbildung zeigt die Ausprägung einer BRONJ im Stadium 3 (mit freundlicher Genehmigung übernommen von Dr<sup>in</sup>. Astrid Truschnegg)



**Abbildung 8** Die frontale DVT – Schicht (aufgenommen mit Planmeca Promax 3D) zeigt eine BRONJ im Stadium 3. Deutlich erkennbar ist die totale Verschattung der linksseitigen Kieferhöhle sowie eine Mund-Antrum-Verbindung mit einem eingelagerten Knochensequester nach Durchbruch des Sinusbodens (übernommen aus dem Archiv des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitäts-Zahnklinik Graz)

## **4.8.4 Weiterführende Untersuchungen**

### **4.8.4.1 Mikrobiologische Untersuchung**

Vor allem Actinomyzeten und Streptokokken spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung und Progredienz einer BRONJ (Caso et al. 2012, Wei et al. 2012). Die frühzeitige Abklärung einer möglichen Infektion mit Bakterienstämmen aller Art ist wichtig, um eine spezifische antimikrobielle Therapie nach Antibiotogramm durchführen zu können. Auch um einer in weiterer Folge möglicherweise entstehenden Superinfektion den Nährboden zu nehmen (Caso et al. 2012, Lee et al. 2012, Wei et al. 2012).

### **4.8.4.2 Blutparameter – Serologie**

Eine standardisierte Blutuntersuchung zur Evaluation von Knochenstoffwechsellmarkern bei BP-PatientInnen wird in der Literatur kontrovers diskutiert und ist Gegenstand aktueller Studien, sodass hier noch keine Empfehlung ausgesprochen werden kann (Walter et al. 2011). Es wird angenommen, dass aufgrund der eingeschränkten Funktion der Osteoklasten, diese weniger Knochen abbauen und daher auch weniger Knochenabbauprodukte (siehe Tabelle unten) im Blut zu finden sind. Die Menge an diesen Abbauprodukten wird dann in einem zweiten Schritt mit dem Risiko der Entstehung einer BRONJ verglichen. Je höher die Konzentration von  $\beta$  CTX im Blut, desto geringer das Risiko der Entstehung einer BRONJ (Marx 2007).

Die in Tabelle 6 erhobenen laborchemisch untersuchten Blutparameter spiegeln den Knochenstoffwechsel des jeweiligen Patienten wider und geben Aufschluss über etwaige Entgleisungen. Die Blutabnahme soll zur Standardisierung nüchtern erfolgen.

Leistung	Einheit	Normwerte	Funktion
Parathormon intakt (PTHi)	pg/ml	15.0 - 65.0	aktiviert Osteoklasten, zur Differentialdiagnose bei Erkrankungen der Nebenschilddrüse
Vitamin D3 (25-OH-D3)	ng/ml	30.0 - 60.0	Colecalciferol, Vitamin-D Speicherform
1,25-(OH) <sup>2</sup> -Vitamin D3	pmol/l	63 - 228	Calcitriol, aktivierte Form des Vit.-D. Hält mit PTH die Calciumhomöostase aufrecht
Knochenspezifische AP	µg/l	5.7 - 32.9	Indikator für Osteoblastenaktivität, bone alkaline Phosphatase
Osteocalcin (OC)	ng/l	1.0 - 35.0	Indikator für Osteoblastenaktivität, bone-Gla-protein (erhöht z.B. bei Osteoporose oder Knochenmetastasen)
N-terminales Prokollagen I (PINP)	ng/l	16.0 - 67.0	Indikator für Osteoblastenaktivität, Prokollagen Typ 1, aminotermiales Polypeptid, Vorstufe des Typ-I-Kollagen
Tatrasensitive saure Phosphatase (TRAP)	U/l	2.59 - 4.03	Indikator für Osteoklastenaktivität, bone-Trap., tatra-resistente saure Phosphatase
β-Crosslaps (CTX-ECLIA)	ng/ml	0.06 - 0.35	Indikator für Osteoklastenaktivität (erhöht z.B. bei Osteoporose aufgrund gesteigerter Osteoklastenaktivität)

**Tabelle 6**

Die im Rahmen der Routineuntersuchung von BisphosphonatpatientInnen erhobenen, für den Knochenstoffwechsel spezifischen Laborparameter (Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz)

#### 4.8.4.3 Medikamentenanamnese:

Die Erhebung der Medikamenteneinnahme unserer PatientInnen ist essenzieller Bestandteil der allgemeinen Anamnese und dient daher auch zur Risikoeinschätzung betreffend eine verstärkte Blutungsneigung, Wundheilungsstörungen durch Medikamenteninteraktionen und Komplikationen internistischer, vorallem post-operativer kardio-pulmonaler Natur. Wir erhoben die am häufigsten verschriebenen Medikamente in unserem PatientInnengut, die nach heutigem Kenntnisstand der Ausprägung einer BRONJ unterstützend wirken können. Folgende werden im Weiteren erklärt:

PPI (Protonenpumpeninhibitoren) sind Mittel der ersten Wahl zur effektiven Prophylaxe von Gastroduodenalulcera. Sie wirken über eine irreversible Hemmung der H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase der Belegzellen in der Magenschleimhaut. Die Einnahme von sauren NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) wurde von uns in erster Linie auch deswegen erfragt, um mögliche Wundheilungsstörungen und das Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulanzen zu eruieren. Ein weiterer relevanter Grund ist das Risiko eines Magenulkus, welches aufgrund der SH-Toxizität von NSARs insbesondere bei gleichzeitiger Gabe eines Glukokortikoids um das bis zu 15-fache erhöht ist, reduzieren zu können. Medikamente, die allgemein zur Immunsuppression wie beispielsweise Corticosteroide (Boonyakporn et al. 2008) und Chemotherapeutika herangezogen werden, scheinen nach derzeitigem Erkenntnisstand in Kombination mit

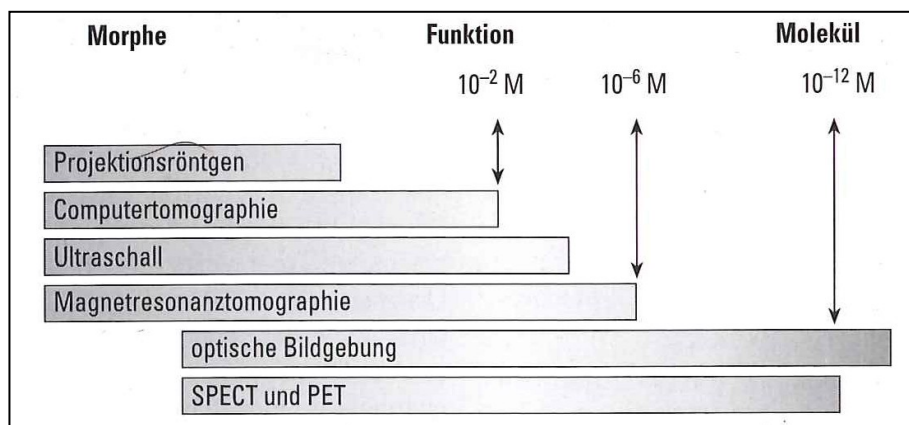
Bisphosphonaten das Risiko für die Entstehung einer BRONJ zu steigern (Bagan et al. 2005, Jackson et al. 2014, ASCO 2014). Boonyakaporn et al 2008 sprechen sich diesbezüglich allerdings gegenteilig aus. Thrombozytenaggregationshemmer erhoben wir einerseits zur Einschätzung des Risikos möglicher verstärkter intraoperativer Blutungen. andererseits der Gefahr von Wechselwirkungen insbesondere mit der Gruppe der sauren NSAR. Hormonblocker zu erheben dient besonders der Klärung der Frage, ob sie Teil der Indikation für die Gabe von Bisphosphonaten waren. Weiters kann damit aufgrund deren Einflusses auf die Mikroperfusion die Gefahr erhöhter Thrombembolieeigung vergesellschaftet sein. Antihypertensiva, Diuretika und eine SD-Substitution wurden von uns ebenfalls vor allem als Teil der allgemeinen Anamnese, möglichen Arzneimittelinteraktionen und der Gefahr von Bluthochdruckkrisen bei gleichzeitiger Gabe von Vasokonstriktoren und kardio-pulmonalen Krisen erhoben.

#### **4.8.4.4 Bildgebende Diagnostik**

In der Standard- als auch in der präoperativen Diagnostik sind bildgebende Verfahren unverzichtbar. Standardmäßig sollten bei jeder Konsultation neue Bilder in Form einer Fotodokumentation durchgeführt werden. Neben der konventionellen Röntgendiagnostik (Orthopantomogramm, Kleinbildaufnahme in Rechtwinkeltechnik) zur Übersicht und Verlaufskontrolle, sind weitere dreidimensionale bildgebende Verfahren (z.B. DVT, MRT, CT,) zur genaueren Darstellung in den letzten Jahrzehnten zunehmend stärker vertreten und teilweise unumgänglich geworden (Romann, Zimmer, Reith 2001) (s. Abb. 9). Nach mehrmaliger BP-Einnahme lassen sich beginnende Knochennekrosen der Maxilla durch die zweidimensionale Panoramaaufnahme bereits sehr früh durch röntgenologisch hypodense Areale im Bereich des Jochbogens erkennen (Walter 2014). Die zweidimensionale Bildgebung ist ideal für eine erste allgemeine Orientierung, für die Erkennung von Differentialdiagnosen wie Osteomyelitis, Osteoradionekrose oder Tumormetastasen jedoch nicht spezifisch genug. Vor allem im Bereich der Früherkennung der BRONJ-Stadien I und II, sowie der Ausbreitung in der Tiefe allerdings, ist die dreidimensionale Bildgebung der zweidimensionalen überlegen. (Bornstein 2013, Stockmann et al. 2009 et 2010, Treister et al. 2010).

Szintigraphie, PET und SPECT liefern hier ausgezeichnete funktionelle Informationen, allerdings mit einer wesentlich geringeren Ortsauflösung als die CT oder MRT (Kuwert, Grünwald, Haberkorn, Krause, 2008). Als Routinuntersuchung oder follow-up kann eine PET-CT-Untersuchung für eine Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose nicht angesehen werden (Belcher et al. 2014).

Im Anfangsstadium ist die BRONJ durch persistierende Alveolen ohne knöcherne Durchbauung oder progrediente Osteolyse nach Zahnextraktion charakterisiert. Es können sich sowohl hyperdense sklerotische als auch lytische Knochenanteile darstellen (Schwenzer 2010, S.176). Erst im weiteren Verlauf der Progredienz treten dann wolkenartige Aufhellungen, Sequestrierungen und Frakturen auf (Schwenzer 2009, S.293). Eine als Goldstandard durchgeführte dreidimensionale Bildgebung mit beispielsweise MRI oder CT vor Zahnextraktion ist aus heutiger Sicht als übertrieben einzustufen (Bornstein 2013).



**Abbildung 9** Spektrum der medizinischen Bildgebung. Schematische Darstellung des Stellenwertes der Methoden hinsichtlich der Abbildung anatomischer Strukturen, funktioneller Bildgebung und Visualisierung molekularer Prozesse (Franzen, 2002, Seite 9 Abb.1-1)

#### 4.8.5 Allgemeine Grundlagen der Therapie

Essentieller Bestandteil des therapeutischen Gesamtkonzeptes zur Früherkennung und Vermeidung einer Progredienz sind, abgesehen von einer empfohlenen Erhebung des Zahnstatus vor der erstmaligen Gabe von BP, regelmäßige Nachkontrollen, sodass eine BRONJ möglichst frühzeitig

diagnostiziert wird und therapeutisch interveniert werden kann. (AAOMS 2009, Gellrich und Maier 2005). HochrisikopatientInnen sollten dabei analog den Richtlinien für eine geplante Radiatio saniert werden (Schwenzer 2009, S.294). Im Allgemeinen gibt es kein einheitlich gültiges Behandlungsschema für das jeweilige Stadium der Ausprägung (Kühl, Acham 2012).

Unabhängig vom Stadium, in dem sich der Patient oder die Patientin befindet, sollten bewegliche Knochensequester unter dem Hauptaugenmerk keiner unnötigen zusätzlichen Knochenfreilegung entfernt werden. Die Extraktion eines symptomatischen Zahnes in einem Areal von exponiertem, nekrotischem Knochen sollte, aufgrund der Annahme, dass die Extraktion die Progredienz nicht verschlimmert, durchgeführt werden.

Grundsätzlich sollte eine chirurgische Intervention als ultima ratio gegenüber konservativen Therapieansätzen angesehen werden. Ziel ist es stets, den Patienten durch konservative Behandlungsoptionen in ein niedrigeres Stadium zu überführen um erst dann chirurgisch zu intervenieren.

Hier angeführt ist das empfohlene Behandlungsschema nach dem jeweiligen Stadium. Übernommen aus AAOMS-update 2009 und Schwenzer 2010, S.177.

Stadium	Beschreibung	Behandlungsstrategien
0	Klinisch kein Hinweis auf Knochennekrosen, aber unspezifische klinische Befunde	Systemische Therapie inklusive Analgesie und Antibiotika
1	Freiliegender und nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Infektionszeichen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibakterielle Mundspülung</li> <li>• Vierteljährliche Kontrollen</li> <li>• Patientenschulung und Prüfung der Indikation zur Weiterführung der Bisphosphonattherapie</li> </ul>
2	Freiliegender nekrotischer Knochen mit Infektionszeichen (Schmerzen, Rötung im Bereich der Knochenexposition mit/ohne Pus)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische Therapie mit oralen Antibiotika</li> <li>• Antibakterielle Mundspülung</li> <li>• Analgesie</li> <li>• Oberflächliches Débridement zur Entlastung der Weichteile</li> </ul>
3	Freiliegender nekrotischer Knochen mit Schmerz, Infektion und ein oder mehrere der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Freiliegender nekrotischer Knochen jenseits des zahntragenden Abschnitts (z.B. Ramus mandibulae, Kieferhöhle)</li> <li>• Pathologische Frakturen</li> <li>• Extraorale Fisteln</li> <li>• Oral-antrale bzw. oral-nasale Verbindungen</li> <li>• Osteolysen der unteren Mandibulargrenze bzw. der Sinusböden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibakterielle Mundspüllösung</li> <li>• Analgesie und Antibiotika</li> <li>• Oberflächliches Débridement bzw. Resektion zur Palliation von Schmerz und Infektion</li> </ul>

**Tabelle 7** Die Tabelle beschreibt die vier Stadien der BRONJ mit ihren jeweilig empfohlenen Behandlungsstrategien nach AAOMS-update 2009 und Schwenzer 2010, S.177

#### 4.8.6 Operative Therapie und Komplikationen

Die operative Versorgung ist davon abhängig, ob sie ein alleiniges primär kuratives Ziel verfolgt oder in palliativer Intention geschieht (Schwenzer 2002; Shah et al., 2003). Abgesehen vom jeweiligen Allgemeinzustand des Patienten und dessen schlussendlich persönlichem Therapieentscheid kommt bei der chirurgischen Intervention vor allem der Einhaltung der Minimalinvasivität durch den jeweiligen Chirurgen maßgebliche Bedeutung zu (Greenwood 2009). Großflächliches primär tiefgreifendes Débridement ist kontraindiziert (Khaan et al. 2008, Ruggiero et al., AAOMS 2009).

Bei PatientInnen mit einer manifesten BRONJ sollte eine elektive chirurgische Intervention vermieden werden, um keine weiteren Nekrosebereiche zu induzieren (Ruggiero et al., AAOMS 2009).

Sollte eine chirurgische Intervention unumgänglich sein, muss diese unter antibiotischer Abschirmung mit einem Breitbandantibiotikum oder entsprechendem

Antibiogramm (siehe oben) erfolgen (Schwenzer 2002, S.29). Eine intravenöse Hochdosistherapie mit hochpotenten N-haltigen Bisphosphonaten zieht ein wesentlich höheres und rascher nach Therapieeinleitung einsetzendes Risiko nach sich als eine perorale Therapie in wesentlich geringerer Dosierung. Eine begleitende Glukokortikoidbehandlung steigert, bei gleichzeitiger Gabe von i.v.-BPs (Jada 2006) das Risiko für eine Kiefernekrose (Acham, Jakse 2014). Tabelle 7 und 8 zeigen einen Überblick über die am häufigsten eingesetzten Antibiotika zur Abdeckung des Keimspektrums in der Mundhöhle sowie deren Normaldosierung.

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff (Beispiel)	Standarddosierung Erwachsener	p.o.
<b>Aminopenicilline</b>	Amoxicillin	3x 750-1000mg	
<b>Aminopenicilline</b>	Amoxicillin + Clavulansäure	3x 625mg (500mg/125mg)	
<b>Cphalosporine</b>	Cefalexin	4x 750mg	
<b>Lincosamide</b>	Clindamycin	4x 300mg	
<b>Nitroimidazole</b>	Metronidazol	3x 500mg	

**Tabelle 8** Die Tabelle gibt einen Überblick über die am häufigsten eingesetzten Antibiotika zur Abdeckung des Keimspektrums in der Mundhöhle sowie deren Normaldosierung. Mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Quintessenz Oralchirurgie 2012;63(7):917–929

Die Dosierung und Einnahmedauer des Antibiotikums variieren nach der jeweiligen Indikation. Das Ziel der Single-Shot-Verabreichung (mit oder ohne Wiederholungsdosis) ist die Verhinderung der Keimverschleppung perioperativ in die Blutbahn gelangter Bakterien. Die kurz- oder längerfristige Antibiotikagabe über mehrere Tage oder Wochen hinweg soll hingegen eine lokale bakterielle Absiedelung oder Ausbreitung abwenden (Acham, Jakse 2014).

	Indikation	Dosis/ Einnahmedauer
Single-shot-AB-Gabe	Systemisches Risiko bei bakterieller Streuung	Doppelte Einzeldosis eine Stunde vor dem Eingriff
1x Wiederholungsdosis	Lange OP-Dauer (>3Stunden, >2,5 Wirkstoffhalbwertszeiten)	Zweitdosis nach ca. 3-4H
Kurzzeitantibiotikagabe	Eingriffsbezogene Risikosituation	Normale Tageswirkdosis für 4-5 Tage (oder länger)
Langzeitantibiotikagabe	Lokale Risikosituation	Normale tageswirkdosis bis über die Nahtentfernung hinaus (14 Tage oder länger)

**Tabelle 9** Die Tabelle zeigt eine Übersicht über Indikationen sowie Dosis und Einnahmedauer der gängigsten Antibiotika. Mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Quintessenz Oralchirurgie 2012;63(7):917–929

Aufgrund der sehr langen HWZ, vorallem der intravenös applizierten BP wird die Herangehensweise der perioperativen Pausierung der BP („drug-holiday“), kontrovers diskutiert (McClung et al. 2013). Ein kurzzeitiges Absetzen der intravenösen Therapie konnte keine verbesserte Wundheilung zeigen (Ruggiero et al., AAOMS 2009). Bei der peroralen Applikation hingegen geringgradig (Schwenzer 2010, S.178, Ruggiero et al., AAOMS 2009).

Walter C. 2014 empfiehlt ebenso wie Ruggiero et al. 2009 für Extraktionen bei niedrig dosierter peroraler Gabe von BP einen ‚drug-holiday‘ von drei Monaten vor- bzw. drei Monaten post Extraktionem. Insbesondere, wenn dies auch zu keiner Verbesserung der Knochenheilung führt, scheint diese Herangehensweise zumindest die Weichgebwebsheilung und Angiogenese zu begünstigen (Walter et al. 2011, Walter 2014). Speziell Karzinom-PatientInnen profitieren in hohem Maße von deren Schmerz-kontrollierendem-Effekt und Senkung der Inzidenz skelettaler Komplikationen. Um diesbezüglich klare Aussagen treffen zu können sind weitere prospektive Langzeitstudien durchzuführen (Ruggiero et al., AAOMS 2009).

Die chirurgische Intervention richtet sich vorrangig auf die Abtragung der nekrotisch gewordenen Knochenareale. Sie kann entweder mit Instrumentarien des zahnärztlichen Alltags wie Rosen- oder Diamantbohrern sowie Scalern und scharfen Löffeln zur Glättung scharfer Knochenränder geschehen oder unter Zuhilfenahme eines Erbium-YAG oder ErCrYSGG-Lasers, so genannte (sog.)

‚hard-laser‘. Dieser Form der Knochenabtragung wird eine besonders hohe Gewebeschonung attestiert und führt somit zu einem günstigeren Heilungsverlauf mit postoperativem Schmerzgefühl, Ödem-, Pus- oder Fistelbildung (Rugani et al. 2010, Rugani et al. 2013). Ein spannungsfreier Wundverschluss mit guter Durchblutung ist essentieller Bestandteil für eine erfolgreiche Wundheilung sowie Bildung einer bakterien-dichten Barriere für den darunterliegenden Knochen. Die Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Greenwood 2009, S.236, Schwenzer 2009, S.295).

Eine, die postoperative Wundheilung fördernde Maßnahme ist die Anwendung eines sog. ‚soft-lasers‘ (LLLT – Low-Level-Laser-Therapy). Die eingeleitete Energie wird durch Fotooxidation auf die Redoxkomplexe der Enzymkomplexe der Atmungskette übertragen und wirkt so unterstützend für eine leichtere Oxydation. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten ATP-Synthese für den Zellmetabolismus und in weiterer Folge zu einer verbesserten Wundheilung (Rugani et al. 2013, Schwenzer 2010, S.178).

#### **4.8.7 Nachsorge und Prognose**

Die Nachuntersuchungsintervalle werden mit dem 1./3./7./10. postoperativen Tag angegeben und werden dabei umso größer, je länger die (erfolgreiche) Sanierung zurückliegt und dabei kein Verdacht eines Rezidives suspiziert wird. In der Regel werden die Patienten im ersten Jahr nach der primären Behandlung alle 1/2/3/6/9 und 12 Monate nachuntersucht. Dieses Schema findet in der Checkliste zur Bisphosphonat-Therapiestudie am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitäts-Zahnklinik Graz Anwendung.

Daher sind diese vorrangig klinisch im Einzelfall zu beurteilen. Vor allem auch bei neuerlichen Operationen können diese Komplikationen durchaus mit einer langwierigen und für den Patienten beschwerlichen zeitlich durchaus verlängerten Rekonvaleszenz einhergehen (Schwenzer 2002).

Sollte sich hierbei eine Wunddehiszenz einstellen, wäre eine photodynamische Therapie (PDT) mit zusätzlicher Applikation eines Photosensitizers einzuleiten. Unterstützend sollte eine tägliche Spülung mit Chlorhexamed-Mundspüllösung 0,12%ig und systemische Antibiose Anwendung finden (Greenwood 2009).

Eine klare Aussage über den prognostischen Verlauf kann mit Sicherheit nicht generell gegeben werden und muss im Einzelfall analysiert werden (Vescovi et al. 2014).

## 5 Material und Methoden

Da sich in der Vergangenheit keine klaren Aussagen betreffend Laborparametern oder Risikomanagement finden ließen, wurden die Daten von allen PatientInnen, die jemals in Bezug auf Bisphosphonate bei uns vorstellig wurden, nachuntersucht. Zu diesem Zweck wurden die Daten sämtlicher Einzel-, Haupt- und Nebenbefunde der betroffenen PatientInnen erhoben und statistisch ausgewertet.

Es wurden die Daten von 246 PatientInnen (33 Männer, 213 Frauen) im Alter von 35 bis 91 Jahren (Mean: 63,7 Jahre, Standardabweichung  $\pm$  11,8 Jahre für Männer und Frauen, Männer  $\pm$  9,2 Jahre, Frauen  $\pm$  11,9 Jahre) mit laufender, pausierter oder abgesetzter peroraler oder intravenöser Therapie mit Bisphosphonaten der Jahre 2008 bis 2013, die die Spezialambulanz für BRONJ konsultierten, nachuntersucht. Erhoben wurden die Parameter:

- Vorstellungsgrund
- Alter
- Geschlecht,
- Indikation zur Therapie mit Bisphosphonaten
- Präparat
- Applikationsart
- Applikationsdauer
- BRONJ – Stadium und Lokalisation
- Laborparameter des Knochenstoffwechsels
- hämatologisch-onkologische Grunderkrankungen
- Metastasierungen
- zusätzliche relevante Erkrankungen
- weitere Medikamente

Es wurde eine retrospektive Querschnittsstudie über die verschiedenen genannten Parameter anhand der gesammelten und erhobenen Daten durchgeführt.

## **5.1 PatientInnenkollektiv**

In dieser Studie sind insgesamt 246 PatientInnen (33 Männer, 213 Frauen) im Alter von 35 bis 91 Jahren (Mean: 63,7 Jahre) mit in der Vergangenheit erhaltener oder laufender Therapie mit Bisphosphonaten, die in den Jahren 2008 bis 2013 in der Bisphosphonat-Ambulanz am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitäts-Zahnklinik Graz vorstellig wurden, nachuntersucht worden. Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte einerseits durch externe sowie Klinik-interne Zuweisungen, andererseits durch 43 PatientInnen, die vorab an einer multizentrischen Studie mit Beteiligung der Klinischen Abteilung für Gynäkologie der Medizinischen Universität Graz teilgenommen und Bisphosphonate erhalten hatten.

Einschlusskriterien waren eine in der Vergangenheit erfahrene oder laufende Therapie mit Bisphosphonaten unabhängig von der Art der Applikation. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene lokale Strahlentherapie sowie eine unzureichende oder lückenhafte Datenlage.

## **5.2 Datenerhebung**

An der Bisphosphonat-Ambulanz am Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitäts-Zahnklinik Graz wurden seit dem Jahr 2008 Patientendaten zur späteren statistischen Evaluation archiviert. Diese Daten wurden in eine bereits teilweise bestehende Software eingespeist und etwaige fehlende Daten aus dem Dokumentationsarchiv der Klinik-internen Software MEDOCS© durch händische Eingabe ergänzt. Weiters wurden PatientInnen, um zusätzliche Informationen zu erhalten, telefonisch befragt.

Es wurde eine retrospektive Querschnittsstudie über die verschiedenen genannten Parameter der gesammelten und erhobenen Daten durchgeführt.

Im Zuge dieser Tätigkeit wurde für uns ersichtlich, welche Parameter sich in der Vergangenheit schwierig erheben ließen, beziehungsweise wie man die dafür

vorgesehene Eingabe-Software vereinfachen und optimieren könnte. So wurde bereits im Zuge der Erhebung und Eingabe eine neue Eingabemaske erstellt und die beiden Datenbanken miteinander abgeglichen.

Nach der Eingabe in diese Access-Datenbank wurde die Daten in der Folge in Microsoft - Excel bzw. SPSS exportiert und ausgewertet. Dabei wurden eine deskriptive Statistik, sowie Signifikantstests durchgeführt.

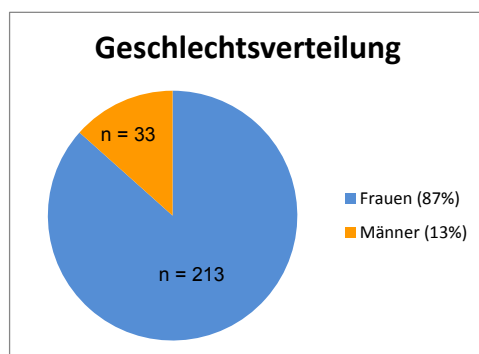
## 6 Ergebnisse und statistische Auswertung

Im Zeitraum zwischen 2008 und 2013 wurde bei 53 (21,5%) der insgesamt 246 der in der Spezialambulanz für BisphosphonatpatientInnen des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitäts-Zahnklinik Graz vorstellig gewordenen PatientInnen eine BRONJ festgestellt. Dabei bestand die Kiefernekrose bei 47 der 53 PatientInnen bereits. Sechs von 53 entwickelten eine solche im Untersuchungszeitraum.

### 6.1 Geschlechts- und altersspezifische Verteilung

Unser Kollektiv umfasste 246 PatientInnen im Alter von 35 bis 91 Jahren (Mean 63,7 Jahre, Standardabweichung:  $\pm 11,8$  Jahre).

Im genannten Kollektiv waren 33 Personen männlich (Median: 69,6 Jahre, Standardabweichung:  $\pm 9,2$  Jahre) und 213 Personen weiblich (Median: 62,7 Jahre, Standardabweichung:  $\pm 11,9$  Jahre).



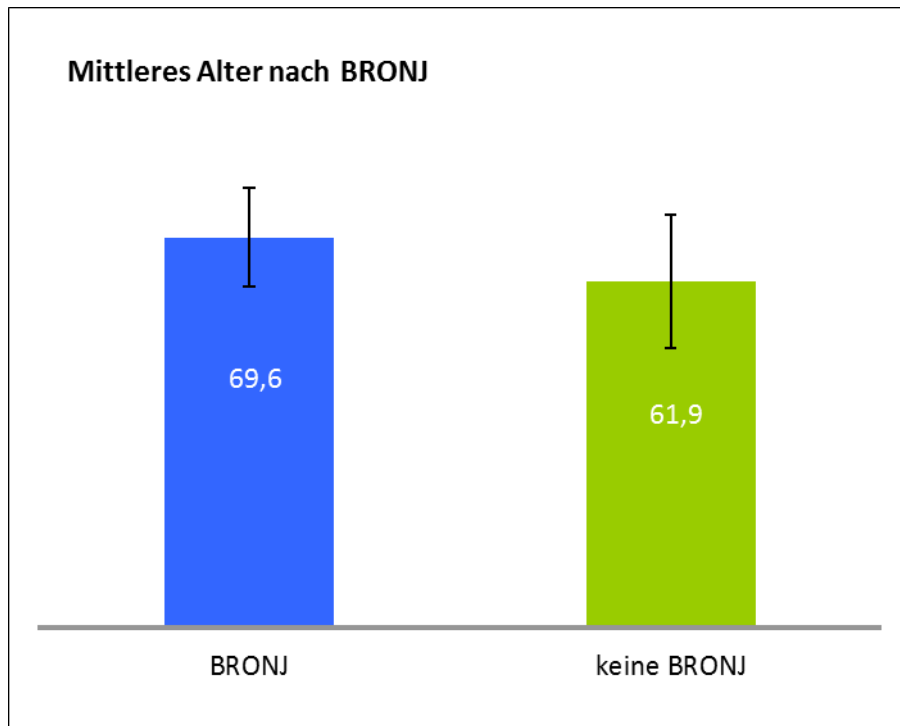
**Abbildung 10** Die Grafik zeigt die geschlechtsspezifische Verteilung des PatientInnengutes

Hier ist wiederum das stark vorselektierte PatientInnenkollektiv zu berücksichtigen.

**Mittelwert = 63,7Jahre**

**Standardabweichung = 11,8 Jahre**

In der weiteren Analyse der Daten wurde das Auftreten einer BRONJ mit dem jeweiligen Alter der PatientInnen in Korrelation gestellt:

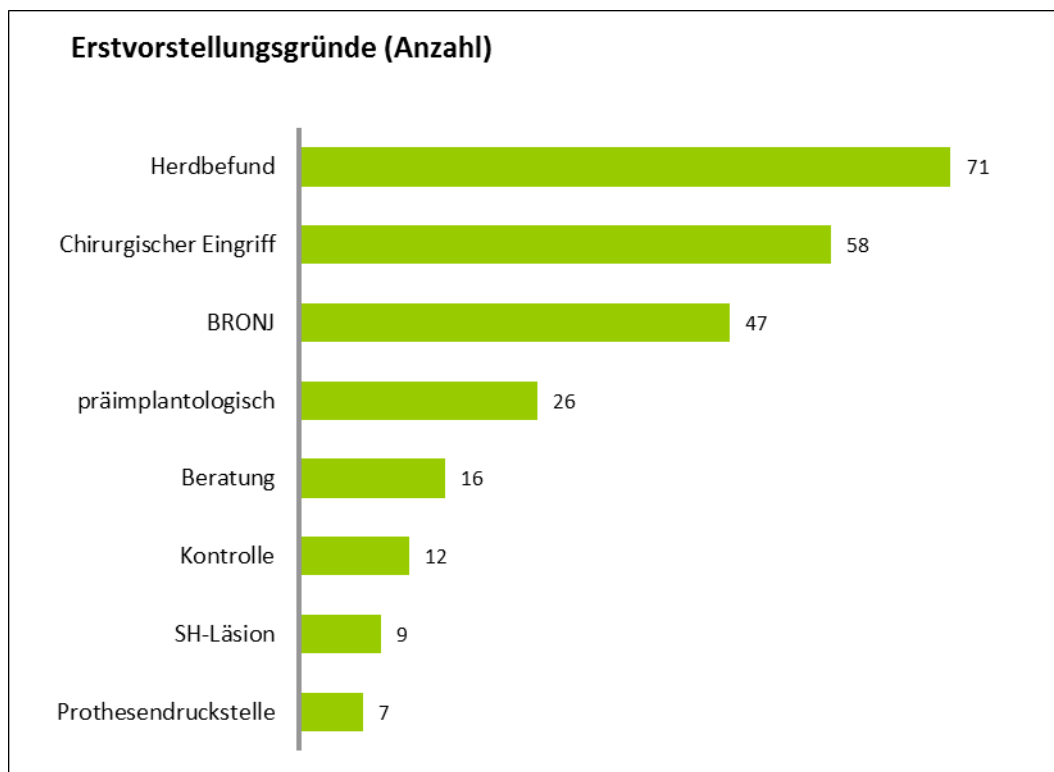


**Abbildung 11** Die Grafik zeigt die Altersverteilung des untersuchten Kollektivs der Patientinnen und Patienten

PatientInnen, bei denen unter BP-Therapie eine BRONJ auftrat waren im Mittel 69,9 Jahre alt.

## 6.2 Hauptgründe für eine Konsultierung

Zu erwähnen ist, dass die Spezialambulanz aufgrund der Klinik-internen Überweisungen und denen von externen Zuweisern zur Abklärung und Stellungnahme, ein stark vorselektiertes PatientInnengut beinhaltet. Somit sind aus diesen Ergebnissen keine Aussagen über den Querschnitt aller mit Bisphosphonaten Behandelten möglich.

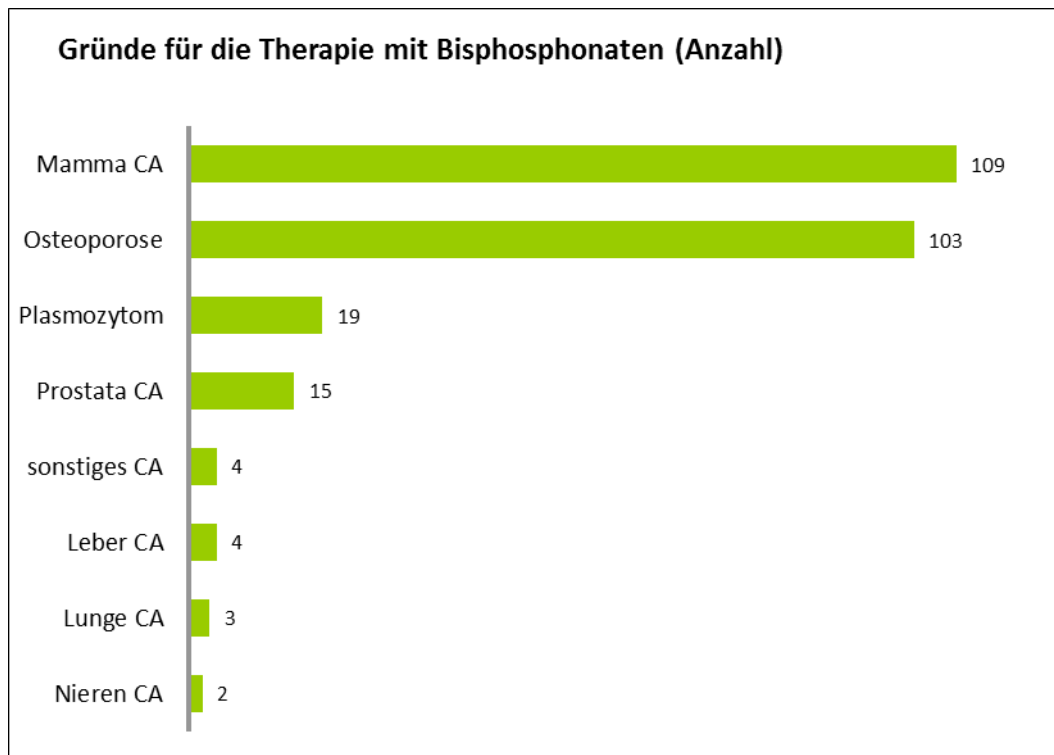


**Abbildung 12** Die Grafik zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Erstvorstellungsgründe. Die deutlich höhere Summe der Erstvorstellungsgründe im Vergleich zur Anzahl der untersuchten PatientInnen ergibt sich aus der Möglichkeit der Mehrfacheingabe

Die Hauptgründe für eine Konsultierung (siehe Abb. 12) der Spezialambulanz waren in erster Linie die Erhebung von Herdbefunden (71/246) und chirurgische Interventionen (58/246) wie zum Beispiel zu extrahierende Zähne.

Weiters wurden PatientInnen mit bekannter oder suspizierter BRONJ (47/246) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung von extern überwiesen.

### 6.3 Hauptgründe für eine Therapie mit BPs



**Abbildung 13** Die Grafik zeigt die medizinischen Indikationen für die Behandlung mit Bisphosphonaten im untersuchten Kollektiv

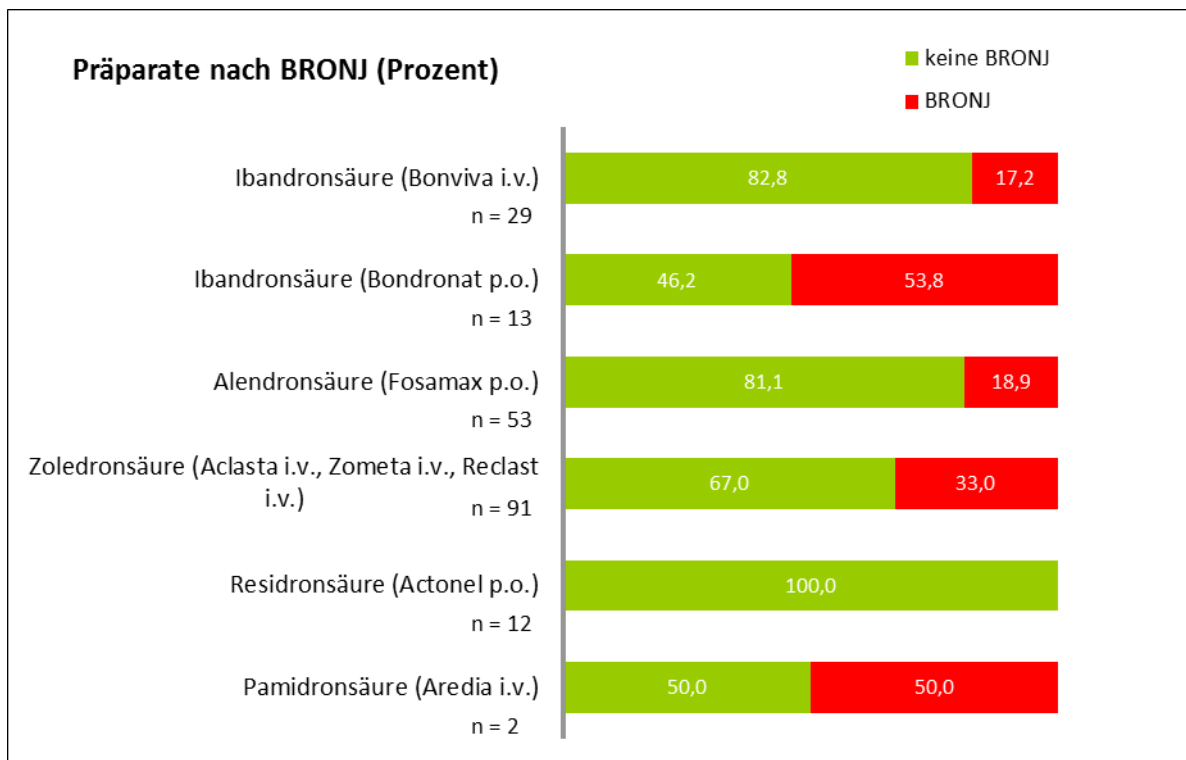
Wie Abbildung 13 illustriert wurden vorrangig PatientInnen mit Osteoporose oder malignen Brustkrankungen vorstellig. An zweiter Stelle rangiert die Zahl derer, die wegen eines Multiplen Myelom oder Karzinom der Prostata drüse vorstellig wurden. Alle sonstigen malignen Erkrankungen mit (zumindest potenziell) ossärer Beteiligung nehmen im Kollektiv einen untergeordneten Stellenwert ein.

Die Fallzahl von N = 259 bei 246 StudienteilnehmerInnen ergab sich aus dem Umstand, dass bei einigen PatientInnen mehr als nur eine Indikation vorlag.

Dies ergibt dementsprechend auch einen mehrheitlich weiblichen Anteil unseren Kollektivs mit 87 Prozent.

Die Ursache dafür liegt in der Einspeisung der Daten aus einer vorangegangenen Studie. Die Daten spiegeln somit keinen Querschnitt über die Gesamtbevölkerung wider.

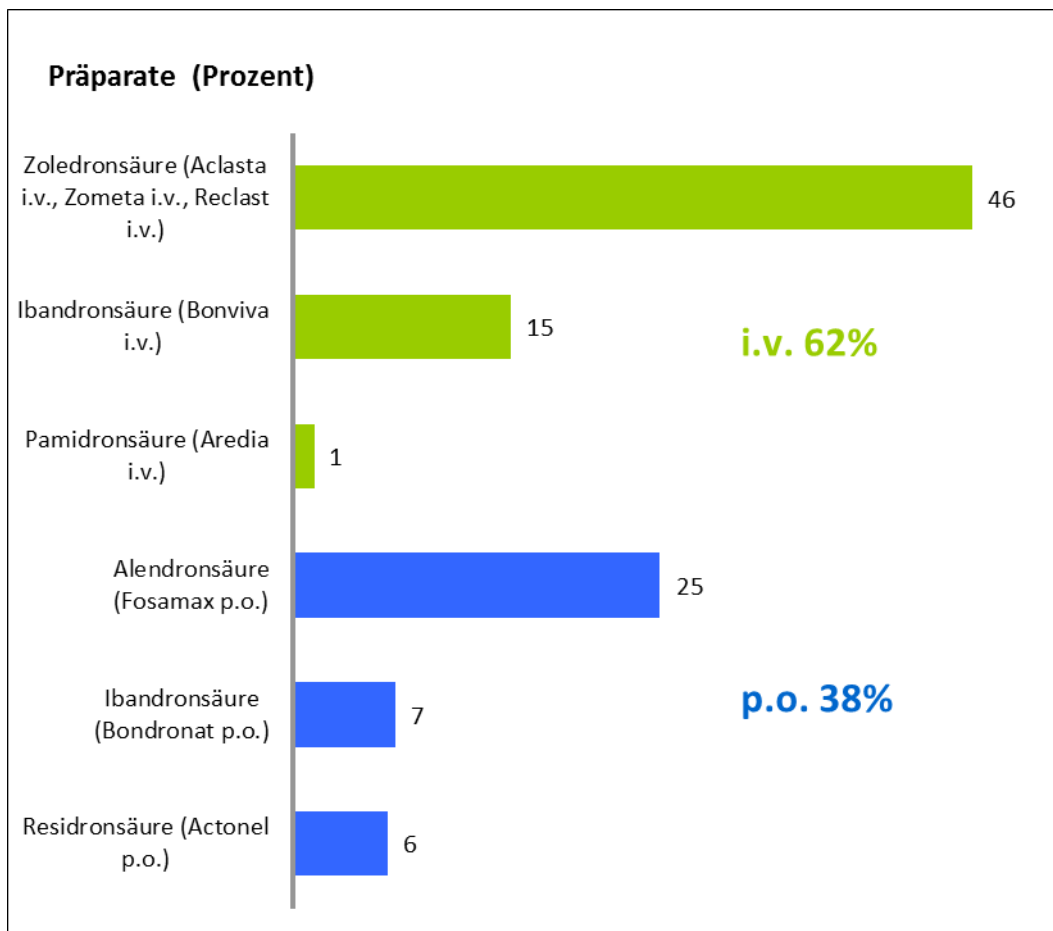
## 6.4 Verabreichte Bisphosphonat-Präparate und deren Verteilungsmuster der Applikationsart p.o./ i.v.



**Abbildung 14** Die Grafik zeigt das Verteilungsmuster der unterschiedlichen Präparate unter allen PatientInnen (N = 200) und deren Verteilung bei der Entwicklung einer BRONJ

Abbildung 14 gibt eine Übersicht über die Anzahl aller verabreichten Bisphosphonate und wie häufig sich im Verlauf der medikamentösen Therapie unabhängig von der Indikation und dem Allgemeinzustand des Patienten sich das Krankheitsbild einer BRONJ entwickelte.

Die Fallzahl N = 200 ergab sich aus dem Umstand, dass das Präparat bei nur 200 der gesamt 246 uns vorstellig gewordenen PatientInnen anamnestisch erhoben werden konnte.

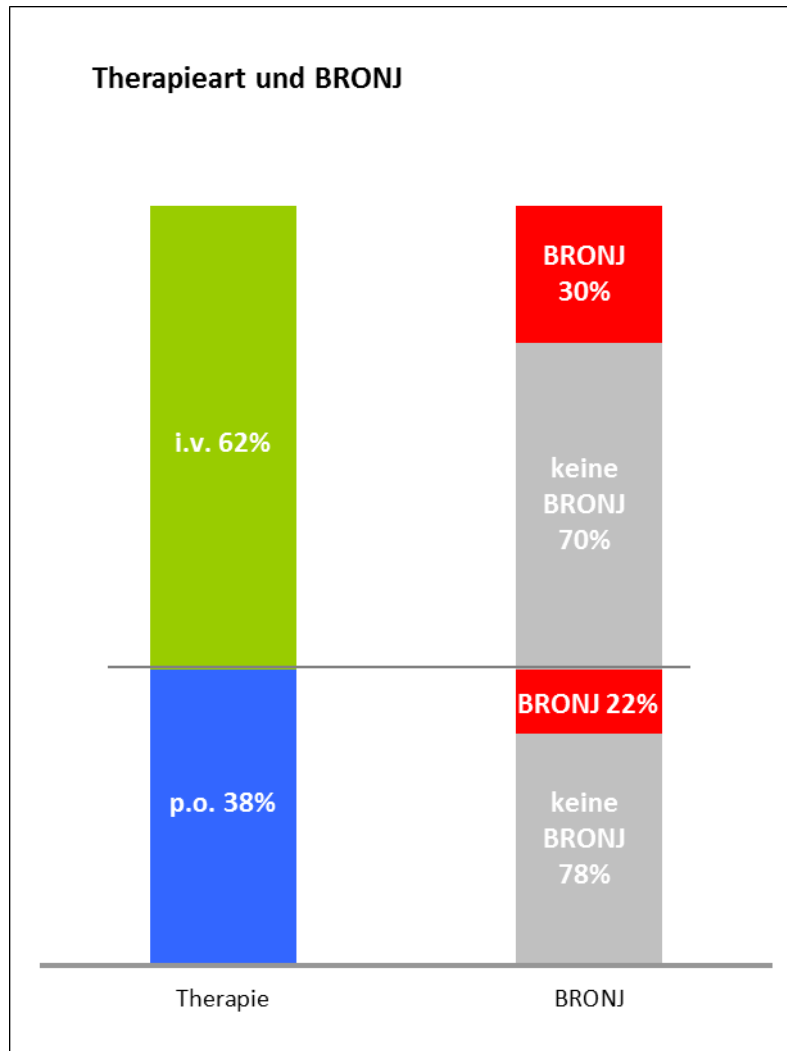


**Abbildung 15** Die Grafik zeigt das Verteilungsmuster der unterschiedlichen Präparate unter allen PatientInnen und deren Anteil an der Applikationsart in Prozent

Es zeigt sich eine eindeutige Häufung der Präparate mit intravenöser Applikationsform. Allen voran stehen darunter diejenigen, deren Wirkstoff die Zoledronsäure darstellt.

Generell waren bedeutend mehr PatientInnen vorstellig, die ihre BP-Präparate intravenös (62%) erhielten. Dem stehen lediglich 38% nach peroraler BP-Medikation gegenüber.

## 6.5 Möglicher Zusammenhang zwischen Art und Zeitraum der Applikation von Bisphosphonaten sowie der Inzidenz für die Entstehung einer BRONJ



**Abbildung 16** Die Grafik zeigt die anteilmäßige Verteilung nach Applikationsart (p.o. und i.v.), sowie deren jeweiliger Anteil von PatientInnen mit einer BRONJ

Im untersuchten Kollektiv wurden 62% der BP intravenös verabreicht ( $n = 122/200$ ). In durchschnittlich 29,5% ( $n = 36/122$ ) dieser Fälle wiesen diese PatientInnen eine BRONJ auf.

38% der BP wurden peroral verabreicht ( $n = 78/200$ ). In durchschnittlich 21,8% ( $n = 17/78$ ) dieser PatientInnen wurde eine BRONJ festgestellt.

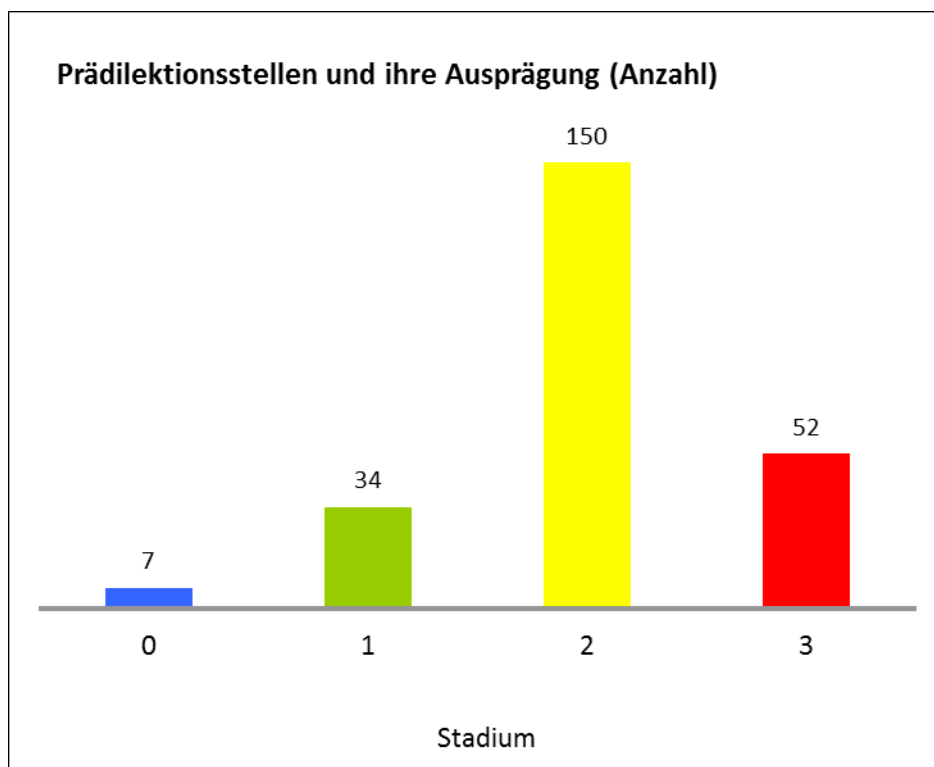
Aus den von uns erhobenen Daten zeigt sich die Tendenz zu einem gehäuften Auftreten einer BRONJ von 30% bei intravenöser Applikation gegenüber 22% bei

peroralen Verabreichung. Signifikant ist diese jedoch nicht (Exakter Test nach Fisher,  $p = 0,149$ ). Dafür war in unserer Studie die Fallzahl ( $n = 53$ ) zu niedrig. Der durchschnittliche Zeitraum der Entstehung einer BP-induzierten Nekrose betrug bei peroraler und intravenöser Gabe 5,3 Jahre nach Beginn der Therapie.

PatientInnen, die keine Nekrose entwickelten, hatten ihre Präparate seit durchschnittlich 5,1 Jahren erhalten.

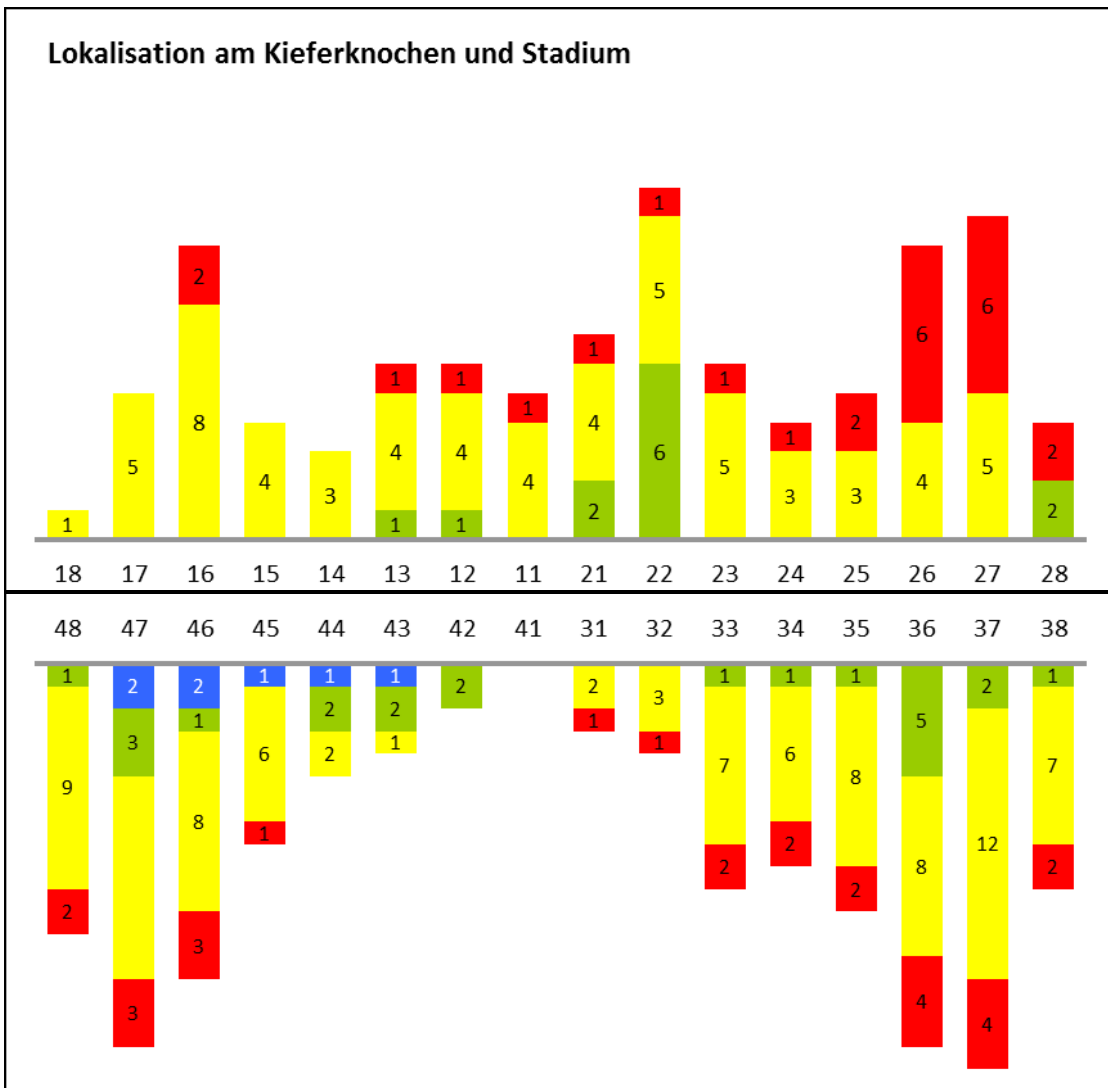
Die Applikationsdauer zeigte in unserem Kollektiv somit keinen Einfluss auf die Entstehung einer BRONJ.

## 6.6 Prädilektionsstellen und Ausprägung in deren Schweregrad



**Abbildung 17** Die Grafik zeigt die Häufigkeit der vier unterschiedlichen Schweregrade

Hier zeigt sich eine eindeutige Häufung der Ausprägung höherer Stadien. Die Stadien 2 und 3 nehmen 83,2 Prozent aller betroffenen Stellen (202/243) ein.



**Abbildung 18** Die Grafik zeigt die Häufigkeit der vier unterschiedlichen Schweregrade der BRONJ (Die farbliche Kodierung entspricht jener in Tabelle 17. Blau hinterlegt entspricht dem Schweregrad 0, grün dem Schweregrad 1, gelb dem Schweregrad 2 und rot dem Schweregrad 3) (nach Ruggiero et al., AAOMS 2009) und deren Lokalisation im Kieferknochen

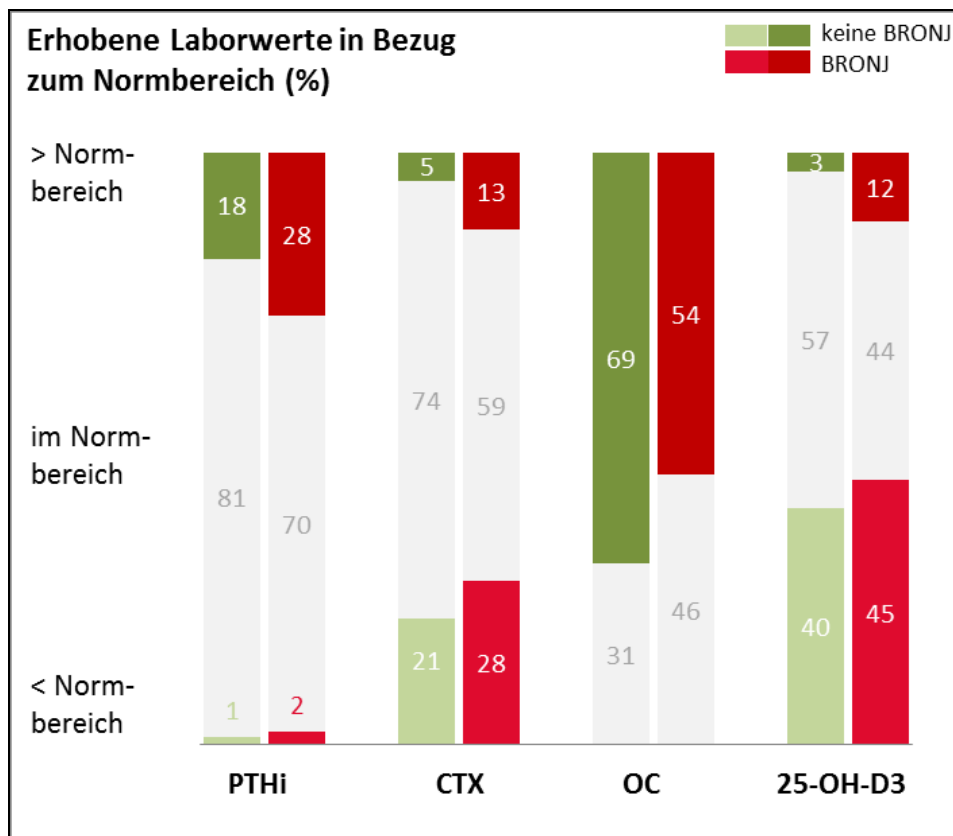
Es zeigt sich in allen Quadranten eine klare Verteilung auf den Molarenbereich. Auf sie entfallen 53,1% (n = 129/243) aller Stellen. Vorallem höhergradige Knochennekrosen mit putrider Sekretion und/oder Kieferhöhlenbeteiligung oder einer Ausbreitung über den gesamten Unterkieferkamm, Stadien 2 (49,3%) (n = 74/150) und 3 (65,4%) (n = 34/52) sind mehrheitlich im Molarenbereich (53,5%) (n = 108/202) lokalisiert.

Die Stadien 0 (2,8%) (n= 7/243) und 1 (14,0%) (n = 34/243) nehmen mit 16,9% (n = 41/243) eine untergeordnete Stellung ein.

## 6.7 Laborchemische Parameter

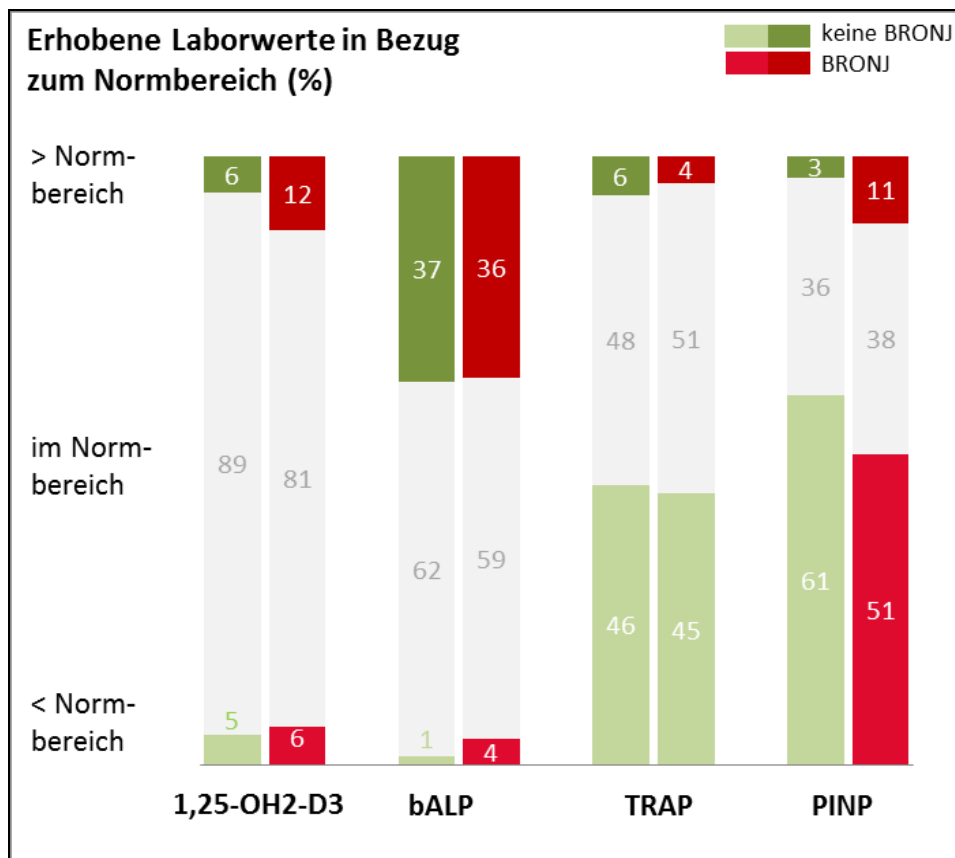
Es wurden für die knochenrelevanten Parameter die prozentuellen Anteile der Patienten, die über, unter oder im Normalbereich liegen, berechnet.

Man kann deutlich erkennen, dass es keinen großen Unterschied zwischen BRONJ -und Nicht-BRONJ-Patienten in den Anteilen gibt.



**Abbildung 19a**

Die Grafik zeigt bei wieviel Prozent der untersuchten Serumproben Werte über, unter oder innerhalb der jeweiligen Norm gemessen wurden. Die farbliche Kodierung in Abbildung 19a + 19b des Balkendiagrammes unterscheidet zwischen den Ergebnissen der Serumproben für PatientInnen, die eine BRONJ hatten oder entwickelten (dunkel- bzw. hellrot) und jenen, ohne dieses Krankheitsbild (hell- bzw. dunkelgrün). Die dunkelroten und -grünen Balken beziehen sich auf ein Überschreiten der serologischen Normwerte. Die hellroten und -grünen Balken entsprechen einer Unterschreitung der serologischen Normwerte



**Abbildung 19b** Die Grafik zeigt bei wie viel Prozent der untersuchten Serumproben Werte über, unter oder innerhalb der jeweiligen Norm gemessen wurden

Insgesamt wurde bei 199 PatientInnen eine Blutabnahme durchgeführt. Es zeigt sich, dass die Gabe von BP einen Einfluss auf alle untersuchten Parameter hat. Allerdings konnte keine Signifikanz zwischen PatientInnen mit und ohne BRONJ abgeleitet werden (Abbildung 19a +b).

### 6.8 Stammblatt und Kontrollblatt

Im Folgenden werden das ursprünglich zur Anwendung gekommene Anamneseblatt, sowie die aktuell genutzten Anamnesebögen dargestellt, um einen Vergleich der durchgeführten Veränderungen zu ermöglichen.





Auf der Rückseite des aktuellen Stammdatenblattes (siehe Abb. 22) wurde Raum für das nachträgliche Eintragen eines abgenommenen Eingangslabors gelassen.

Häufig verschriebene nebenwirkungs-behaftete Medikamente können nun erhoben werden.

Vormals nicht vorhanden ist das nun leicht zu nutzende Zahnschema, das durch bereits bestehende Daten wie Sondierungstiefen, Schmerzskalierung, Pus-Austritt, radiologische Messungen und bereits durchgeführte chirurgische Intervention ergänzt werden kann.

Eingangslabor: Datum: \_\_\_\_\_ Status:  prä-menopausal  post-menopausal  
PTHi: \_\_\_\_\_ CTX: \_\_\_\_\_ OC: \_\_\_\_\_ 25-OH-D3: \_\_\_\_\_ 1,25-OH2-D3: \_\_\_\_\_  
bALP: \_\_\_\_\_ TRAP: \_\_\_\_\_ PINP: \_\_\_\_\_

Sonstige Medikamente:  
 PPI  Saure NSAR  Immunsuppression \_\_\_\_\_  Corticosteroide  
 Chemotherapeutika \_\_\_\_\_  Hormonblocker  Antihypertensiva  
 Thrombozytenaggregationshemmer  Diuretika  SD-Substitution  
Sonstige: \_\_\_\_\_

**Lokalbefund:**

Position von: \_\_\_ bis: : \_\_\_ Stadium:  0  1  2  3  
Datum: \_\_\_\_\_ Woche: \_\_\_\_\_  
Therapietyp:  konservativ  operativ  
 LLLT  Hardlaser Pus:  0  wenig  mehr  
Schmerz: (VAS 1-10): \_\_\_\_\_  
SH-Defekt Ausdehnung (mm): mesiodistal: \_\_\_\_\_  
transversal: \_\_\_\_\_ Sondierungstiefe: \_\_\_\_\_  
Knochendefekt radiologisch (mm):  
DVT: horizontal: \_\_\_\_\_ saggital: \_\_\_\_\_  
vertikal: \_\_\_\_\_  
Pan: horizontal: \_\_\_\_\_ vertikal: \_\_\_\_\_  
KB: horizontal: \_\_\_\_\_ vertikal: \_\_\_\_\_  
 Klinik delegiert an: \_\_\_\_\_  
vidit: \_\_\_\_\_

**Abbildung 22** Die Abbildung zeigt die Rückseite des aktuellen Stammdatenblattes

Um die Nachuntersuchungen übersichtlich und einheitlich zu gestalten, wurde zusätzlich zum Anamnesebogen ein eigenes Kontrollblatt (siehe Abb. 23 & 24) erstellt, das sich vorallem durch das ergänzte Zahnschema und einer neuerlichen Erhebung des Vorstellungsgrundes vom bisher genutzten unterscheidet. Blutserologien und hinzugekommene Medikamente können nun ebenfalls zeitsparend ergänzt werden.

Bisphosphonat-Kontrollblatt

**Patientendaten:**

**Kontrolldatum:** \_\_\_\_\_

Vorstellungsgrund:

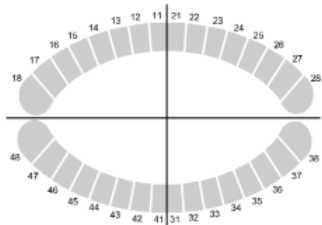
BRONJ       Chirurgischer Eingriff     präimplantologisch     SH-Läsion  
 Herdbefund     Prothesendruckstelle     Kontrolle             Beratung

Kontrolllabor: Datum: \_\_\_\_\_

PTHi: \_\_\_\_\_ CTX: \_\_\_\_\_ OC: \_\_\_\_\_ 25-OH-D3: \_\_\_\_\_ 1,25-OH2-D3: \_\_\_\_\_

bALP: \_\_\_\_\_ TRAP: \_\_\_\_\_ PINP: \_\_\_\_\_

**Lokalbefund:**



Position von: \_\_\_ bis: \_\_\_ Stadium:  0  1  2  3

Datum: \_\_\_\_\_ Woche: \_\_\_\_\_

Therapietyp:  konservativ  operativ

LLLT  Hardlaser Pus:  0  wenig  mehr

Schmerz: (VAS 1-10): \_\_\_\_\_

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

transversal: \_\_\_\_\_ Sondierungstiefe: \_\_\_\_\_

Knochendefekt radiologisch (mm):

DVT: horizontal: \_\_\_\_\_ sagittal: \_\_\_\_\_

vertikal: \_\_\_\_\_

Pan: horizontal: \_\_\_\_\_ vertikal: \_\_\_\_\_

KB: horizontal: \_\_\_\_\_ vertikal: \_\_\_\_\_

Subjektiv:  schlechter  unverändert  besser

Klinik delegiert an: \_\_\_\_\_

vidit: \_\_\_\_\_

**Abbildung 23** Die Abbildung zeigt die Vorderseite des aktuellen Kontrollblatte

Eingangslabor: Datum: \_\_\_\_\_ Status:  prä-menopausal  post-menopausal  
 PTHi: \_\_\_\_\_ CTX: \_\_\_\_\_ OC: \_\_\_\_\_ 25-OH-D3: \_\_\_\_\_ 1,25-OH2-D3: \_\_\_\_\_  
 bALP: \_\_\_\_\_ TRAP: \_\_\_\_\_ PINP: \_\_\_\_\_

Sonstige Medikamente:  
 PPI  Saure NSAR  Immunsuppression \_\_\_\_\_  Corticosteroide  
 Chemotherapeutika \_\_\_\_\_  Hormonblocker  Antihypertensiva  
 Thrombozytenaggregationshemmer  Diuretika  SD-Substitution  
 Sonstige: \_\_\_\_\_

**Lokalbefund:**

Position von: \_\_\_ bis: : \_\_\_ Stadium:  0  1  2  3  
Datum: \_\_\_\_\_ Woche: \_\_\_\_\_  
Therapietyp:  konservativ  operativ  
 LLLT  Hardlaser Pus:  0  wenig  mehr  
Schmerz: (VAS 1-10): \_\_\_\_\_  
SH-Defekt Ausdehnung (mm): mesiodistal: \_\_\_\_\_  
 transversal: \_\_\_\_\_ Sondierungstiefe: \_\_\_\_\_  
Knochendefekt radiologisch (mm):  
DVT: horizontal: \_\_\_\_\_ sagittal: \_\_\_\_\_  
 vertikal: \_\_\_\_\_  
Pan: horizontal: \_\_\_\_\_ vertikal: \_\_\_\_\_  
KB: horizontal: \_\_\_\_\_ vertikal: \_\_\_\_\_  
 Klinik delegiert an: \_\_\_\_\_  
vidit: \_\_\_\_\_

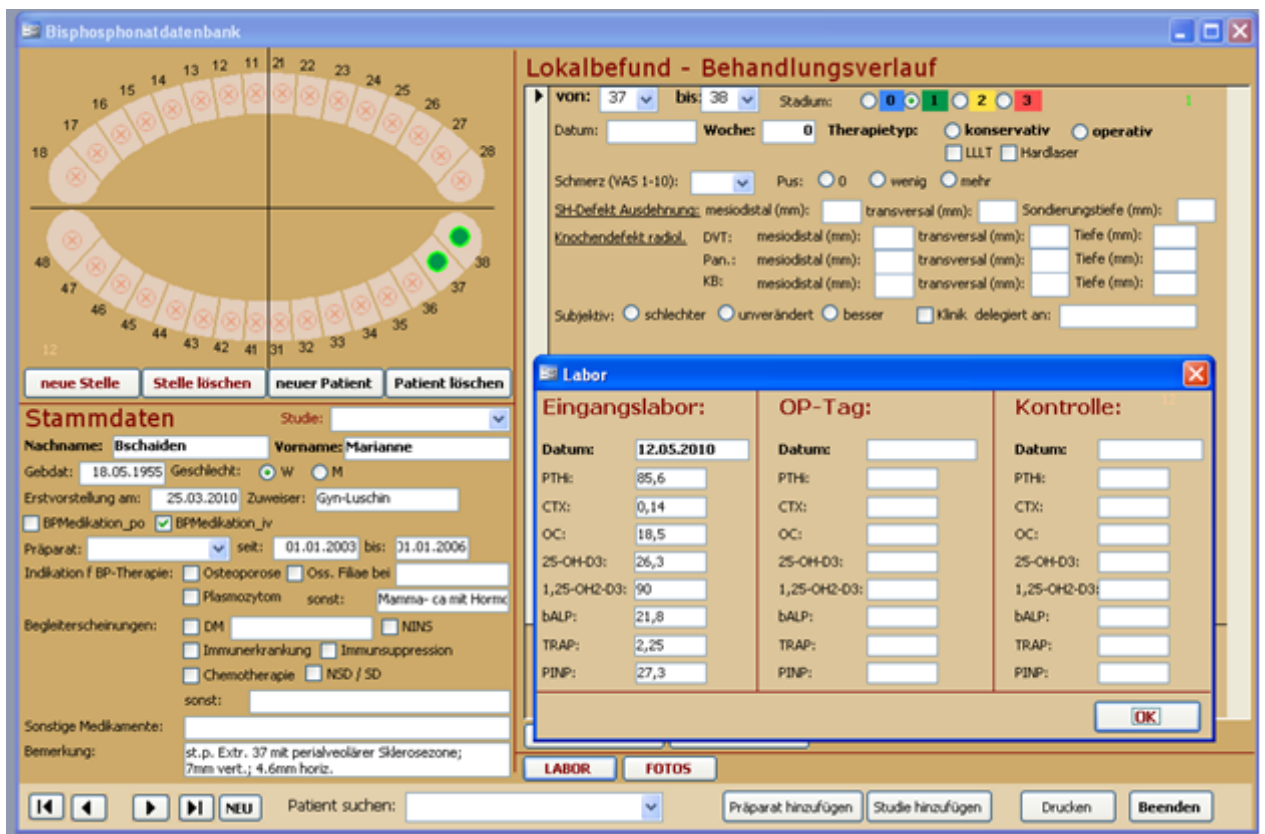
**Abbildung 24** Die Abbildung zeigt die Rückseite des aktuellen Kontrollblattes

## 6.9 Die Software-Maske

Um statistisch schnell und unproblematisch an Informationen zu kommen ist es wichtig, eine Software zur Verfügung zu haben, die dem Nutzer ein möglichst übersichtliches Bedienfeld mit kaum vorhandenen Freitextfeldern bietet. Diese Freitextfelder sind erst nach einer neuerlichen Analyse und Umcodierung statistisch auswertbar und bieten zusätzliche Fehlerquellen durch unterschiedliche Benennungsmöglichkeiten ein und desselben Gegenstandes der Erfassung.

Um die Änderungen der Bedien-Software vergleichend darzustellen werden diese hier im Einzelnen erläutert.

Die hier zu sehende Abbildung zeigt, mit welcher Software-Maske ursprünglich gearbeitet wurde:



**Abbildung 25** Die Abbildung zeigt die Softwaremaske in ihrer ursprünglichen Form

In der ursprünglichen Maske war kein Eingabefeld für den Konsultations-/Vorstellungsgrund vorhanden. Dieses Auswahlfenster wurde, wie in Abbildung 26 erkennbar, durch die in der Vergangenheit acht häufigsten Gründe in Form einer Einzelauswahl ergänzt. Zur Auswahl stehen nun: ‚BRONJ‘, ‚chirurgischer Eingriff‘, ‚präimplantologisch‘, ‚SH-Läsion‘, ‚Herdbefund‘, ‚Prothesendruckstelle‘, ‚Kontrolle‘ und ‚Beratung (z.B. Prothetik, KFO)‘.

Ebenso fehlend war die Option, bei ProthesenträgerInnen dieses auch einzutragen. Dies ist nun durch die Auswahlfelder (siehe Abb. 26): ‚OK-Prothese‘ und ‚UK-Prothese‘ möglich.

Es ist ersichtlich, dass nur die händische Eingabe eines Präparates möglich war. Dies eröffnete eine Fehlerquelle, bzw. uneinheitliche Dateneingabe, wenn beispielsweise ein Präparat sowohl peroral, als auch intravenös verabreicht werden kann und dieses Auswahlfenster zuvor nicht eingetragen wurde. Wir haben dieses Problem gelöst, in dem die Maske um ein weiteres Eingabefeld (siehe Abb. 26) ergänzt wurde, in welchem nun aus den momentan gängigsten Präparaten (Ibandronsäure (z.B. Bonviva i.v.), Ibandronsäure (z.B. Bondronat p.o.), Alendronsäure (z.B. Fosamax p.o.), Zoledronsäure (z.B. Aclasta i.v., Zometa i.v., Reclast i.v.), Residronsäure (z.B. Actonel p.o.), Pamidronsäure (z.B. Aredia i.v.) und einem häufig verschriebenen humanem monoklonalen Antikörper Denosumab (z.B. Prolia, XGeva s.c.) ausgewählt werden kann und jederzeit neue hinzugefügt werden können.

Weiters konnte keine laufende Therapie eingegeben werden, was zur Folge hatte, dass der Berechnungszeitraum nur für den Zeitpunkt bis zur Erstvorstellung errechnet werden konnte. Durch die Ergänzung dieses Buttons (siehe Abb. 26), wird nun der Berechnungszeitraum auf das jeweilige Datum der Untersuchung neu berechnet.

Die Indikationen für eine Therapie mit Bisphosphonaten waren auf ‚Osteoporose‘, ‚Oss. Filiae‘, ‚Plasmozytom‘ und eine Freitexteingabe beschränkt, wodurch die statistische Auswertung veruneinlicht und somit enorm erschwert wurde. Dieser Teil wurde um die Auswahlfenster (siehe Abb. 26) ‚MammaCA‘, ‚LungenCA‘, ‚LeberCA‘, ‚NierenCA‘, ‚ProstataCA‘ und ‚sonstige CAs‘ ergänzt.

Ein weiteres Problem waren die ‚Weiteren relevanten Diagnosen‘. Hier wurden zu den bereits vorhandenen Feldern ‚DM‘, ‚NINS‘, ‚NSD/SD‘, ‚Immunerkrankung‘ und ‚Immunsuppression‘, die Felder ‚St.p. Strahlentherapie lokal‘ und ‚Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren (z.B. Avastin)‘ ergänzt (siehe Abb. 26).

Zur Erhebung der verschiedenen bildgebenden Verfahren, die zur weiteren Abklärung durchgeführt wurden, war in der oben gezeigten Software-Maske kein Eingabefeld vorhanden. Um dies möglich zu machen, wurden die Felder ‚KB‘, ‚PAN‘, ‚CT‘, ‚DVT‘, ‚SZINTI‘ und ‚PET/CT‘ in Form einer Mehrfachauswahl hinzugefügt (siehe Abb. 26).

Ein weiteres Problem war die Erhebung möglicher Co-Medikationen. Dies war bisher nur in Form einer händischen Freitexteingabe möglich. Um dies schnell und übersichtlich umzusetzen und die Vielzahl der unterschiedlichen Handelsnamen ein und desselben Wirkstoffes zu umgehen, wurde ein zusätzliches Feld mit den häufigsten verschriebenen Wirkstoffklassen eingefügt. In diesem ist wiederum eine Mehrfachauswahl möglich und kann jederzeit durch eine Neueingabe ergänzt werden. Zur Auswahl stehen die Felder (siehe Abb. 26): ‚PPI‘, ‚saure NSAR‘, ‚Immunsuppression (mit zusätzlichem Freitext)‘, ‚Corticosteroide‘, ‚Chemotherapeutika (mit zusätzlichem Freitext)‘, ‚Hormonblocker‘, ‚Antihypertensiva‘, ‚Thrombozytenaggregationshemmer‘, ‚Diuretika‘ und ‚SD-Substitution‘.

Für die Eingabe der Laborwerte des Knochenstoffwechsels wurde hier ein Feld weggenommen. Die beiden verbliebenen Felder wurden durch zwei Zusatzauswahlfelder: ‚pre-menopausal‘ und ‚post-menopausal‘ erweitert (siehe Abb. 26).

Die Felder bei Nachkontrollen zur Verlaufsdokumentation können nun durch beliebig viele Felder ergänzt werden.

**Bisphosphonatdatenbank**

**Lokalbefund - Behandlungsverlauf**

von: 46 bis: 48 Stadium: 0 1 2 3

Datum: \_\_\_\_\_ Woche: \_\_\_\_\_

Therapietyp:  konservativ  operativ  
 LLLT  Hardlaser

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

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

Knochendefekt radiol.  
DVT: horizontal (mm): \_\_\_\_\_ saggital (mm): \_\_\_\_\_ vertikal (mm): \_\_\_\_\_  
Pan.: horizontal (mm): \_\_\_\_\_ vertikal (mm): \_\_\_\_\_  
KB: horizontal (mm): \_\_\_\_\_ vertikal (mm): \_\_\_\_\_

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

**Erstvorstellungsgrund:**  
Chirurgischer Eingriff  
SH-Läsion  
präimplantologisch  
Herdbefund  
Kontrolle  
BRONJ  
Prothesendruckstelle  
Beratung (z.B. Prothetik,KFO)

**Sonstige Medikamente:**  
 PPI  
 Saure NSAR  
 Immunsuppression  
 Corticosteroide  
 Chemotherapeutika  
 Hormonblocker  
 Thrombozytenaggregationshemmer  
 Antihypertensiva  
 Diuretika  
 SD-Substitution

**Eingangslabor:**  
Status: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
PTH: \_\_\_\_\_  
CTX: \_\_\_\_\_  
OC: \_\_\_\_\_  
25-OH-D3: \_\_\_\_\_  
1,25-OH2-D3: \_\_\_\_\_  
bALP: \_\_\_\_\_  
TRAP: \_\_\_\_\_  
PINP: \_\_\_\_\_

**Kontrolle:**  
Status: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
PTH: \_\_\_\_\_  
CTX: \_\_\_\_\_  
OC: \_\_\_\_\_  
25-OH-D3: \_\_\_\_\_  
1,25-OH2-D3: \_\_\_\_\_  
bALP: \_\_\_\_\_  
TRAP: \_\_\_\_\_  
PINP: \_\_\_\_\_

**Indikation:**  
 Mamma CA  Prostata CA  Leber CA  Lunge CA  
 Nieren CA  sonst. CA  Osteoporose  Oss. Filiae bei MammaCa  
 Plasmozytom sonst: Leber-8Lungenmetas

**Weitere relevante Diagnosen:**  
 DM  NINS  NSD / SD  
 Immunerkrankung  Chemotherapie lfd.  Immunsuppression  St.p. Strahlentherapie lokal  
 Therapie mit Angiogenese-Inhibitoren (z.B. Avastin)

sonst: CUP,chronGastritis, Reflux,  KB  PAN  CT  DVT  SZINTI  PET/CT

Bemerkung: CT,BRONJ 44,48, kein Labor!!, wünscht keine chir.Intervention

**Kontrollen:**  
1. Kontrollgrund: \_\_\_\_\_ Kontrolldatum 1: \_\_\_\_\_  
2. Kontrollgrund: \_\_\_\_\_ Kontrolldatum 2: \_\_\_\_\_

Präparat 1: Zoledronsäure (z.B. Aclasta i.v., Z) seit: 01.01.2008 bis: \_\_\_\_\_ lfd.  
Präparat 2: \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_ lfd.

neue Stelle  
Stelle löschen  
neuer Patient  
Patient löschen

neuer Termin Termin lösche  
LABOR sonst. Medikam  
Präparat hinzufügen

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

Abbildung 26 Die Abbildung zeigt die Softwaremaske in ihrer abgeänderten, jetzigen Form

## 7 Diskussion

Im Zuge dieser Arbeit wurde die Dokumentation der in der Spezialambulanz vorstellig gewordenen 246 PatientInnen standardisiert. Aus der Datenanalyse der bisher gewonnenen Daten konnten keine Aussagen über das Risiko für die Entstehung einer BRONJ gewonnen werden. Es galt auch zu untersuchen, welche Parameter für eine nachhaltige statistische Analyse zu erheben sind und wie dies im täglichen Gebrauch möglichst praktikabel umzusetzen ist.

Wichtig erschien uns daher die Fragestellung, welche anamnestischen, klinischen und labortechnischen Daten erhoben werden müssen, um die individuelle Risikoerhebung, die Prognose sowie den Behandlungsverlauf beurteilen zu können und diese Daten in weiterer Folge unkompliziert einer statistischen Auswertung unterziehen zu können.

Im Zuge der Analyse konnte keine direkte Assoziation des Alters der PatientInnen mit der Entwicklung einer BRONJ festgestellt werden, wobei unser Kollektiv mit 69,9 Jahren im Altersdurchschnitt zwar durchwegs im höheren Bereich der Alterskaskade angesiedelt war. Es zeigte sich allerdings eine eindeutige Verteilung hin zu einem höheren Anteil weiblicher Patientinnen. Da unser Kollektiv jedoch einen hohen Anteil (52/213) weiblicher Teilnehmerinnen aus einer in der Vergangenheit interdisziplinär durchgeführten Studie mit der Gynäkologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz enthielt, ist dies hinsichtlich einer Aussage über die Gesamtbevölkerung nicht repräsentativ.

Der Altersdurchschnitt unseres Gesamtkollektivs lag mit 61,9 Jahren deutlich darunter, was vor allem mit der hohen Anzahl nicht-onkologischer Indikationen, die in großem Maße dem hohen Lebensalter zugeschrieben werden, zusammenhängen dürfte. In der Vergangenheit wurde dies bereits mehrfach beschrieben (Ruggiero et al., AAOMS 2009).

Generell können PatientInnen mit Bisphosphonattherapie in zwei Risikogruppen eingeteilt werden (Kühl 2012):

Die HochrisikopatientInnen, die eine intravenöse Therapie mit hoch potenten stickstoffhaltigen BP bekommen, und NiedrigrisikopatientInnen.

HochrisikopatientInnen erhalten diese in der Regel aufgrund eines malignen Grundleidens und/oder Knochenmetastasen verschrieben und erfahren zumeist zusätzlich eine Strahlen-, Chemo- und/ oder Kortikosteroidtherapie (Boonyakaporn et al. 2008, Walter 2011, Kühl 2012).

Die positive Anamnese hinsichtlich eines Karzinoms wurde, unabhängig davon, ob bei dem Patienten eine manifeste Osteoporose diagnostiziert worden war oder nicht, generell als gesteigertes Risiko beschrieben (Ruggiero et al., AAOMS 2009). Insbesondere bei der höher wirksamen intravenösen Gabe stickstoffhaltiger BP. Die AAOMS beschreibt hier ein 2,7 - 4,2 fach erhöhtes Risiko für die Behandlung von Krebspatienten mit BP als für jene, ohne eine solche Therapie.

Eine hämato-onkologische Grunderkrankung, wie sie in unserem Kollektiv in 60,2% vorlag, scheint somit in Zusammenhang mit hohem Alter und das Immunsystem beeinträchtigenden Co-Medikationen, der Entwicklung einer BRONJ zuträglich zu sein. Dieser Aussage können wir uns demnach anschließen.

Als NiedrigrisikopatientInnen, auf welche in unserem Kollektiv lediglich 39,8% entfielen, sind jene einzustufen, die eine orale Darreichungsform der BP erfahren und diese aufgrund einer nicht kortikosteroid-induzierten Osteoporose (Schwenzer 2009, S.293, Ruggiero et al., AAOMS 2009). Auf sie entfielen in unserem Kollektiv 39,8%.

Zu bedenken ist hier, dass für die korrekte Interpretation die Gesamtanzahl (N = 200) der Verschreibungen einen zu berücksichtigenden Faktor darstellt. Die statistische Aussagekraft eines Präparates mit einer Fallzahl von „n = 2“ ist natürlich bedeutend niedriger einzustufen als die eines Präparates mit einer Fallzahl von „n = 91“.

In der Literatur wird weiters mehrfach beschrieben, dass die Erkrankungswahrscheinlichkeit mit der Dauer der Applikation steigt. Umso höher ist demnach das individuelle Risiko für das Auftreten einer BRONJ (Ruggiero et al., AAOMS 2009, Walter 2011, Kühl 2012). Unsere Studie konnte diese Zahlen allerdings nicht bestätigen. Es zeigte sich, dass der Applikationszeitraum, der im Gesamtkollektiv bei durchschnittlich 5,3 Jahren für PatientInnen mit BRONJ und 5,1 Jahren ohne BRONJ lag, keinen Einfluss auf die Entstehung einer BRONJ hat. Zu bedenken ist hier, dass für die Interpretation die Gesamtanzahl der

Verschreibungen einen zu berücksichtigenden Faktor darstellt. Ebenso, dass die in der Vergangenheit teilweise ungenau dokumentierten oder von den PatientInnen nicht bekannten Applikationszeiträume eine große Fehlerquelle für statistische Ungenauigkeiten zulassen. Eine Standardisierung der Fallzahl wäre hier mit Sicherheit ebenso dienlich gewesen, wie die exakte Eingabe der Applikationszeiträume. Dies ist allerdings aufgrund der stark differierenden Präparate und ihrer Verschreibungshäufigkeit sehr schwierig zu gestalten und sollte Teil prospektiver Studien sein.

Generell wurden in unserem Kollektiv 62% der BP intravenös verabreicht (n = 122/200). In durchschnittlich 29,5% (n = 36/122) der Fälle entwickelten PatientInnen eine BRONJ. 38% der BP wurden peroral verabreicht (n = 78/200). Hier entwickelten PatientInnen in durchschnittlich 21,8% (n = 17/78) der Fälle eine BRONJ (siehe Abb. 16, S. 36). Somit zeigte sich statistisch eine Tendenz zu einem gehäuften Auftreten einer BRONJ bei intravenöser Applikation (62%); ein Umstand, der auch von Kühl 2012 und Walter 2014 diskutiert wird. Dies war in unserem Kollektiv ebenfalls statistisch berechenbar, jedoch aufgrund der niedrigen Fallzahl von n = 53 nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher, p = 0,149).

Ob ein Unterschied in der täglichen oder wöchentlichen peroralen Gabe besteht, ist nicht hinlänglich belegt. Bei PatientInnen, die BP aufgrund eines nicht-hämato-onkologischen Grundleidens für weniger als drei Jahre bekommen haben, erscheint eine dentoalveoläre Intervention zum jetzigen Zeitpunkt nicht kontraindiziert zu sein (Ruggiero et al., AAOMS 2009, Walter 2014).

Die Hauptgründe für eine Konsultierung der Spezialambulanz waren in erster Linie die Erhebung von Herdbefunden (71/246), was sich schon allein aus der Tatsache eines Schwerpunktkrankenhauses und der hohen Zahl von Zuweisungen zur Abklärung beispielsweise vor geplanten Organtransplantationen ergibt, sowie chirurgische Interventionen (58/246), wie zum Beispiel zu extrahierende Zähne. Erst danach rangieren in der Häufigkeit die von extern überwiesenen PatientInnen mit bekannter oder suspizierter BRONJ zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit 47 von insgesamt 246 Fällen. Nur sechs unserer PatientInnen entwickelten erst im Lauf der Jahre eine Knochennekrose. Gerade die Senkung des Risikos für die

Entstehung einer BRONJ durch Prävention und Früherkennung scheint jedoch ein wesentlicher Ansatz für die Senkung der Inzidenz zu sein. Hier kommt insbesondere dem Hintanstellen von Parodontopathien, welche bei über 80% der Betroffenen gefunden wurden, besondere Bedeutung zu (Begonya Chaveli-López 2014). Zur Vermeidung derselben empfehlen sich, neben der manuellen Zahnreinigung, antimikrobielle Mundspüllösungen wie beispielsweise Chlorhexidindigluconat in 0,2%iger Konzentration (Campisi et al. 2014).

Die PatientInnen müssen daher in Bezug auf die Risiken sorgfältig aufgeklärt, instruiert und sensibilisiert werden. So sollte der Patient seinen Zahnarzt immer über eine BP-Einzel- oder Kombinationstherapie in Kenntnis setzen können. Selbes gilt für eine Umstellung auf Denosumab nach zuvor erfolgter Therapie mit BP. Wichtig für den Zahnarzt ist es, auch an bereits Jahre zurückliegende BP-Therapien zu denken. Vor Beginn einer Behandlung mit BP sollten Mundhöhle und Zähne untersucht, sowie mögliche Entzündungsprozesse erkannt und saniert werden (Wagner S.181). Dies kann das Risiko für die Entstehung einer BRONJ reduzieren, es allerdings nicht eliminieren (Ruggiero et al., AAOMS 2009). Bei multiplen Risikofaktoren sollte die Umstellung auf ein weniger potentes BP überlegt werden. Ein akutes Absetzen der BP zur positiven Beeinflussung der Wundheilung ist aus klinischen Daten nicht gesichert, und ist aufgrund ihrer jahrelangen HWZ differenziert zu beurteilen (Schwenzer ZC S.8). Während einer laufenden Therapie mit BP sollte nach Möglichkeit von großen chirurgischen Eingriffen, im Speziellen bei Knochenbeteiligung Abstand genommen werden. Die jeweilige Radikalität der Sanierung sollte unter Betrachtung aller potentiell einfließenden Risikofaktoren erfolgen (Wagner 2012, S.181). Perioperativ sollte eine Antibiose mit einem Breitbandantibiotikum stattfinden (Walter 2011). Ähnlich dem chirurgischen Vorgehen bei der Osteoradionekrose sollte nach mehrheitlicher Auffassung die Extraktionsalveole chirurgisch gedeckt werden (Schwenzer 2009, S.8). Während der Therapie ist auf eine gründliche Zahnhygiene mit unterstützenden professionellen Zahnreinigungen zu achten. Treten unter Therapie Beschwerden wie Druckstellen, Zahnlockerungen oder Ähnliches auf, sollte möglichst umgehend der Haus- oder Zahnarzt aufgesucht werden (Wagner 2012, S.181).

Untersucht wurden weiters die Prädilektionsstellen einer BRONJ und deren Schweregrade. Die AAOMS gibt sie mit 2:1 häufiger im UK als im OK an. Vorrangig an Stellen, an denen prominente Knochenpunkte nur von einer dünnen Mucosa bedeckt werden (Ruggiero et al., AAOMS). Knochenmetastasen waren in unserem Kollektiv nicht vorhanden.

Unser PatientInnenkollektiv hatte eine eindeutige Häufung von Knochennekrosen im Molarenbereich. Vorallem höhergradige Knochennekrosen mit putriden Sekretion und/oder Kieferhöhlenbeteiligung oder einer Ausbreitung über den gesamten Unterkieferkamm, Stadien 2 (49,3%) (n = 74/150) und 3 (65,4%) (n = 34/52) waren mehrheitlich im Molarenbereich (53,5%) (n = 108/202) anzutreffen. Von Marx, Cillo und Ulloa 2007 wird gar ein Prädilektionswert von 94,7% für den Bereich des zweiten unteren Molaren angegeben. Die Ursache dafür könnte auch hier die lokal erhöhte Knochenumbaurate des Kauzentrums sein. Bei unserem Kollektiv, das jedoch einer starken Vorselektion unterworfen ist, das mit einer Spezialambulanz einhergeht, welches somit – wie bereits zuvor erwähnt – nicht repräsentativ für den Bevölkerungsdurchschnitt herangezogen werden darf, zeigt sich eine eindeutige Häufung der Ausprägung höherer Stadien. Die Stadien 2 und 3 nahmen 83,2 Prozent aller betroffenen Stellen (202/243) ein.

Es zeigt sich in allen Quadranten eine klare Verteilung auf den Molarenbereich. Auf sie entfallen 53,1% (n = 129/243) aller Stellen. Die Stadien 0 (2,8%) (n = 7/243) und 1 (14,0%) (n = 34/243) nahmen mit 16,9% (n = 41/243) eine eher untergeordnete Stellung ein.

Wir untersuchten weiters die Laborergebnisse den Knochenstoffwechsel betreffend nach erfolgter Blutabnahme – auch wenn dies sehr kontrovers diskutiert (McClung et al. 2013) und der Serum-CTX-Wert als Resorptionsmarker von der American Dental Association nicht befürwortet wird (Hellstein et al. 2011). Coskun und Guzel 2013 führen beispielsweise an, dass die Unterbrechung einer BP-Gabe („drug-holiday“) unter Berufung auf die American Dental Association primär an zusätzlichen skelettalen Manifestationen wie beispielsweise Frakturen fest gemacht werden sollte und erst sekundär an der Höhe der Serum-CTX-Werte, die von Marx, Cillo und Ulloa 2007 ab einer Obergrenze von 150 pg/mL als unnötig eingestuft wurden, bemessen werden sollte.

Es wurden insgesamt 199 Blutabnahmen durchgeführt. Hierzu ist zu sagen, dass die biologische Variabilität normalerweise höher als die analytische Variabilität ist. 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. (Rugani 2012, 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. (Rugani 2012, Baim, Miller 2009).

Es zeigte sich, dass die Gabe von BP einen Einfluss auf alle untersuchten Parameter hat. Allerdings zeigte sich keine Signifikanz zwischen PatientInnen mit und ohne BRONJ. Bei sieben PatientInnen wurde im Verlauf von Therapie und Nachsorge eine zweite Blutabnahme durchgeführt (Ruggiero et al. 2004).

Zur Grundlage einer statistischen Analyse dient stets die umfassende und lückenlose Dateneingabe. Ein möglichst übersichtliches Werkzeug, in unserem Fall ein doppelseitiges Stammdatenblatt, das wenig Raum für selbstständige Eingaben lässt, vermeidet Uneinheitlichkeiten in der Erhebung und dient als Leitlinie für eine vollständige und standardisierte Analyse des Erfragten. Die Übertragung in ein Medium, das der Archivierung und in weiterer Folge statistischen Auswertung dient, in unserem Fall eine Software-Maske, der im Hintergrund eine Excel-Tabelle zugrunde liegt, ist der weitere Schritt. Um diese Übertragung so gut es geht zu vereinfachen, sollte das Layout dieser beiden Medien so ähnlich wie möglich sein, um eine schnelle und übersichtliche Eingabe zu gewährleisten. Zusätzlich werden dadurch etwaige Fehlerquellen, wie beispielsweise vergessene Daten oder im Nachhinein kaum mehr eruierbare Informationen, minimiert, da vorgegebene Wahlmöglichkeiten eine schnellere Form der Datensammlung ermöglichen als in handschriftlich verfasster Form.

Neben Daten zur Person wie Alter und Geschlecht, sind in unserem Fall das Vorstellungsdatum, der/die ZuweiserIn und der Grund der Erstkonsultation einzutragen. Weiters sollten der Grund für die Gabe von BP, also die Grunderkrankung, das Präparat selbst, ein etwaiger Wechsel und der jeweilige Zeitraum der Applikation erfragt werden. Ebenso wichtig ist es zu erfahren, ob zusätzliche endokrine Erkrankungen vorliegen, sowie ob und wie diese in der Vergangenheit behandelt wurden oder aktuell werden, da dieser Umstand ebenso Einfluss auf Prävalenz, Risiko und Therapiemodalitäten hat, wie eine stattgehabte oder laufende Radio- und/oder Chemotherapie, die nach Booykaporn et al. 2008 keinen negativen Einfluss für die Entstehung einer BRONJ hat. Einzutragende Informationen wie laufende Co-Medikationen und erhobene Blutparameter ergänzen diese ganzheitliche Anamnese. Dabei ist unter anderem darauf zu achten, ob sich der Patient vor, im, oder nach dem Stadium des Klimakteriums befindet. Sollte der Patient, die Patientin eine Prothese tragen, wodurch etwaige Druckstellen entstanden sind, ist dies ebenso zu erfassen, wie die Lokalisation/en und der Schweregrad einer Knochennekrose. Zur weiteren diagnostischen Klassifikation und Tiefenausprägung sind bildgebende Verfahren ein unerlässliches Mittel, die es im Weiteren möglich machen, diese Details in Raster einzutragen und über den Entscheid das weitere Procedere betreffend, mit einfließen sollten.

Die genannten Parameter werden bei jeder Nachuntersuchung in gegebenem Maß neuerlich erhoben, um eine lückenlose Verlaufsdokumentation zu erzielen und retrospektiv eine statistische Analyse mit hoher Aussagekraft umsetzbar zu machen.

Nur so ist eine fundierte und evidence-based durchgeführte Therapie für zukünftige PatientInnen möglich.

Einmal nicht erhobene Daten retrospektiv zu erlangen ist außerordentlich schwierig, fehleranfällig und teilweise nicht mehr möglich. Um statistisch schnell und unproblematisch an Informationen zu kommen ist es wichtig, eine Software zur Verfügung zu haben, die dem Nutzer ein möglichst übersichtliches Bedienfeld mit kaum vorhandenen Freitextfeldern bietet. Diese Freitextfelder sind erst nach einer neuerlichen Analyse und Umcodierung statistisch auswertbar und bieten

zusätzliche Fehlerquellen durch unterschiedliche Benennungsmöglichkeiten ein und desselben Gegenstandes der Erfassung.

Der Entscheid zu einem Ein- und Mehrfachauswahlfenster kann sich im Zuge sich verändernder Therapieschemata wandeln. Dies geschah in unserem Fall beispielsweise durch die Erweiterung einer möglichen Umstellung auf ein anderes Präparat. Ebenso zeigte die Erfahrung, dass bei nur sieben PatientInnen zwei Blutabnahmen durchgeführt wurden. Somit waren zuvor eingefügte Bedienfelder unnötig und als potenzielle Fehlerquellen zu entfernen.

Die beiden verbliebenen Felder wurden durch zwei Zusatzauswahlfelder: ‚pre-menopausal‘ und ‚post-menopausal‘ erweitert. Geschehen ist dies aufgrund des Umstandes, dass dies darauf hinweist, dass die Indikation für die Gabe von BPs primär zur Prävention oder dem Hintanstellen einer bereits bestehenden Osteoporose geschah. Ebenso werden Ober- und Untergrenzen den Knochenstoffwechsel betreffend von Seiten der Abteilung für Endokrinologie dementsprechend angepasst.

Den Feldern bei Nachkontrollen zur Verlaufsdokumentation können nun beliebig viele Felder ergänzt werden.

Anamneseblätter und solche zur Verlaufsdokumentation sollten dem/r UntersucherIn ein klares, übersichtliches und vorallem leicht verständliches Werkzeug für eine großflächige und zeitsparende Erhebung von Informationen bieten. Um dies umzusetzen, wurden die zu archivierenden Datenblätter mit allen Punkten der Software-Maske versehen, was insbesondere eine fortlaufende Übertragung erleichtert und Fehlerquellen minimiert.

Aufgrund der in der Vergangenheit sehr sporadisch und uneinheitlich durchgeführten Dateneingaben lassen sich bezüglich Bildgebung und deren Häufigkeiten keine klaren Aussagen treffen.

Die Mehrheit der PatientInnen hat zur primären Abklärung und Übersicht mit Sicherheit eine röntgenologische Aufnahme in Form eines Orthopantomogramms erfahren. Weiters wurden, vorallem bei der sogenannten „Herdsuche“ eine Vielzahl von Kleinbildaufnahmen zur Abklärung einer apikalen Beherdung durchgeführt.

Die radiologischen Befunde einer BRONJ sind unspezifisch und können auch bei anderen Erkrankungen wie Osteomyelitis, Osteoradionekrose, metastasierendem Karzinom 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 auf und auch die klinische Manifestation im Mund, die bei 17% der PatientInnen initial auftritt, ist mit einer schmerzlosen Schwellung im Unterkiefer ähnlich der BRONJ einhergehend (Rugani, 2012). Zur Erfassung der Ausbreitung und in weiterer Folge Stadieneinteilung sowie Entscheid über die Art und Dringlichkeit einer etwaigen Intervention wurden dreidimensionale, Computer-unterstützte bildgebende Verfahren wie beispielsweise DVT-, CT-, SZINTI-, PET/CT- oder SPECT-Untersuchungen durchgeführt.

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)

## **8 Schlussfolgerung(en)**

### **Datenerhebung und -analyse:**

Für eine lückenlose Dokumentation und die möglichst leichte Datenanalyse ist die Rekrutierung dieser Informationen über die Anamneseerhebung als Grundvoraussetzung anzusehen. Deswegen ist es essenziell hier anzusetzen.

Mit einem übersichtlichen, generalisierten Stammdatenblatt, das alle zu erhebenden Parameter differenziert und mit Feldern im Ankreuzverfahren anbietet, ist eine solche Umsetzung in der Praxis zeitsparend und bestmöglich praktikabel.

Die der Software-Maske hinterlegte Excel-Tabelle ermöglicht die Übertragung der Daten in eine statistisch auswertbare Form. Ebenso bietet sie den Vorteil der Zeitersparnis bei gleichzeitiger Minimierung von Fehlerquellen durch die Eingabe selbst und lässt die individuelle Freitexteingabe nur zur Erfassung von Fall-spezifischen Daten zu.

### **Ergebnisse der Analyse:**

Das der Analyse zugeführte PatientInnenkollektiv ist auf Grund der Zuweisung durch niedergelassene Fachärzte und eine vorangegangene klinikinterne Studie vorselektiert. Die Entstehung einer BRONJ scheint dennoch weder geschlechts- noch altersspezifisch zu sein.

Das Risiko für die Entstehung dieser Erkrankung ist bei maligner Grunderkrankung und intravenöser Applikationsform der BP erhöht.

Die Mehrheit der Betroffenen ist zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Daher sollten der Aufklärung sowohl der PatientInnen als auch der niedergelassenen KollegInnen größere Aufmerksamkeit zukommen, um eine Früherkennung möglich zu machen. Nur so ist eine stets anzustrebende Minimalinvasivität im therapeutischen Vorgehen umzusetzen.

Es sind vorallem der Molarenbereich und Stellen mit dünner Mukosa betroffen. Auch das Tragen von Prothesen muss hier als auslösender Faktor für die Entwicklung einer BRONJ über eine Prothesendruckstelle bedacht werden. Laborchemisch zeigen sich keine Signifikanzen, die mit der Ausprägung einer

BRONJ in Verbindung gebracht werden können. Der Einfluss auf den Knochenstoffwechsel an sich ist allerdings evident.

Ob der Behandlungszeitraum eine Risikosteigerung mit sich bringt, muss Gegenstand weiterer Studien sein, da in unserer Analyse aufgrund von zu ungenauer Datenlage und -erfassung im Zuge der Anamnese, momentan keine eindeutige Aussage gemacht werden kann.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Acham S, Jakse N. Perioperative Medikation bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Quintessenz Oralchirurgie 2012;63(7):917–929
2. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 9., völlig überarbeitete Auflage Elsevier Urban & Fischer Verlag 2005 München, Jena
3. Allolio B, Schulte H. Praktische Endokrinologie. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag 2010. S.343,622
4. Arce K, Assael LA, Weissman, JL, Markiewicz, MR. 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 2009, vol. 67, no. 5 Suppl, pp. 75-84
5. ASCO (Oncologist approved cancer information from the American Society of Clinical Oncology). Dental and oral health. Cancer.Net Editorial Board, 5/2014
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 23:8580, 2005
7. Baim S, Miller PD. 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 2009, vol. 24, no. 4, pp. 561-574

8. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) *Oral Dis.* 2012 September; 18(6): 621–623
9. Begonya Chaveli-López. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* Feb 2014; 6(1): e81–e90. Published online Feb 1, 2014. doi: 10.4317/jced.51337
10. Belcher R, Boyette J, Pierson T, Siegel E, Bartel TB, Aniasse E, Stack B Jr. What Is the Role of Positron Emission Tomography in Osteonecrosis of the Jaws? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* Volume 72, Issue 2, February 2014, Pages 306–310
11. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008 Sep;44(9):857-69
12. Bornstein M Dept. of Oral Surgery and Stomatology School of Dental Medicine University of Bern Switzerland. Radiological Imaging of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): Possibilities and Limitations. 10<sup>th</sup> International Congress of the International Society of Lasers in Dentistry. DENTAL IMPLANTS VS. BISPHOSPHONATES: From science to clinical application Bern November 08th, 2013
13. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 2014 Feb;10(2):257-75. doi: 10.2217/fon.13.211
14. Caso JA, Flores BE, Ngo Pombe S, López PV, Dominguez-Mompello JL, Restoy Lozano A. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw and infection with *Actinomyces*. 2012 Dec 15;139(15):676-80

15. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N, Gamwell Henriksen E, Qvist P, Alexandersen P, Bang Henriksen D. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000, vol. 26, no. 5, pp. 505-511
16. Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer, *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2005, vol. 16, no. 5, pp. 687-695
17. Conte-Neto N, Bastos AS, Spolidorio LC, Chierici Marcantonio RA, Marcantonio E Jr. Long-term treatment with alendronate increases the surgical difficulty during simple exodontias-an in vivo observation in Holtzman rats. *Head Face Med.* 2012 Jul 26,8:20
18. Coskun Benlidayi I, Guzel R. Oral Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Challenging Adverse Effect. *ISRN Rheumatology*. Volume 2013 (2013), Article ID 215034, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/215034>
19. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates [Letter]. *N Engl J Med* 353:99, 2005
20. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* 2010 Nov; 123(11):1060-4
21. Fleisch, HA. Einführung in die Bisphosphonate. Geschichte und Wirkungsmechanismen ", *Orthopäde* 2007, vol. 36, no. 2, pp. 103-109
22. Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9.völlig überarbeitete Auflage. Elsevier Urban & Fischer 2005 S.734–735

- 23.**Gellrich NC, Maier W, Kopf-Hals-Tumoren. Empfehlung zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 1.Auflage, Universitätsklinikums Freiburg 2005
- 24.**Greenwood M, Seymour RA, Meechan JG. Textbook of Human Disease in Dentistry. Wiley-Blackwell 2009. S.165-167,208,236-237,251-256
- 25.**Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B, AWMF Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF 2012
- 26.**Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al., “Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs,” The Journal of the American Dental Association, vol. 142, pp. 1243–1251, 2011.
- 27.**Herold G. Innere Medizin 2012. Dr. Gerd Herold 2012. S.756
- 28.**Hewitt, C. & Farah, C.S. 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 2007 vol. 36, no. 6, pp. 319-328
- 29.**Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, Indresano AT, Lo JC. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Sep;68(9):2232-40
- 30.**IMS HEALTH, NPA Plus™ May 2006
- 31.**Jackson GH, Morgan GJ, Davies FE, Wu P, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross FM, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Boyd KD, Osborne WL, Cook G, Child JA.

- Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results. *Br J Haematol.* 2014 Jul;166(1):109-17. doi: 10.1111/bjh.12861. Epub 2014 Mar 27.
- 32.**JADA 2006. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations American Dental Association Council on Scientific Affairs. doi: 10.14219/jada.archive.2006.0355 *The Journal of the American Dental Association* August 2006 vol. 137 no. 8 1144-1150
- 33.**Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, Radiologie. 3.völlig überarbeitete Auflage, Urban & Fischer Verlag 2006
- 34.**Khan AA et al. Canadian Consensus Practice Guidelines for Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw (CAOMS), May 22<sup>nd</sup> 2008.
- 35.**Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-91.
- 36.**Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T. Nuklearmedizin. 4., neu erstellte und erweiterte Auflage. Thieme Verlag 2008;27-31,91-93
- 37.**Kühl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - a review. *Oral Oncol.* 2012 Oct;48(10):938-47

- 38.**Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Apr;67(4):850-5
- 39.**Lee CY, Pien FD, Suzuki JB. Identification treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws. *Implant Dent.* 2011 Oct;20(5):331-6. doi: 10.1097/ID.0b013e3182310f03.
- 40.**Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie* 16. völlig überarbeitete Auflage. Thieme 2006. S.262-264
- 41.**Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie* 16. völlig überarbeitete Auflage. Thieme 2010. S.283-286
- 42.**Martin TJ, Grin V. Bisphosphonates - mechanisms of action. *Australian Prescriber.* 2000; 23:130-2
- 43.**Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronat (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115, 2003
- 44.**Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007. 65(12): p. 2397-410
- 45.**Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65:415, 2007
- 46.**McClung M, Harris ST, Miller PD, et al., "Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday," *The American Journal of Medicine*, vol. 126, no. 1, pp. 13–20, 2013

- 47.**Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Jan;7(1):34-42
- 48.**Pfammatter C, Kühl S, Filippi A, Lambrecht JT. Patienten unter Bisphosphonattherapie. Teil 1: Bisphosphonate – chemische Formel, Wirkungsmechanismus, Nebenwirkungen und Risikofaktoren. *Quintessenz Oralchirurgie* 2011;62(6):795–801
- 49.**Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005 Feb;34(2):120-3
- 50.**Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, et al. Analysis of frequency and risk factors for developing bisphosphonate associated necrosis of the jaw. *Blood.* (American Society of Hematology Annual Meeting Abstracts) 106:5057, 2005
- 51.**Rang HP, Dale MM., Ritter JM, Moore PK *Pharmacology* fifth edition. Churchill Livingstone Elsevier 2003. S.446-451
- 52.**Romann MS, Zimmer A, Reith W. Imaging in carcinoma of the upper respiratory tract. TNM classification of neoplastic lesions. *Radiologe.* 2011;51:805-15
- 53.**Rugani P. Evaluierung verschiedener Behandlungsstrategien von Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose der Kieferknochen – Erstellung eines Behandlungskonzeptes. *Dissertationsarbeit* 2012, S.33
- 54.**Rugani P, Truschneegg A, Acham S, Kirnbauer B, Jakse N. Use of Photodynamic Therapy in Treatment of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: Literature Review and Case Series. *J Anal Bioanal Tech* 2013, S1:006

- 55.**Rugani P, Acham S, Truschneegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. 2010 Dec;110(6):e1-6
- 56.**Ruggiero SL., Dodson TB., Assael LA, Landesberg R., Marx RE, 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
- 57.**Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg; 2004; 62 (5):527-534
- 58.**Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Ferronato G, Nocini PF, Bedogni A. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Apr;68(4):797-804
- 59.**Samuel D, Rebecca M, Caryns, Brian MS, PharmD. Bisphosphonate Nephrotoxicity Risks and Use in CKD Patients. US Pharm. 2010;35(5):Epub.
- 60.**Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, Onori N. Scarpa S & Tonini G. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence, Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ ESMO 2003, vol. 14, no. 10, pp. 1468-1476

- 61.**Schwenzer N, Ehrenfeld M. Zahnärztliche Chirurgie. 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag 2009. S.7-8,123,293-294
- 62.**Schwenzer N, Ehrenfeld M, Spezielle Chirurgie der Zahn- Mund- und Kieferheilkunde. Band 2. 3. aktualisierte und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag 2002. S.29
- 63.**Schwenzer N, Ehrenfeld M. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Georg Thieme Verlag 2010. S.177
- 64.**Shah JP, Johnson W, Batsakis G, Oral Cancer. Martin Dunitz Verlag 2003
- 65.**Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop T, Brinzaniuc K, Petcu EB, Miroiu I. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. Vascular Cell 2013, 5:1
- 66.**Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam F-W, Nkenke E: 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. Clin Oral Invest 2010;14:311-17
- 67.**Toussaint ND,Elder GJ, Peter G. Kerr. Bisphosphonates in Chronic Kidney Disease; Balancing Potential Benefits and Adverse Effects on Bone and Soft Tissue. CJASN January 2009 vol. 4 no. 1 221-233
- 68.**Treister NS, Friedland B, Woo S-B: Use of cone-beam computed tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;109:753-64

- 69.**Wagner H, Ficheder M. Innere Medizin für Zahnmediziner 2. überarbeitete Auflage. Thieme 2012. S.176-181
- 70.**Walter C. Diagnostik, Prävention und Therapie der Bisphosphonat-bzw. Denosumab-assoziierten Kiefernekrosen – Das „Mainzer Betreuungskonzept.“ Fortbildungsveranstaltung "Klinik trifft Praxis" der ÖGZMK Steiermark, Graz, 08.02.2014.
- 71.**Walter C. Bisphosphonat-, Denosumab- und Strahlentherapie. Jahrestagung der Arge für OCMR „Blut-Fluch und Segen“, Graz, 17.05.2014
- 72.**Walter C., et al., Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Head Face Med, 2011. 6p. 11
- 73.**Wei X, Pushalkar S, Estilo C, Wong C, Farooki A, Fornier M, Bohle G, Huryn J, Li Y, Doty S, Saxena D. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Dis. 2012 Sep;18(6):602-12
- 74.**<http://en.wikipedia.org/wiki/File:BisphosStruct.svg>  
(Datum: 14.Mai 2014 um 21:23 Uhr)