

---

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie und Plastische Operationen  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Rustemeyer)  
des Klinikums Bremen-Mitte in Bremen

---

**Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen der Kiefer**  
**Eine retrospektive Studie**  
**unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Kirsten Bremerich  
aus  
Ulm

Göttingen 2015

Die vorliegende Dissertation wurde in Bremen im Zeitraum von Januar 2012 bis September 2015 unter der Betreuung von Prof. Dr. Dr. Rustemeyer angefertigt.

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**I.      Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. R. Rustemeyer

**II.     Berichterstatterin:** Prof. Dr. Heide Siggelkow

**III.    Berichterstatter:** Prof. Dr. Stephan Sehmisch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 20. 09. 2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Allgemeines .....	1
1.2 Bisphosphonate .....	1
1.2.1 Molekulare Struktur .....	1
1.2.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik .....	3
1.2.3 Bisphosphonate in der Tumorchirurgie.....	5
1.2.4 Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie .....	8
1.2.5 Nebenwirkungen der Bisphosphonate.....	9
1.3 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen der Kiefer .....	10
1.3.1 Historie .....	10
1.3.2 Charakteristika .....	12
1.3.3 Prävalenz und Inzidenz .....	13
1.3.4 Risikofaktoren.....	14
1.3.5 Pathogenese .....	15
1.4 Lebensqualität.....	16
1.4.1 Definition der Lebensqualität .....	16
1.4.2 Lebensqualität und Bisphosphonate .....	17
1.5 Fragestellung .....	18
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1 Datenerhebung und Datenverarbeitung.....	19
2.2 Statistische Auswertung.....	23
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>24</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	24

3.2	Bisphosphonat bedingende Grunderkrankungen.....	26
3.3	Komorbiditäten.....	26
3.4	Therapieformen der malignen Grunderkrankungen .....	27
3.5	Dentalstatus vor Beginn der Bisphosphonattherapie .....	28
3.6	Bisphosphonatpräparate.....	29
3.7	Induktionszeiten.....	31
3.8	Osteonekrosen: Lokalisation und Stadium.....	34
3.9	Befundkonstellationen.....	40
3.10	Diagnostik .....	41
3.11	Erster stationärer Aufenthalt .....	44
3.12	Operatives Vorgehen .....	45
3.13	Pathohistologische und mikrobiologische Ergebnisse .....	46
3.14	Ambulante postoperative Therapie .....	48
3.15	Rezidive .....	48
3.16	OHIP-G-14.....	50
3.17	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	67
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>68</b>
4.1	Patientencharakteristika.....	68
4.1.1	Geschlecht, Alter, Grunderkrankung .....	68
4.1.2	Komorbiditäten .....	70
4.1.3	Therapie der Grunderkrankungen .....	70
4.2	Dentalstatus bei Diagnosestellung.....	71
4.3	Eingesetzte Bisphosphonate.....	73
4.4	BRONJ – Lokalisation und Stadium.....	75
4.5	Befundkonstellationen.....	76
4.6	Radiologische Ergebnisse .....	77

4.7	Pathohistologische Ergebnisse .....	78
4.8	Therapieverfahren.....	79
4.9	Rezidive .....	82
4.10	Lebensqualität und OHIP-G-14.....	83
4.11	Schlussfolgerung .....	95
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>98</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>100</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>109</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ALEN	Alendronsäure
APTT	Partielle Thromboplastinzeit
ATP	Adenosintriphosphat
BRONJ	Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
CLO	Clodronsäure
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FFP	Farnesylpyrophosphat-Synthetase
GTP	Guanosintriphosphat
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HRQOL	Health-Related Quality of Life
i. v.	intravenös
IBAN	Ibandronsäure
IPP	Isopentenylpyrophosphat
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
OHIP-G-14	Oral Health Impact Profile 14
OK	Oberkiefer
OPG	Orthopantomogramm
p. o.	per os

PAM	Pamidronsäure
RISE	Risedronsäure
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRE	Skelettal relevante Ereignisse
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UK	Unterkiefer
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
ZOL	Zoledronsäure
z. T.	zum Teil

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Bisphosphonate werden weltweit aufgrund ihrer positiven Knochengewebebilanz und des negativen *bone remodellings* bei mehr als 2,5 Millionen Patienten mit skelettalen Komplikationen maligner Erkrankungen und Osteoporose eingesetzt. Weitere Indikationen sind die akute Hyperkalzämie jeglicher Ursache, der Morbus Paget und die Osteogenesis imperfecta (Devogelaer 1996, Reszka und Rodan 2003, Tarassoff und Csermak 2003).

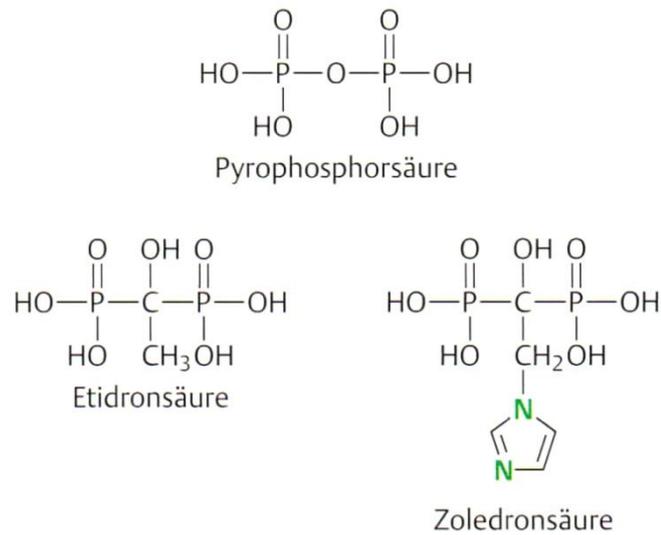
## 1.2 Bisphosphonate

### 1.2.1 Molekulare Struktur

Die chemische Struktur der Bisphosphonate ähnelt dem ubiquitär vorkommenden Pyrophosphat, einem endogenen Regulator der Knochenmineralisation (Russell und Fleisch 1970). Beide Strukturen enthalten zwei Phosphatgruppen. Im Pyrophosphat sind diese über ein Sauerstoffatom miteinander verbunden. Bisphosphonate haben im Gegensatz zu dieser P-O-P-Bindung ein Kohlenstoffatom als Bindeglied zwischen den beiden Phosphatgruppen. Diese P-C-P-Bindung ist gegenüber Hydrolyse resistent und macht die Bisphosphonate somit metabolisch stabil (Rogers et al. 2000). Weiterhin ermöglicht die P-C-P-Bindung, zweiwertige Metallionen, wie z.B.  $\text{Ca}^{2+}$ , zu binden (Rogers 2003). Diese Affinität, eine Bindung mit Kalziumionen einzugehen, ist der Grund dafür, dass die Plasmahalbwertszeit der Bisphosphonate relativ gering ist und diese somit schnell aus dem Blutkreislauf und zu den Bereichen der Knochenoberfläche gelangen, die sich im aktiven Umbau befinden - den Resorptionslakunen (Chen et al. 2002, Lin 1996).

Direkt an das C-Atom der P-C-P-Bindung lagern sich zwei Seitenketten ( $R_1$ - $R_2$ ) an. An der  $R_1$ -Kette befindet sich meistens eine Hydroxygruppe, die die Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens noch erhöht (Rogers et al. 2000). Die zweite Seitenkette bestimmt die Wirkung der Bisphosphonate auf zellulärer Ebene. Etidronat und Clodronat sind Bisphosphonate der ersten Generation und besitzen stickstofffreie  $R_2$ -Seitenketten. Die Bisphosphonate der zweiten Ge-

neration, mit Ausnahme von Tiludronat, werden auch Amino-Bisphosphonate genannt, weil sie Aminogruppen in ihren R<sub>2</sub>-Seitenketten besitzen. Sie sind bis zu 20.000 mal potenter als die Bisphosphonate der ersten Generation (Abb. 1 und Tab. 1).



**Abb. 1: Molekulare Struktur der Pyrophosphorsäure im Vergleich zu einem stickstofffreien und einem Amino-Bisphosphonat**

**Tab. 1: Überblick über die einzelnen Bisphosphonate (Bartl et al. 2006, Green et al. 1994, Rote Liste 2013)**

Präparat	Amino-BP	Potenz	Handelsname	Dosierung	Applikation	Indikation
<b>Etidronat</b>	Nein	1	Didronel®	200-400 mg/d	p.o.	Osteoporose, M. Paget
			Diphos®	200-400 mg/d	p.o.	M. Paget, heterotope Ossifikation, Hüftgelenkersatz
<b>Clodronat</b>	Nein	10	Bonefos®	1600 mg/d 1500 mg alle 3-4 Wochen	p.o. i.v.	Knochenmetastasen, maligne Hyperkalzämie
			Ostac®	1040 mg/d	p.o.	Knochenmetastasen, maligne Hyperkalzämie
<b>Tiludronat</b>	Nein	10	Skelid®	200-400 mg/d	p.o.	Osteoporose, M. Paget
<b>Pamidronat</b>	Ja	100	Aredia®	15-90 mg alle 3-4 Wochen	i.v.	Knochenmetastasen, maligne Hyperkalzämie, Multiples Myelom, M. Paget
<b>Alendronat</b>	Ja	1000	Fosamax®	70 mg wöchentlich, 10 mg/d	p.o.	Osteoporose
<b>Risedronat</b>	Ja	5000	Actonel®	5 mg/d 35 mg wöchentlich	p.o.	Osteoporose, M. Paget
<b>Ibandronat</b>	Ja	10000	Bondronat®	6 mg alle 4 Wochen	i.v.	Knochenmetastasen, maligne Hyperkalzämie
			Bonviva®	150 mg alle 3 Wochen, 3 mg alle 3 Monate	p.o. i.v.	Osteoporose
<b>Zoledronat</b>	Ja	20000	Zometa®	4 mg monatlich	i.v.	Knochenmetastasen, Maligne Hyperkalzämie, Multiples Myelom
			Aclasta®	5 mg jährlich	i.v.	Osteoporose

### 1.2.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Bisphosphonate gehen eine kovalente Bindung mit dem Hydroxylapatit des Knochens ein und werden dann osteoklastär phagozytiert. Intrazellulär haben die Bisphosphonate der ersten und der zweiten Generation aber unterschiedliche Wirkmechanismen. Nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate bilden innerhalb

der Osteoklasten zytotoxisches ATP. Dies führt zur Hemmung intrazellulärer metabolischer Enzyme, welches mit einem nachteiligen Effekt auf die Zellfunktion verbunden ist und zusätzlich zur Einleitung der Apoptose der Osteoklasten führt (Flanagan und Chambers 1989, Hiroi-Furuya et al. 1999, Hughes et al. 1995, Schenk et al. 1973, Selander et al. 1994, Selander et al. 1996).

Aminobisphosphonate dagegen haben einen komplexeren Wirkmechanismus. Sie interagieren mit dem Mevalonsäurestoffwechsel, indem sie sich an das Schlüsselenzym Farnesylpyrophosphat-Synthetase (FFP) binden und dieses hemmen (van Beek et al. 1999, Bergstrom et al. 2000). Dies hat zur Folge, dass zu wenige Signalproteine prenyliert werden, u.a. die GTP-bindenden Proteine Ras und Ro. Diese sind u.a. für den Aufbau des Zytoskeletts der Zellen notwendig (Dunford et al. 2001, Luckman et al. 1998). Dadurch kommt es zu einer veränderten Zellaktivität, Funktionseinschränkung und schließlich zur Apoptose der Osteoklasten. Darüber hinaus induziert die Hemmung der FFP eine Anhäufung des Zwischenproduktes Isopentenylpyrophosphat (IPP). IPP wird dann weiter in ein proapoptotisches ATP-Analogon metabolisiert, welches wiederum in seiner aktiven Form ebenfalls zur Apoptose der Osteoklasten führt (Mönkkönen et al. 2006, Rääkkönen et al. 2009).

Oral verabreichte Bisphosphonate werden aufgrund ihrer Polarität und negativen Ladung schlecht im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Ihre Bioverfügbarkeit beträgt je nach Substanz und interindividueller Variabilität 0,5 - 10 % (Lin 1996). Die Resorption wird zusätzlich durch Aufnahme kalziumhaltiger Lebensmittel um bis zu 90 % reduziert, da es hierbei zur Bildung von teilweise unlöslichen Chelaten kommt (Bartl et al. 2006, Lin 1996). Aus diesem Grund und zur Vermeidung einer Ösophagitis wird empfohlen, Bisphosphonate im nüchternen Zustand mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück mit reichlich Wasser bei aufrechtem Oberkörper einzunehmen (Mutschler et al. 2013, Scriba 2000).

Im Blut sind die Bisphosphonate an Albumin gebunden. Je nach Polarität und Lipophilie der unterschiedlichen Seitenketten der einzelnen Bisphosphonate fällt die Plasmaproteinbindung stärker oder schwächer aus. Je ausgeprägter die Bindung an Albumin ausfällt, umso höher ist auch die Plasmahalbwertszeit. So

besitzt Zoledronsäure mit 22 % die schwächste, Ibandronsäure mit 87 % die ausgeprägteste Plasmaproteinbindung. Die Plasmahalbwertszeit ist somit für Zoledronsäure mit 1 - 2 h um einiges kürzer als für Ibandronsäure, deren Halbwertszeit zwischen 10 - 16 h liegt. 20 - 50 % der im Plasma befindlichen Bisphosphonate lagern sich in den Knochen ein. Ungefähr 1 % wird über die Galle ausgeschieden. Die verbleibende Menge wird unverändert renal eliminiert (Bartl et al. 2006).

Durch die hohe Affinität der Bisphosphonate zum Hydroxylapatit des Knochens resultiert eine hohe Selektivität und Konzentration am Wirkort (Bartl et al. 2006, Scriba 2000). Jedoch binden die einzelnen Bisphosphonate nicht einheitlich an den Knochen. Alle Substanzen bevorzugen zwar Knochen mit einer hohen Umbaurate. Allerdings wird beispielsweise Alendronat hauptsächlich in Knochenabschnitten resorbiert, an denen Osteoklasten aktiv den Knochen resorbieren. Etidronat dagegen lagert sich gleichmäßiger im Knochen ab, sowohl an osteoklastär als auch an osteoblastär belegten Regionen, also auch an Orten der Knochenneubildung (Lin 1996). Am Knochen angelagert, beträgt die Halbwertszeit der Bisphosphonate ein Vielfaches im Vergleich zur Halbwertszeit im Blut. An der Knochenoberfläche beträgt sie 150 - 200 h, innerhalb des Knochengewebes sogar Jahre (Bartl et al. 2008). Dies begründet sich dadurch, dass nach Aufnahme in den Knochen die Bisphosphonate erst bei Knochenerneuerung und Umbau wieder freigesetzt werden (Lin 1996). Ungeklärt ist jedoch noch, ob die hierbei erneut freigesetzten Bisphosphonate pharmakologisch wieder wirksam werden (Bartl et al. 2008).

### 1.2.3 Bisphosphonate in der Tumorchirurgie

Knochenmetastasen sind eine häufig vorkommende Folge von Karzinomen. Neben dem primären Knochentumor, dem Plasmozytom, metastasieren am häufigsten das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom in den Knochen mit einer Inzidenz von 65 - 75 %, gefolgt vom Schilddrüsen- und vom Lungenkarzinom (Coleman 1997). Knochenmetastasen können häufig lange unbemerkt bleiben. Kommt es jedoch zu skelettalen Komplikationen aufgrund des vermehrten Knochenumsatzes und -abbaus, können skelettal relevante

Ereignisse (SRE) entstehen (Matza et al. 2014). Unter SRE fallen Schmerzen, Hyperkalzämien, pathologische Frakturen und/oder Kompressionen von Nervenwurzeln oder des Rückenmarks (Coleman 1997). Aktuellere Studien zählen zu den skelettal relevanten Ereignissen auch die notwendige Therapie einer Bestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffes (Brown et al. 2010, Lipton et al. 2012). Die SRE sind bedeutende Faktoren für eine schlechtere Prognose der malignen Erkrankung, häufige Hospitalisierungen, einer Minderung der Lebensqualität sowie vermehrte Beanspruchungen medizinischer Ressourcen (Barlev et al. 2010, Costa et al. 2008, Delea et al. 2004, Lage et al. 2008, Norgaard et al. 2010).

Zahlreiche Studien befassen sich mit skelettal relevanten Ereignissen bei Knochenmetastasen solider Tumoren oder beim Multiplen Myelom sowie deren Beeinflussung durch die Gabe von Bisphosphonaten.

So untersuchten Solomayer et al. in einer retrospektiven Studie 648 Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Hiervon bildeten 460 Patientinnen Knochenmetastasen aus. Das häufigste skelettal relevante Ereignis war in 80 % der Fälle durch die Metastasen verursachten Knochenschmerzen, gefolgt von pathologischen Frakturen mit 25 %. Weiterhin traten Hyperkalzämien (9 %), Kompressionen des Spinalkanals (8 %) und Myelopathien (7 %) auf (Solomayer et al. 2000). Eine weitere Studie analysierte ein Patientenkollektiv mit Multiplen Myelomen sowie metastasierenden Mamma- oder Prostatakarzinomen unter dem Aspekt der Hospitalisierung aufgrund von skelettal relevanten Ereignissen. Pathologische Frakturen wurden in 68,9 - 79,4 % der Fälle diagnostiziert. Kompressionen des Spinalkanals fand man dagegen nur bei 6,1 - 8,9 % der Patienten. Eine alleinige operative Behandlung dieser Ereignisse wurde bei 14,5 - 22,5 % durchgeführt (Barlev et al. 2010).

In einer randomisierten Studie wurden 228 Frauen mit Knochenmetastasen aufgrund eines Mammakarzinoms mit Zoledronsäure behandelt. Hierbei kam es zu einer signifikanten Reduktion der jährlichen Rate der skelettal relevanten Ereignisse (SRE) um 41 % (Kohno et al. 2005). Rosen et al. 2004 untersuchten 773 Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund eines Lungenkarzinoms und anderer solider Tumoren (ausgeschlossen waren Mamma- und Prostatakarzinome). Die Gruppe erhielt alle 3 Wochen 4 mg Zoledronsäure. Hierbei kam

es im Vergleich zu der Placebogruppe zu einer Reduktion der SRE um 9 %.

In einer über 2 Jahre laufenden randomisierten Doppelblindstudie von Saad et al. 2004 wurden Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen mit Zoledronsäure behandelt. Hierdurch kam es zu einer signifikanten Reduzierung des Auftretens von SREs um 36 % sowie zu einem zeitlich verzögerten Erstauftreten im Median um 6 Monate. Im Vergleich zum Placebo traten Knochenschmerzen unter Zoledronsäure seltener auf.

Eine Hyperkalzämie tritt bei 5 - 10 % aller Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom auf. Am häufigsten sind jedoch Patienten mit Mammakarzinom, Multiplem Myelom und Plattenepithelkarzinomen der Lunge betroffen (Coleman 1997). Durch Ausschüttung von Prostaglandinen und Zytokinen durch die Tumorzellen werden die Osteoklasten angeregt. Es kommt zu einer verstärkten Knochenresorption, die zu einer erhöhten Kalziumfreisetzung ins Blut führt (Body 2004). Die hieraus resultierende Hyperkalzämie führt zur Polyurie, Übelkeit, Erbrechen, Exsikkose, neurologischen und psychiatrischen Symptomen (Loftus et al. 2012). Eine gepoolte Analyse von zwei randomisierten Studien zeigte, dass bei der Gabe von 4 mg Zoledronsäure in 88,4 % der Fälle und 86,7 % der Fälle nach Gabe von 8 mg Zoledronsäure nach 10 Tagen wieder ein normalwertiges Kalzium besteht. Eine Gabe von 90 mg Pamidronsäure führte dagegen nur in 69,7 % der Fälle zu einer Normalisierung (Major et al. 2001). Eine weitere Studie zeigte, dass eine einmalige Gabe von Ibandronat mit 2 mg oder 4 mg den Kalziumspiegel am 4. Tag um 76,5 % senkt (Pecherstorfer et al. 2003).

Daten mehrerer Studien belegen, dass Bisphosphonate, besonders stickstoffhaltige, eine direkte antineoplastische Wirkung besitzen (Clézardin 2002, Green 2004, Neville-Webbe et al. 2010). Dieser Effekt umfasst die Induktion der Apoptose in den Tumorzellen. Zudem werden durch die Bisphosphonate wesentliche Schritte der Metastasenentstehung gehemmt. Hierzu gehören die Hemmung der Invasions-, Adhäsions- und Migrationsfähigkeit der Tumorzellen durch Blockierung von Adhäsionsmolekülen, Hemmung von Proteinasen, Wachstumsfaktoren und Prostaglandinen (Bartl et al. 2008, Green 2004). Darüber hinaus besteht ein

modulierender Effekt auf das Immunsystem (Green 2004, Neville-Webbe et al. 2010). So zeigten Sato et al. 2005, dass das derzeit stärkste Bisphosphonat der 3. Generation, die Zoledronsäure, die Proliferation von  $\gamma\delta$ T-Zellen stimuliert, welche Tumorzellen eliminieren können.

In mehreren experimentellen Studien wurde außerdem ein synergistischer Effekt von Bisphosphonaten und Chemotherapeutika entdeckt (Jagdev et al. 2001, Ullén et al. 2005, Vogt et al. 2004).

#### 1.2.4 Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie

Die Osteoporose ist eine chronische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenmasse, eine gestörte Mikroarchitektur des Knochens und einem erhöhten Frakturrisiko charakterisiert ist (Hampson und Fogelman 2012). Nach der Definition der WHO liegt der T-Wert der Knochendichtemessung bei einer Osteoporose bei  $< 2,5$ . Die Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55 Jahren liegt bei 7 % und steigt mit zunehmendem Alter an. So liegt sie im Alter von 80 Jahren bei 19 % (AWMF Leitlinien 2009). 90 % der Oberschenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen sowie 70 % aller distalen Radiusfrakturen sind bei postmenopausalen Frauen auf eine Osteoporose zurückzuführen (Bartl 2007). Leitliniengerechte Therapien könnten die Frakturrate um 50 % verringern (Bartl et al. 2008). Jedoch werden heute nur 10 % der Patienten mit einer manifesten Osteoporose leitliniengerecht behandelt (Bartl 2007).

Bisphosphonate sind momentan ein anerkannter Bestandteil in der Osteoporosetherapie (Bartl 2007, Kanis et al. 2013). Langzeitstudien belegen eine Effektivität der antiresorptiven Wirkung von über 10 Jahren (Bart et al. 2008). Black et al. 2007 zeigten in ihrer Studie, dass das Risiko von Wirbelkörperfrakturen bei Osteoporosepatienten mit einer Zoledronsäuretherapie im Vergleich zur Placebogruppe um 70 % innerhalb eines Zeitraums von 3 Jahren reduziert wurde. Hierbei erhielten die Patienten nur eine jährliche Zoledronsäureinfusion von 5 mg. Außerdem traten Hüftfrakturen um 41 % seltener auf. Weitere Studien belegten die Senkung der Mortalitätsrate um bis zu 28 % nach aufgetretener hüftnaher Fraktur bei oraler oder intravenöser Bisphosphonat-

therapie über einen Zeitraum von 3 Jahren (Beaupre et al. 2011, Lyles et al. 2007).

#### 1.2.5 Nebenwirkungen der Bisphosphonate

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während einer Bisphosphonattherapie auftreten können, sind neben der Osteonekrose der Kiefer die „Akute-Phase-Reaktion“, gastrointestinale Beschwerden und nephrotoxische Komplikationen. Seltener treten Reaktionen an der Haut, am Auge oder zentralnervös auf.

Während oder nach der ersten Verabreichung von Bisphosphonaten kann es zu grippeartigen Symptomen - einer „Akute-Phase-Reaktion“ - kommen. Diese Beschwerden äußern sich durch subfebrile Temperaturen, Leukozytose, Abgeschlagenheit, Muskel- und Knochenschmerzen. Es besteht ein gutes Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika. Jedoch wird diese Form der Nebenwirkungen von den Patienten als sehr belastend angesehen, was zu einem Abbruch der Therapie führen kann (Diel et al. 2007). Ursächlich ist ein vorübergehender Anstieg von pyrogenen Zytokinen (Thiébaud et al. 1997).

Bei der oralen Einnahme von Bisphosphonaten kann es außerdem zu gastrointestinalen Beschwerden wie Schleimhautentzündungen, Ulcera, Blähungen und Durchfällen kommen (De Groen et al. 1996, Marshall 2002, Watts et al. 1999). Vom Oesophagus bis hin zum Colon können alle Darmabschnitte betroffen sein. Besonders bei bestehender Refluxkrankheit besteht das Risiko, dass bei horizontaler Lage das Bisphosphonat wieder in die Speiseröhre gelangt und dadurch zu Verätzungen führt. Daher besteht die aktuelle Empfehlung darin, Bisphosphonate nicht zur Nacht sondern am Morgen einzunehmen. Da die Resorption jedoch durch kalziumhaltige Lebensmittel vermindert wird, sollte die Einnahme mindestens eine halbe Stunde vor dem Frühstück mit reichlich Wasser erfolgen (Mutschler et al. 2013). Ein weiteres Problem der oralen Einnahme von Bisphosphonaten stellt die Compliance der Patienten dar. Nach einer Studie von Göl et al. 2005 liegt die mediane Compliance bei Patienten, die Knochenmetastasen mit einem oralen Bisphosphonat behandeln, bei 92 Tagen. Nach 6 Monaten sind es nur noch 26 % der Patienten. (Göl et al. 2005).

Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung der Bisphosphonate ist die renale Toxizität. Sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Einnahme werden 30 - 60 % der Bisphosphonate an den Knochen angelagert. Die restlichen 40 - 70 % werden unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden. Tierexperimentelle Studien sowie klinische Beobachtungen konnten zeigen, dass alle Bisphosphonate zu einer Nekrose der Nierentubuli führen können (Adami und Zamberlan 1996, Markowitz et al. 2001, Polsker und Goa 1994). Ding et al. 2012 untersuchten in ihrer retrospektiven Studie Patientinnen mit einem Mammakarzinom und vorliegenden Knochenmetastasen unter Bisphosphonattherapie. Es konnte eine Inzidenz für eine renale Toxizität 1. - 2. Grades von 3,9 % und 3. Grades von 0,6 % ermittelt werden.

Die akute Toxizität wird durch die Reduktion der Dosis und der Infusionsgeschwindigkeit verringert. Verlängert man die Intervalle der Infusionen, wird die chronische Toxizität gemindert. Interessanterweise gibt es noch keine Hinweise auf renale Komplikationen bei therapeutischer Dosierung von oralen Bisphosphonaten. (Diel et al. 2007)

### 1.3 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen der Kiefer

#### 1.3.1 Historie

Obwohl Bisphosphonate seit Jahrzehnten in der Medizin eingesetzt werden, beschrieb erstmals im Jahr 2003 Marx eine neuartige Form der Kiefernekrose, die bei Patienten unter langjähriger intravenöser Bisphosphonatgabe auftrat. Klinisch imponierte intraoral freiliegender, avitaler Knochen der Maxilla und/oder der Mandibula, wobei die Mandibula (80,5 %) häufiger betroffen war. Allen Patienten war gemeinsam, dass sie eine monatliche Gabe von Zoledronsäure oder Pamidronsäure aufgrund eines Plasmozytoms oder eines ossär metastasierten Mammakarzinoms erhalten hatten (Marx 2003).

Ein Jahr später publizierten Ruggiero et al. eine Studie über 63 Patienten mit den gleichen klinischen Symptomen nach chronischer Bisphosphonattherapie. Dieses Patientenkollektiv beinhaltete erstmals zusätzlich zu den 57 Patienten mit einer intravenösen Bisphosphonattherapie auch 6 Patienten, die aufgrund

einer Osteoporose ein orales Präparat verabreicht bekommen hatten, wodurch es ebenfalls zum Auftreten einer Nekrose im Kiefer gekommen war. Die Patienten mit einer malignen Erkrankung hatten entweder Zoledronsäure oder Pamidronsäure erhalten. Die 6 an Osteoporose erkrankten Patienten hatten Alendronsäure oder Risedronsäure eingenommen. Ein weiterer Osteoporosepatient erhielt Zoledronsäure als intravenöse Medikation (Ruggiero et al. 2004).

Ein ähnliches Krankheitsbild wurde bereits im 19. Jahrhundert und in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts bei Patienten, die in Zündholzfabriken gearbeitet hatten, beschrieben. 1827 wurde das Zündholz mit dem weißlichen Phosphorkopf von John Walker erfunden und daraufhin in unzähligen Zündholzfabriken hergestellt. Die Arbeiter in diesen Fabriken, meist junge Frauen und Mädchen, waren täglich über Stunden den Phosphordämpfen ausgesetzt. Es kam bei den Arbeitern zu ausgedehnten Entzündungen der Kiefer mit Schmerzen, Schwellungen und Abszessbildungen. Die Mortalität war mit 20 - 50 % sehr hoch und die Betroffenen waren oft entstellt (Miles 1972). Die damalige pathophysiologische Vorstellung sah jedoch diese Erkrankung als Folge eines ausschweifenden Lebenswandels an. Die Betroffenen wurden verachtet und nicht als Opfer ihres Berufes angesehen (Regal und Nanut 2006). Die unzureichend behandelten Schmerzen und die Entstellungen des Gesichts führten viele Menschen damals in den Selbstmord. Zwischen 1839 und 1845 berichtete F. Lorinser, ein in Wien praktizierender Arzt, von 9 Fällen mit Kiefernekrosen, die allesamt in Fabriken arbeiteten, in denen Zündhölzer hergestellt wurden (Stockmann 1899). Ein Jahr später wurde dann der gelbe und weiße Phosphor als kritisches Agens für die Kiefernekrosen erkannt. In den darauffolgenden Jahren stieg die Inzidenz der *phossy jaw* stark an. Zwischen 1896 - 1906 gab es alleine in Österreich 400 Neuerkrankungen (Müller et al. 2007). 1906 wurde durch die Berner Konvention gesetzlich der gelbe Phosphor für die Herstellung von Zündhölzern verboten und somit die Berufserkrankung der Phosphor-induzierten Kiefernekrose weitgehend ausgelöscht (Abu-Id et al. 2006).

### 1.3.2 Charakteristika

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose wird im angloamerikanischen Raum auch als „Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw“ bezeichnet und international üblicherweise mit „BRONJ“ abgekürzt. Das Leitsymptom der BRONJ ist der intraoral freiliegende und avitale Knochen. Weitere mögliche Symptome sind die Sequesterbildung, Schmerzen, Schwellungen, Foeter ex ore, Exsudation, Zahnlockerungen, Ausbildung von Fisteln und Sensibilitätsstörungen (Marx et al. 2005, Otto et al. 2009, Ruggiero et al. 2004, Ruggiero et al. 2009). Klinisch ähnelt diese Nekroseform der einer Osteoradionekrose (Ruggiero et al. 2004).

Ein weiterer Aspekt betrifft die Lokalisation der BRONJ. Diese traten bis heute ausschließlich im Bereich der Maxilla und der Mandibula auf. In anderen knöchernen Regionen konnten bislang keine BRONJ entdeckt werden. Dabei ist die Mandibula mit einem Verhältnis von 2 : 1 häufiger betroffen als die Maxilla (Abu-Id et al. 2008, Ruggiero et al. 2004). Je nach Studie kam es bei 52 - 86 % der Patienten nach einer Zahnextraktion oder einem chirurgischem Eingriff zum Auftreten einer Nekrose (Abu-Id et al. 2006, Ruggiero et al. 2009, Woo et al. 2006). Spezifische radiologische Initialsymptome sind in der heutigen Bildgebung noch nicht erkennbar. Trotzdem sind die Magnetresonanztomographie, die Computertomographie und die Panoramaschichtaufnahme hilfreiche diagnostische Mittel. Eine Publikation von Stockmann et al. zeigte, dass die Panoramaschichtaufnahme 54,1 % der Läsionen der Kiefer erkennt. Die Magnetresonanztomographie identifiziert 92 % der Osteonekrosezeichen und die Computertomographie 96 %. Jedoch korreliert eine bessere Erkennbarkeit in der Bildgebung nicht mit der Ausprägung des Stadiums (Stockmann et al. 2010).

Nach Zahnextraktionen kommt es aufgrund der positiven Knochenbilanz und des verminderten *bone remodelling* zur sogenannten persistierenden Alveole (Abb. 11+12). Sie ist ein typisches Zeichen für die BRONJ, jedoch auch für die Osteoradionekrose (Groetz und Al-Nawas 2006) und ist somit nur ein Leitfaden für die Diagnosestellung. Weiterhin ermöglicht die Bildgebung, vermehrte Sklerosierungen, Osteolysen, Sequester und ggf. pathologische Frakturen zu entdecken. Diese Anzeichen sind alle typisch für eine BRONJ, jedoch nicht

spezifisch. Daher ist es wichtig, Anamnese, klinischen Befund und die radiologische Diagnostik immer gemeinsam zu bewerten (Ruggiero et al. 2006).

### 1.3.3 Prävalenz und Inzidenz

Wie die nachfolgenden Ausführungen zeigen, befassten sich bisher zahlreiche Studien mit der Einschätzung von Prävalenz und Inzidenz der BRONJ. Da es sich hierbei meist um retrospektive Studien handelte und keine einheitlichen Kriterien für die Diagnose der BRONJ verwendet wurden, variieren die Werte zum Teil erheblich.

Zudem wurde oft nicht unterschieden, ob es sich bei der Bisphosphonattherapie um eine intravenöse Anwendung aufgrund einer malignen Grunderkrankung oder um eine orale Gabe bei Osteoporosepatienten handelte. Weiterhin wurden Patienten, die aufgrund einer Osteoporose intravenöse Bisphosphonate erhielten und im Verlauf eine Nekrose im Kieferbereich entwickelten, bisher kaum wissenschaftlich erfasst.

Die Prävalenz der BRONJ bei Patienten, die entweder intravenös oder oral mit stickstoffhaltigen Bisphosphonaten behandelt wurden, liegt bei 1,5 - 9 % (Badros et al. 2006, Bamias et al. 2005, Carlson und Basile 2009, Dimopoulos et al. 2006, Durie et al. 2005, Hoff et al., 2008, Ibrahim et al. 2008). Andere Studien legten den Schwerpunkt auf die rein intravenöse Bisphosphonattherapie. Hierbei wurden Prävalenzen zwischen 2,8 - 18 % für eine Osteonekrose der Kiefer erhoben (Badros et al. 2008, Bamias et al. 2005, Boonyapakorn 2008, Varun et al. 2012, Walter 2008). Eine Studie von Lo et al. 2010 zeigte eine Prävalenz von 0,1 % nach oraler Bisphosphonateinnahme.

Ein weiteres Unterscheidungskriterium sind die Prävalenzen, bezogen auf die einzelnen malignen Grunderkrankungen. Die geschätzten Prävalenzen bei Myelompatienten variieren stark. Je nach Studie gibt es eine Spanne von 1,5 - 9,9 % (Bamias et al. 2005, Dimopoulos et al. 2006, Kut et al. 2004). Auch die Prävalenzen für eine BRONJ bei Patienten mit Prostata-Karzinom zeigen starke Differenzen. So wurde von Walter et al. 2008 eine Prävalenz von 18,6 % ermittelt. Bamias et al. 2005 sahen dagegen nur eine Prävalenz von 6,5 %. Bei

Patienten mit einem Mammakarzinom errechneten Walter et al. 2009 eine Prävalenz von 5,3 %. Eine Studie von Varun et al. 2012 sah dagegen nur eine Prävalenz von 2,8 %.

Starke Diskrepanzen bestehen auch bei der Berechnung der Inzidenzen. Basierend auf verschiedenen Studien beträgt die kumulative Inzidenz durch intravenös verabreichte Bisphosphonate 0,6 - 12 % (Bamias et al. 2005, Cafo et al. 2005, Dimopoulos et al. 2005, Dimopoulos et al. 2006, Ding et al. 2012, Durie et al. 2005, Hoff et al. 2006, Melea et al. 2014, Pozzi et al. 2005, Rathbone et al. 2013, Tosi et al. 2005, Zavras et al. 2006). Eine australische Studie untersuchte Patienten mit einer wöchentlichen oralen Einnahme von Alendronat. Hierbei trat eine Inzidenz von 0,01 - 0,04 % für eine Nekrose auf. Wurde zusätzlich noch eine Zahnsanierung durchgeführt, stieg die Inzidenz auf 0,09 - 0,34 % an (Mavrokokki et al. 2007).

Nach Bamias et al. 2005 beträgt die Inzidenz einer Kiefernekrose nach 12 - monatiger intravenöser Behandlungsdauer 1,5 %. Nach einer 4-jährigen Therapie stieg die Inzidenz auf 7,7 % an. Auch beschreibt diese Studie, dass ein signifikant höheres Risiko besteht, eine Nekrose durch Zoledronsäure zu bekommen, als im Vergleich zu einer alleinigen Pamidronsäuretherapie oder der Einnahme von Pamidronsäure als zweites Präparat. Dies wird auch in der Studie von Durie et al. 2005 bestärkt. Die Verwendung von Zoledronsäure wies in diesen Studien eine Inzidenz von 10 % auf, im Vergleich zu Pamidronsäure mit einer Inzidenz von 4 %.

#### 1.3.4 Risikofaktoren

Zu den wichtigsten prädisponierenden Faktoren, eine BRONJ zu entwickeln, gehören vorangegangene intraorale Traumen, Infektionen, schlechte Mundhygiene sowie dental-chirurgische Eingriffe. Hierzu zählen u.a. Zahnextraktionen, Osteotomien und die Insertion von Implantaten. Patienten mit dentoalveolären Operationen während einer Bisphosphonattherapie haben ein siebenfach erhöhtes Risiko, eine Osteonekrose der Kiefer zu bekommen (Badros et al. 2006). Weitere Risikofaktoren stellen die Dauer der Bisphosphonattherapie und die Art des Präparates dar. Eine Studie von Bamias

et al. zeigte einen medianen Wert von 15 Infusionen bis zum Auftreten einer Nekrose bei einer medianen Therapiezeit von 20 Monaten (Bamias et al. 2005). Eine kürzere Induktionszeit (Zeitraum ab der ersten Applikation eines Bisphosphonates bis zur Entstehung einer Kiefernekrose) von 9,4 bis 14,3 Monaten wurde dagegen in einer Studie von Marx et al. 2005 eruiert. Die Bisphosphonate, die am häufigsten mit einer Kiefernekrose assoziiert sind, sind die Amino-Bisphosphonate Zoledronsäure und Pamidronsäure. Das Risiko, eine Osteonekrose auszubilden, ist bei der Einnahme von Zoledronsäure um ein 9,5 Faches höher als bei alleiniger Pamidronsäureinfusion. Folgt die Zoledronsäuretherapie einer Pamidronsäureeinnahme, ist das Risiko zur Ausbildung einer Nekrose 4,5 fach erhöht (Zervas et al. 2006).

### 1.3.5 Pathogenese

Die Pathogenese der BRONJ ist bislang weitgehend ungeklärt (Allen und Burr 2009). Es existieren jedoch einige Theorien.

Der Kieferknochen ist ein hoch beanspruchter Knochen, der unter ständiger Belastung steht. Dies führt zu der fortlaufenden Entstehung kleiner Mikrotraumen. Durch das ständige Wirken von Osteoklasten und Osteoblasten wird der Knochen wieder regeneriert. Durch Traumen oder zahnärztliche Eingriffe entstehen oft größere Läsionen, die ebenfalls durch diese Zellarten behoben werden. Besteht nun - tumorbedingt aufgrund von osteolytischen Metastasen und in geringerer Form bei metabolischen Osteopathien - eine höhere Knochenresorption, entsteht ein Ungleichgewicht zwischen der Abbaurate der Osteoklasten und des Knochenaufbaus durch die Osteoblasten (Eriksen 1986, Riggs und Parfitt 2005). Dieses Missverhältnis ist der Hauptangriffspunkt der Bisphosphonate. Sie wirken hemmend auf die Osteoklasten und vermindern hierdurch die Knochenresorption. Jedoch gibt es auch einen selektiv negativen Effekt auf die Osteoblasten, wodurch die reparative Wirkung auf den Knochen ebenfalls vermindert wird. Inwieweit Bisphosphonate Einfluss auf die Osteozyten haben, ist noch unbekannt (Pabst et al. 2009).

Chavassieux et al. 1997 untersuchten histomorphometrisch Beckenkamm-biopsien von Patienten unter oraler Gabe von Bisphosphonaten. Hierbei zeigte

sich, dass sich die Aktivität der zellulären Umbaueinheiten nach einer Einnahme von Bisphosphonaten über 2 Jahren um 88 % reduzierte. Wurde die Therapie ein weiteres Jahr fortgesetzt, so kam es zu einer Reduktion der zellulären Einheiten um 93 %. Interessanterweise veränderte sich die Anzahl der Osteoklasten in dieser Studie nicht, es kam lediglich zu morphologischen Veränderungen der Zellen. Diese Mechanismen könnten zur Anhäufung von Mikrofrakturen führen. Ob dies jedoch eine Entstehungsursache für Kiefernekrosen darstellt, ist noch unklar.

Eine weitere mögliche Ursache für die Nekrosen könnte die direkte toxische Wirkung auf die Mundschleimhaut darstellen. Sowohl die Maxilla als auch die Mandibula sind nur durch eine dünne Schleimhautschicht von der mit Keimen besiedelten Mundhöhle getrennt. Kommt es nun zur Schädigung und verzögerten Heilung der Mundschleimhaut, begünstigt dieser Zustand Infektionen des Kieferknochens (Reid et al. 2007). Eine weitere Hypothese stellt der hemmende Effekt der Bisphosphonate auf die Angiogenese dar, welcher zu einer avaskulären Nekrose führt. Bisphosphonate haben eine inhibierende Wirkung auf das Signalmolekül VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Kapillaraussprossung und somit zu einer geringeren Blutzirkulation, die u.a. einen wichtigen Reparaturmechanismus bei der Wundheilung darstellt (Estilo et al. 2008, Fournier et al. 2002, Marx et al. 2005, Migliorati et al. 2005).

## 1.4 Lebensqualität

### 1.4.1 Definition der Lebensqualität

Bei dem Begriff der Lebensqualität handelt sich um eine sehr komplexe Definition, die 1997 von der World Health Organization vorgelegt worden ist: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den

hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt“ (Renneberg und Lippke 2006, S. 29). Aus dieser Definition wird deutlich, dass es sich bei der Lebensqualität um einen multidimensionalen Begriff handelt, der durch multiple Faktoren beeinflusst werden kann. Aus medizinischer Sicht ist einer dieser Faktoren die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL – Health-Related Quality of Life). Auch hierbei handelt es sich wiederum um ein multifaktorielles Konstrukt, das sich aus der körperlichen Funktionsfähigkeit, dem psychischen Befinden, der kognitiven Leistungsfähigkeit und der sozialen Kompetenz zusammensetzt (Majani et al. 1999).

Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind Fragebögen, die in den letzten Jahrzehnten zahlreich durch die Forschung entwickelt worden sind. Hierbei lassen sich verschiedene Arten von Fragebögen unterscheiden. Zum einen gibt es die krankheitsübergreifenden Fragebögen, die sich mit der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschäftigen, ohne ein Augenmerk auf bestimmte Krankheitsbilder zu werfen. Zum anderen gibt es die krankheitsspezifischen Fragebögen (Shepard und Franklin 2001).

Als Messinstrument im zahnmedizinischen bzw. MKG-chirurgischen Bereich wurde 1994 von Slade und Spencer der OHIP-Fragebogen zur Bewertung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt. Dieser Fragebogen besteht ursprünglich aus 49 Fragen. 1997 entwickelte Slade zusätzlich eine Kurzversion, den OHIP-G-14.

#### 1.4.2 Lebensqualität und Bisphosphonate

In vielen Studien wird diskutiert, inwieweit der Einsatz von Bisphosphonaten die Lebensqualität der Patienten mit malignen Erkrankungen oder die von Osteoporosepatienten verbessern (Hortobagyi et al. 1996, Loftus et al. 2012, Moltzahn und Thalmann 2012, Voss et al. 2012). Jedoch gibt es bisher kaum Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die Osteonekrose selbst die Lebensqualität der Patienten einschränkt, z.B. primär durch Schmerzen, Unwohlsein und/oder optische Veränderungen bzw. sekundär durch die erforderlichen therapeutischen Eingriffe.

Einige Autoren erwähnen zwar, dass die BRONJ zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt, ohne dies jedoch wissenschaftlich zu erläutern (Stockmann, et al. 2010, Tirelli et al. 2009, Walter et al. 2009).

## 1.5 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, zu nachfolgenden Fragestellungen entsprechende Antworten zu finden:

Wie stellt sich die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose im untersuchten Patientenkollektiv dar?

Wie ausgeprägt ist die Fokussuche auf dentalem / MKG-chirurgischem Gebiet vor Beginn einer Bisphosphonatbehandlung?

Gibt es weiterführende Hinweise auf die noch ungeklärte Pathogenese durch klinisch erhobene Daten?

Sind die in der Klinik angewandten Therapiemethoden suffizient?

Welche Relation besteht zwischen Rezidivrate und Nekrorestadium?

Welche Relation besteht zwischen angewandter Bisphosphonattherapie und aufgetretender Kiefernekrose?

Welche Auswirkung hat die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und deren Therapie auf die Lebensqualität der Patienten?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Datenerhebung und Datenverarbeitung**

In der vorliegenden Studie wurden Daten von 59 Patienten, die mit einer Bisphosphonat-induzierten Kiefernekrose in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen und Spezielle Schmerztherapie am Klinikum Bremen-Mitte im Zeitraum vom 01.01.2007 bis 31.12.2010 behandelt wurden, ausgewertet. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die die Definition einer BRONJ gemäß der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons erfüllten (Ruggerio et al. 2009). Es wurden hierbei folgende Einschlusskriterien definiert:

- 1.) Abgeschlossene oder aktuelle Therapie mit Bisphosphonaten
- 2.) Seit mehr als 8 Wochen freiliegender Knochen in der maxillo-fazialen Region
- 3.) Keine therapeutische Bestrahlung der Kiefer

Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte die Tumormanifestation im Kieferknochen dar.

Diese ermittelten Daten wurden anhand eines einheitlichen Dokumentationsbogens (Anlage 1) systematisch erfasst und anschließend ausgewertet sowie statistisch bearbeitet. Der Dokumentationsbogen beinhaltete zunächst epidemiologische Daten wie Geschlecht, Alter, Größe, Körpergewicht, Grunderkrankungen und deren medikamentöse Behandlungen - unabhängig von der eigentlichen Bisphosphonattherapie. Des Weiteren wurden die für die Bisphosphonattherapie ursächlichen Erkrankungen erhoben. Handelte es sich hierbei um maligne Erkrankungen, wurden zusätzlich stattgefunden oder laufende Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapien, Bestrahlungen, Hormon- oder Antikörpertherapien dokumentiert. Hinsichtlich der Bisphosphonattherapie wurden das Präparat, Applikationsart, Dosierung, Intervalle, Beginn der Therapie, Präparatewechsel und Nebenwirkungen erfasst.

Weiterhin wurden der vor der Bisphosphonattherapie erhobene dentale Status sowie eine nach Beginn der Therapie eventuell stattgefundenene Zahnsanierung berücksichtigt.

Im Rahmen der Analyse der klinischen Befunde wurde das Augenmerk auf die Lokalisation der Nekrosen gelegt. Symptome wie Schmerzen, Schwellungen, Austritt von Pus und aufgetretene nervale Störungen wurden ebenfalls erfasst.

Zur Komplettierung der vorliegenden Befunde und Einteilung in Stadien erfolgten verschiedene Formen der Bildgebung (Orthopantomogramm – Röntgenaufnahme [OPG], Computertomographie [CT], Magnetresonanztomographie [MRT], Skelettszintigraphie).

Für den Zeitraum des stationären Aufenthaltes kam es zur Erhebung folgender Parameter:

- Dauer des Aufenthaltes
- aktueller Zahnstatus
- Dauer der Antibiotikagabe
- operatives Vorgehen
- pathohistologische und mikrobiologische Befunde
- pathologische Blutwerte.

Für den weiteren Verlauf wurde die Dauer der ambulanten Antibiotikatherapie vermerkt. Bei Patienten mit rezidivierenden Nekrosen wurde der Zeitraum von Ersttherapie bis zum erneuten Auftreten sowie der darauffolgende stationäre Aufenthalt erfasst.

Die Stadieneinteilung der Bisphosphonat-bedingten Kieferknochennekrose erfolgte klinisch und röntgenologisch nach Abu-Id in drei Schweregrade (Abu-Id 2010):

#### Stadium I:

- klinische Symptome: freiliegender Knochen, Fistel, Ulzeration
- röntgenologisch: keine spezifischen Zeichen, fakultativ Zeichen der Sklerosierung, persistierende Alveole
- Osteolyse röntgenologisch nicht nachweisbar

### Stadium II:

- klinische Symptome: wie Stadium I
- röntgenologisch: Nachweis einer auf den Alveolarfortsatz begrenzten Osteolyse

### Stadium III:

- klinische Symptome: wie Stadium I
- fakultativ zusätzliche Symptome, wie extraorale Fistel, pathologische Fraktur, Vincent-Symptom, Sinusitis maxillaris
- röntgenologisch: Osteolyse mit Ausdehnung über den Alveolarfortsatz hinaus auf die Basis der Mandibula, den Mandibularkanal, die Kieferhöhle oder die Nasenhaupthöhle

Des Weiteren wurden jedem Patienten zwei Fragebögen (Anlagen 2 und 3) zur mundbezogenen Lebensqualität, das Oral Health Impact Profile 14, zusammen mit einem Anschreiben (Anlage 4) zugeschickt. Das OHIP-G-14 basiert auf der englischsprachigen Kurzversion von Slade (1997) und besteht aus 14 Fragen.

Die Patienten wurden gebeten, retrospektiv einen Fragebogen auszufüllen, der sich auf die Zeit vor der Behandlung der Kiefernekrose und einen Fragebogen, der sich auf die Zeit nach der Behandlung bezieht. Die anonymisierte Rückgabe der Fragebögen mittels Freiumschlag ließ keine Rückschlüsse auf die Patienten zu.

Bei den Fragebögen hatten die Patienten die Möglichkeit, auf einer Mehrstufenskala die Häufigkeit der aufgetretenen Probleme anzugeben. Hierbei werden folgende Abstufungen angegeben: „sehr oft“ = 4 Punkte, „oft“ = 3 Punkte, „ab und zu“ = 2 Punkte, „kaum“ = 1 Punkt, „nie“ = 0 Punkte.

Dem OHIP-G-14 Fragebogen wurden zusätzlich noch zwei weitere Fragen hinzugefügt:

1. Hatten Sie vor/nach ihrer Operation Beschwerden im Kiefergelenksbereich oder beim Kauen?

2. Wie bewerten Sie vor/nach Ihrer Operation Ihr Aussehen/Gesicht?

Die Auswertung des originären OHIP-G-14 ergibt einen OHIP-Gesamtwert, der einen Wert von 0 (keine Einschränkung) bis 56 (14 Fragen x 4 Punkte, maximale Einschränkung) betragen kann. Umso höher dieser Gesamtwert ist, desto höher ist die Einschränkung der Lebensqualität des Patienten einzuschätzen. Der um die zwei Zusatzfragen erweiterte Bogen konnte entsprechend einen Wert von 0 - 64 Punkten ergeben.

Da die Antwortmöglichkeiten auf einer 5 - Stufenskala abgebildet sind, wurde die Punktespanne von 0 - 56 Punkten für den originären OHIP-Bogen und von 0 - 64 Punkten für den um die zwei Zusatzfragen erweiterten Bogen in dieser Studie jeweils in 5 Kategorien eingeteilt. Um eine bessere Beschreibung der Gesamtauswertung mit dem Begriff Lebensqualität zu ermöglichen, wurden die Antwortmöglichkeiten in dieser Studie mit Schulnoten verglichen. Die Antwort „nie“ wird mit einer „guten“, „kaum“ mit einer „befriedigenden“, „ab und zu“ mit einer „ausreichenden“, „oft“ mit einer „mangelhaften“ und die Antwort „immer“ mit einer „ungenügenden“ Lebensqualität verglichen (Tab. 2).

Daraus folgt:

**Tab. 2: Punkteverteilung der einzelnen Lebensqualitätsstufen**

	OHIP-G-14	OHIP-G-14 + Zusatzfragen
gute Lebensqualität	0 - 10	0 - 12
befriedigende Lebensqualität	11 - 22	13 - 25
ausreichende Lebensqualität	23 - 33	26 - 38
mangelhafte Lebensqualität	34 - 45	39 - 51
ungenügende Lebensqualität	46 - 56	52 - 64

So ergaben sich für jeden Patienten vier OHIP-Gesamtwerte: zwei Werte vor und zwei Werte nach der Behandlung der Kiefernekrose. Weiterhin konnten die einzelnen Items vor und nach Behandlung verglichen werden. Hierzu wurden Mittelwerte der einzelnen Items aller Patienten gebildet.

Die zusammengetragenen anonymisierten Patientendaten wurden tabellarisch mittels des Datenprogrammes Microsoft Office Excel 2007 erfasst und ausgewertet. Es wurden u.a. Tabellen für das Gesamtkollektiv als auch für verschiedene Untergruppen erstellt. Dies ermöglichte die Auswertung verschiedener Fragestellungen. So wurden unter anderem Daten von Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und einer Osteoporose miteinander verglichen.

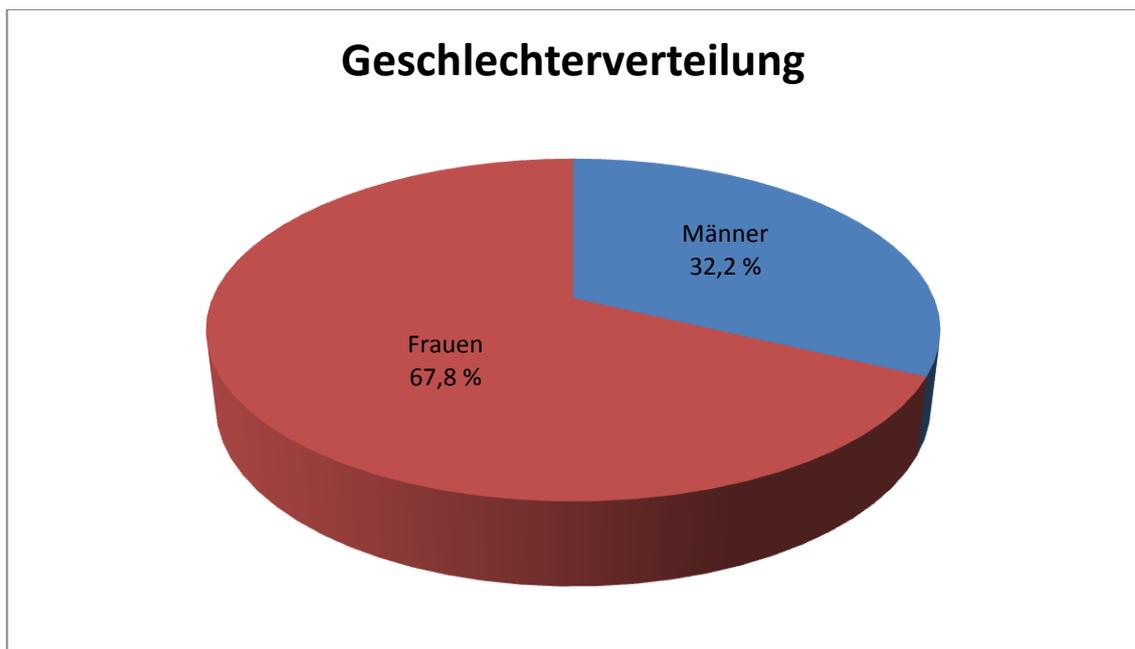
## 2.2 Statistische Auswertung

Die deskriptive Darstellung der gesammelten Daten erfolgte durch Berechnung absoluter und relativer Häufigkeiten des Gesamtkollektivs sowie einzelner Untergruppen. Weiterhin wurden mit Hilfe des Programmes Microsoft Office Excel 2007 statistische Maßzahlen (Anzahl, Mittelwert, Minimum, Maximum, Median, Standardabweichungen) errechnet. Signifikanzberechnungen erfolgten mit Hilfe des Fisher-Tests und des t-Tests. Ergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,05$  wurden als signifikant, Ergebnisse mit einem p-Wert  $< 0,001$  als hoch signifikant eingestuft.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 59 Patienten mit einer BRONJ in die Studie einbezogen. Die Mehrzahl der Patienten war weiblich: 40 Frauen (67,8 %) sowie 19 Männer (32,2 %). Dies entspricht einem Verhältnis von 2 : 1 (Abb. 2).



**Abb. 2: Geschlechterverteilung (n = 59)**

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung betrug 70,1 Jahre (Minimalwert: 53 Jahre, Maximalwert: 87 Jahre, Median: 71 Jahre). Die weiblichen Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von 68,6 Jahren im Schnitt um 4,6 Jahre jünger als die männlichen Patienten (Tab. 3). Vergleicht man das Durchschnittsalter zwischen den Patienten mit einer Osteoporose und den Patienten mit einer malignen Erkrankung, so lag das Durchschnittsalter der Osteoporosepatienten bei 67,4 Jahre. Bei Diagnosestellung der BRONJ betrug das Durchschnittsalter der Karzinompatienten dagegen 70,4 Jahre. Hier besteht somit eine Differenz von 3 Jahren.

**Tab. 3: Altersverteilung bei Erstauftreten einer Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose (n = 59)**

	<b>Gesamtes Kollektiv</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
<b>Durchschnittsalter in Jahren</b>	70,1	68,6	73,2
<b>Minimum in Jahren</b>	53,0	53,0	59,0
<b>Maximum in Jahren</b>	87,0	85,0	87,0

Das durchschnittliche Gewicht der Patienten betrug 68,4 kg bei einer Durchschnittsgröße von 1,67 m und einem durchschnittlichen BMI von 24,5. Frauen waren mit einem durchschnittlichen Gewicht von 63,8 kg im Schnitt 14,4 kg leichter als die Männer bei einer durchschnittlichen Größendifferenz von 10 cm (Durchschnittsgröße Frauen: 1,63 m, Durchschnittsgröße Männer: 1,73 m). Die Frauen lagen dadurch mit dem BMI um ca. 2 BMI - Punkte unter dem durchschnittlichen BMI - Wert der Männer (BMI Frauen: 23,8 - BMI Männer: 25,9) (Tab. 4).

**Tab. 4: Durchschnittliches Gewicht, Größe und BMI bei Erstauftreten einer Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose (n = 59)**

	<b>Gesamtes Kollektiv</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
<b>Durchschnittsgröße in m</b>	1,67	1,63	1,73
<b>Durchschnittsgewicht in kg</b>	68,38	63,75	78,1
<b>BMI</b>	24,5	23,8	25,9

### 3.2 Bisphosphonat bedingende Grunderkrankungen

In der nachfolgenden Tab. 5 sind die Grunderkrankungen der Patienten nach Häufigkeit aufgelistet. Mit 21 Fällen (35,6 %) war das Mammakarzinom mit Metastasierung in den Knochen die häufigste Ursache für eine Bisphosphonattherapie, gefolgt von 17 Patienten (28,8 %) mit einem Plasmozytom, 10 Patienten mit einem Prostatakarzinom (16,9 %), 2 Patienten mit einem Nierenzellkarzinom (3,4 %) sowie weitere 2 Patienten mit einem Bronchialkarzinom (3,4 %). 7 Patienten (11,9 %) erhielten aufgrund einer Osteoporose eine Bisphosphonattherapie (Tab. 5). Es handelte sich hierbei nur um weibliche Patienten.

**Tab. 5: Häufigkeit der ursächlichen Erkrankungen, die zu einer Bisphosphonattherapie führten (n = 59)**

	Anzahl	Anteil in %
<b>Mammakarzinom</b>	<b>21</b>	<b>35,6</b>
<b>Plasmozytom</b>	<b>17</b>	<b>28,8</b>
<b>Prostatakarzinom</b>	<b>10</b>	<b>16,9</b>
<b>Osteoporose</b>	<b>07</b>	<b>11,9</b>
<b>Bronchialkarzinom</b>	<b>02</b>	<b>3,4</b>
<b>Nierenzellkarzinom</b>	<b>02</b>	<b>3,4</b>

### 3.3 Komorbiditäten

Die neben den Grunderkrankungen bestehenden Komorbiditäten werden in der folgenden Tab. 6 dargestellt. Dabei imponieren vor allem Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen mit 55,9 % und endokrinologische Erkrankungen mit 33,9 %. Im Durchschnitt hatten die Patienten mit einer Osteoporose 4 weitere Komorbiditäten, die Malignompatienten im Durchschnitt dagegen 3 weitere Erkrankungen.

**Tab. 6: Komorbiditäten organbezogen (n = 59)**

	Anzahl	Anteil in %
<b>Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen</b>	<b>33</b>	<b>55,9</b>
<b>Endokrinologische Erkrankungen</b>	<b>20</b>	<b>33,9</b>
<b>Erkrankungen des ZNS/PNS</b>	<b>12</b>	<b>20,4</b>
<b>Nikotinabusus</b>	<b>11</b>	<b>18,6</b>
<b>Pulmologische Erkrankungen</b>	<b>10</b>	<b>17,0</b>
<b>Skelettale Erkrankungen</b>	<b>09</b>	<b>15,3</b>
<b>Nephrologische Erkrankungen</b>	<b>07</b>	<b>11,9</b>
<b>Hämatologische Erkrankungen</b>	<b>06</b>	<b>10,2</b>
<b>Ophthalmologische Erkrankungen</b>	<b>06</b>	<b>10,2</b>
<b>Leber- und Gallenwegserkrankungen</b>	<b>05</b>	<b>8,5</b>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>04</b>	<b>6,8</b>
<b>Urologische Erkrankungen</b>	<b>03</b>	<b>5,1</b>
<b>Gynäkologische Erkrankungen</b>	<b>02</b>	<b>3,4</b>
<b>Chronische Schmerzen</b>	<b>02</b>	<b>3,4</b>
<b>Rheumatologische Erkrankungen</b>	<b>01</b>	<b>1,7</b>

Zusätzlich zur Bisphosphonattherapie wurden von 56 Patienten weitere Medikamente zur Behandlung von Komorbiditäten eingenommen. Im Durchschnitt handelte es sich hierbei pro Patient um weitere 5,1 Medikamente. Medikamente zur Behandlung maligner Grunderkrankungen waren bei dieser Teilauswertung ausgeschlossen.

### 3.4 Therapieformen der malignen Grunderkrankungen

Die nachfolgende Tab. 7 zeigt, welche Arten von adjuvanten Therapien bei den 52 Patienten mit einer malignen Erkrankung durchgeführt wurden. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine Chemotherapie, gefolgt von einer Radiatio und einer antihormonellen Therapie. 25 % der Patienten erhielten zusätzlich Cortison. Insgesamt 7 Patienten wurden mit einem Proteasominhibitor behandelt und nur 2 Patienten bekamen eine Therapie mit einem monoklonalen Antikörper. Bei einer Mammakarzinom-Patientin wurde keine weitere Therapie gegen die maligne Grunderkrankung durchgeführt. Die Ursache hierfür konnte nicht eruiert

werden. Weiterhin ist zu erwähnen, dass es bei 2 Patienten unbekannt ist, ob und in welcher Form eine weiterführende Therapie stattgefunden hat. Jeweils 4 Patienten haben zur Behandlung der malignen Erkrankung nur eine Strahlen- oder Chemotherapie erhalten. In den meisten Fällen bekamen die Patienten eine Kombination aus 2 Therapien (21 Patienten, 40,4 %) oder eine dreifache Therapie (13 Patienten, 25 %). 10 Patienten (19,2 %) erhielten entweder nur eine Bestrahlung, eine Chemotherapie oder eine antihormonelle Therapie. Weitere 4 Patienten (7,7 %) wurden mit einer Kombination aus 4 verschiedenen Therapieformen behandelt. Bei einem Patienten (1,9 %) wurde sogar eine fünffache Kombination eingesetzt.

**Tab. 7: Adjuvante/neoadjuvante Therapien der malignen Erkrankungen (n = 52)**

	Anzahl	Anteil in %
<b>Chemotherapie</b>	<b>43</b>	<b>82,7</b>
<b>Radiatio (außer Kopf/Hals-Bereich)</b>	<b>25</b>	<b>48,1</b>
<b>Antihormonelle Therapie</b>	<b>19</b>	<b>36,5</b>
<b>Cortison</b>	<b>13</b>	<b>25,0</b>
<b>Proteasominhibitor</b>	<b>07</b>	<b>13,5</b>
<b>Monoklonale Antikörper</b>	<b>02</b>	<b>3,9</b>
<b>Keine</b>	<b>01</b>	<b>1,9</b>
<b>Unbekannt</b>	<b>02</b>	<b>3,9</b>

### 3.5 Dentalstatus vor Beginn der Bisphosphonattherapie

Vor Beginn der geplanten Bisphosphonattherapie wurden lediglich 2 Patienten (3,4 %) bei einem MKG-Chirurgen zur Erhebung des Zahnstatus vorgestellt, um eine mögliche Sanierungsbedürftigkeit abzuklären. 49 Patienten (83 %) wurden weder einem Zahnarzt noch einem Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen vorgestellt. Bei 8 Patienten (13,6 %) konnte nicht mehr festgestellt werden, ob eine Vorstellung vor Beginn der Bisphosphonattherapie stattgefunden hat.

Bei 37 Patienten (62,7 %) lag vor Beginn der Bisphosphonattherapie ein sanierungsbedürftiges Gebiss vor. Hierbei eingeschlossen waren 4 der 7

Osteoporosepatienten. Bei 9 Patienten (15,3 %) war der Dentalstatus als gut zu bezeichnen und bei 13 Patienten (22 %) konnte der Sachverhalt nicht mehr rekonstruiert werden. Eine Zahnsanierung vor Beginn der Bisphosphonattherapie wurde bei keinem der 50 Patienten (84,7 %) durchgeführt. Bei 9 Patienten (15,3 %) ist es nicht bekannt. Bei der Analyse des Dentalstatus hinsichtlich der Grunderkrankungen vor Beginn der Bisphosphonattherapie zeigte sich, dass insgesamt 57,1 % der Osteoporosepatienten und 63,5 % der Patienten mit einem Malignom ein sanierungsbedürftiges Gebiss vor Beginn der Bisphosphonattherapie aufwiesen.

### 3.6 Bisphosphonatpräparate

Bei jedem Patienten wurden Aminobisphosphonate eingesetzt. Alternativ wurde bei 3 Patienten (5,1 %) zeitweise das stickstofffreie Bisphosphonat Clondronat verwendet.

Bei allen 52 Patienten (88,1 %) mit einer malignen Erkrankung erfolgte eine intravenöse Therapie. Eine Patientin dieses Kollektivs wurde vor Beginn der intravenösen Bisphosphonattherapie zunächst über einen Monat mit einem oralen Präparat behandelt. Dagegen wurden die 7 Patienten (11,9 %), die an einer Osteoporose erkrankt waren, ausschließlich mit einem oralen Bisphosphonat therapiert.

Jeder Patient, der intravenös behandelt wurde, bekam Zoledronsäure, Pamidronsäure oder beide Präparate in Folge appliziert. Eine reine Zoledronsäuretherapie erhielten 23 Patienten (38,9 %). 13 Patienten (22 %) wurde ausschließlich Pamidronsäure injiziert. Bei insgesamt 16 Patienten (27,1 %) erfolgte ein Wechsel des Präparates. Davon wurden 10 Patienten (17 %) sowohl mit Zoledronsäure als auch mit Pamidronsäure in Folge behandelt. Insgesamt 34 Patienten (57,6 %) erhielten Zoledronsäure. Hierbei handelte es sich entweder um eine ausschließliche Behandlung mit Zoledronsäure oder um einen Wechsel von bzw. zur Zoledronsäure hin. Die gleiche Konstellation konnte bei 28 Patienten (47,5 %) hinsichtlich der Nutzung von Pamidronsäure nachgewiesen werden. 3 Patienten (5,1 %) hatten zeitweise Clodronsäure und 7 Patienten (11,9 %) zeitweise Ibrandronsäure erhalten. 11 Patienten hatten

zweimalig ihr Bisphosphonatpräparat gewechselt und 5 Patienten wurden insgesamt mit 3 verschiedenen Präparaten therapiert.

Die 7 Osteoporosepatienten hatten durchgehend das gleiche Bisphosphonat eingenommen. Fünf dieser Patienten (8,5 %) erhielten ausschließlich Alendronsäure und 2 Patienten (3,4 %) wurden mit Risedronsäure therapiert.

In Abb. 3 wird dargestellt, welche Bisphosphonatpräparate bei welcher Grunderkrankung eingesetzt wurden und inwieweit es zu einem Wechsel des Präparates kam.

Hierbei zeigte sich, dass alle Bronchialkarzinom-Patienten mit Pamidronsäure therapiert wurden und alle Nierenzellkarzinom-Patienten mit Zoledronsäure. Auch bei der Therapie der Patienten mit einem Prostatakarzinom wurden 90 % ausschließlich mit Zoledronsäure behandelt. Nur 10 % der Patienten erhielten Pamidronsäure. Alle Patienten, die an einer Osteoporose erkrankt waren, erhielten ebenfalls über die gesamte Dauer der Therapie immer ein und dasselbe Bisphosphonat. Hierbei dominierte mit knapp über 70 % die Alendronsäure. Die übrigen Patienten erhielten Risedronsäure. Interessanterweise kam es nur bei den malignen Grunderkrankungen, dem Plasmozytom und dem Mammakarzinom, zu einem Wechsel der Bisphosphonatpräparate.

Betrachtet man zunächst die Mammakarzinom-Patientinnen, so wird deutlich, dass die Therapie bei der Mehrzahl der Patientinnen mit weit über 60 % über den gesamten Therapieverlauf auf ein einziges Bisphosphonat beschränkt war. Hierbei handelte es sich ausschließlich um die Präparate Zoledronsäure und Pamidronsäure. Anzumerken ist jedoch, dass deutlich mehr Zoledronsäure für die Therapie verwendet wurde. Knapp ein Drittel der Patienten mit einem Mammakarzinom mussten jedoch ihr Präparat ein- oder sogar zweimal wechseln. Hierbei überwog der Wechsel zwischen den beiden Präparaten Pamidronsäure und Zoledronsäure. Am häufigsten wurden die Plasmozytompatienten auf ein anderes Bisphosphonatpräparat umgestellt. Noch nicht einmal die Hälfte der Patienten hatte durchgehend das gleiche Präparat erhalten. Im Gegensatz zum Mammakarzinom wurde hier vermehrt Pamidronsäure als alleiniges Präparat angewendet. Hervorzuheben ist, dass

über 20% dieser Patienten insgesamt 3 verschiedene Bisphosphonatpräparate im Verlauf der Therapie erhalten hatten.

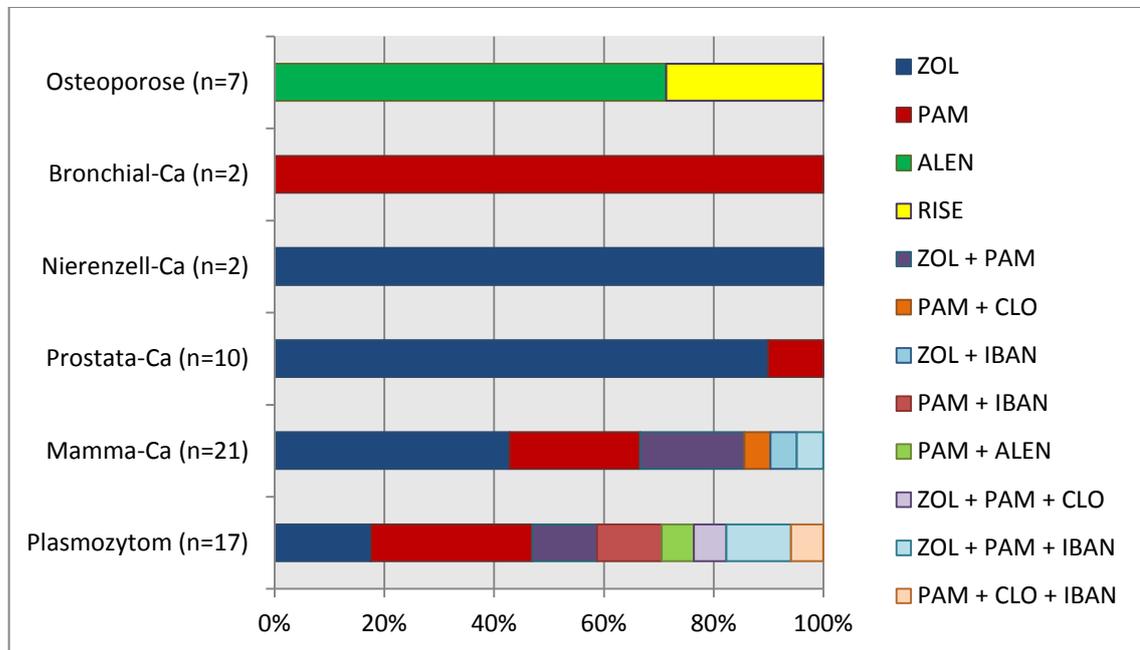


Abb. 3: Grunderkrankungen und Bisphosphonatmedikation (n = 59)

### 3.7 Induktionszeiten

Die durchschnittliche Dauer von der ersten Bisphosphonateinnahme bis zur Kiefernekrose betrug 50,1 Monate, mit einem Minimalwert von 3 Monaten und einem Maximalwert von 182 Monaten. Der Medianwert lag bei 39 Monaten. Ausgeschlossen wurden 3 Patienten bei dieser Berechnung, da die Induktionszeit (Zeitraum zwischen erster Applikation eines Bisphosphonates bis zum Auftreten der Kiefernekrose) nicht nachvollzogen werden konnte. Es handelte sich hierbei um 2 Osteoporosepatienten und 1 Patienten mit einem Mammakarzinom.

Bei den 40 Patienten (67,8 %), die nur ein Bisphosphonat erhalten hatten, betrug die durchschnittliche Induktionsdauer dagegen nur 36,55 Monate mit einem Median von 32 Monaten.

Hinsichtlich der Induktionszeit der 16 Patienten, die ihr Bisphosphonat gewechselt hatten, wurden zwei verschiedene Werte berechnet. Zum einen wurde die durchschnittliche Dauer von der Einnahme des ersten Bisphosphonates bis zu Kiefernekrose ermittelt. Sie betrug 81,6 Monate. Weiterhin wurde die Induktionszeit ab der Einnahme des letzten Präparates berechnet. Diese betrug genau 31 Monate. Aufgrund dieser starken zeitlichen Differenz wurden die Induktionszeiten der einzelnen Bisphosphonate jeweils nur mit den Patientendaten errechnet, die ihr Bisphosphonat nicht gewechselt hatten. Daraus folgt eine durchschnittliche Induktionszeit für Zoledronsäure von 32,6 Monaten und für Pamidronsäure von 42,8 Monaten.

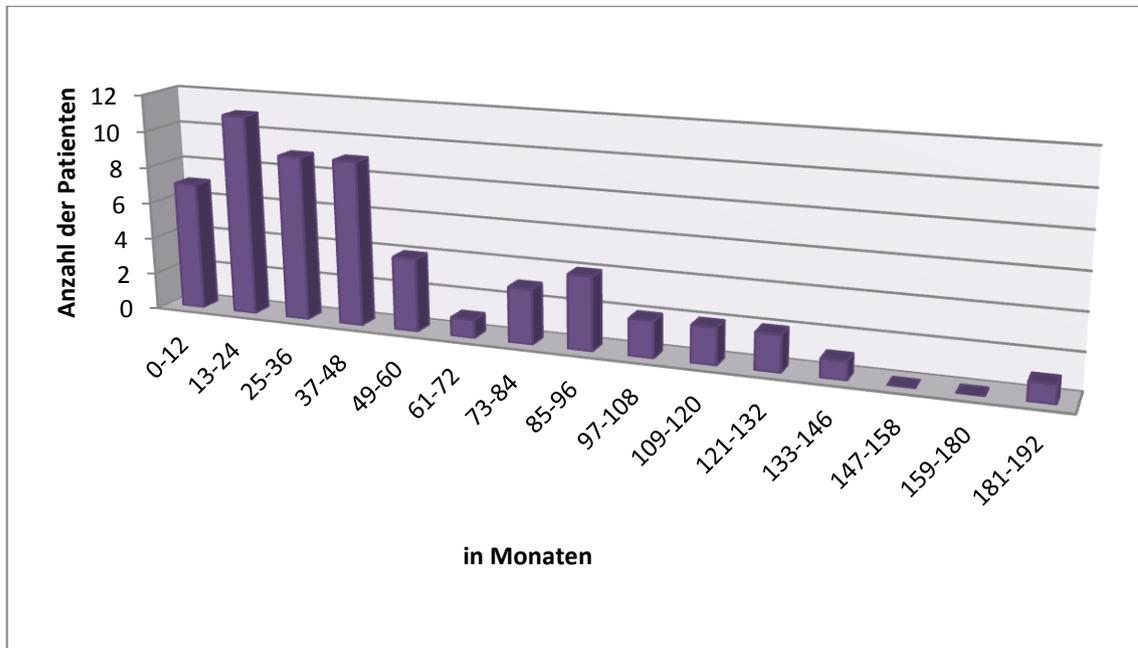
Die längste durchschnittliche Zeit von 57 Monaten weist das Bisphosphonat Alendronsäure bei oraler Applikation auf. Dieses Medikament wurde in der hiesigen Studie hauptsächlich von Osteoporosepatienten eingenommen. Nur ein Patient mit einem Plasmozytom bekam anfänglich Alendronsäure als orales Medikament. Dieses wurde jedoch bereits nach nur einem Monat auf die intravenöse Gabe von Pamidronsäure gewechselt.

Risedronsäure wurde von 2 Patienten (3,39 %) eingenommen. Nur bei 1 Patienten konnte die Induktionszeit nachvollzogen werden; sie betrug 10 Monate.

Das kürzeste Zeitintervall von Beginn der Bisphosphonattherapie bis zum Auftreten der Kiefernekrose betrug bei Zoledronsäure 3 Monate und 6 Monate bei Pamidronsäure, sowie 10 Monate beim oralen Bisphosphonat Alendronsäure.

Innerhalb des ersten Jahres der Bisphosphonatbehandlung kam es bei 7 Patienten (11,9 %) zu einer Kiefernekrose. 11 Patienten (18,6 %) entwickelten nach 2 Jahren die erste Nekrose, nach 3 und auch nach 4 Jahren waren es jeweils 9 weitere Patienten (15,3 %). Nach 5 Jahren kam es bei 4 Patienten (6,8 %) zu einer Nekrose. Bei 3 Patienten konnte man keine zeitliche Einordnung mehr nachvollziehen. Das bedeutet, dass insgesamt 71,4 % der Patienten ihre erste Nekrose innerhalb der ersten 5 Jahre entwickelten. Dies Ergebnis ist sehr signifikant mit  $p < 0,001$ . In der nachfolgenden Abb. 4 wird das zeitliche Auftreten aller Patienten noch einmal verdeutlicht. Betrachtet man die durchschnittliche

Induktionszeit bezogen auf die einzelnen Stadien der Kiefernekrosen so betrug sie im Stadium I 35,8 Monate (Median: 24 Monate), im Stadium II 46,1 Monate (Median: 33 Monate) und im Stadium III 62,4 Monate (Median: 57,5 Monate).



**Abb. 4: Auftreten der ersten Kiefernekrose nach Beginn der Bisphosphonattherapie in Monaten (n = 56)**

Betrachtet man die Induktionszeiten speziell hinsichtlich der einzelnen Grunderkrankungen (Tab.8), so lässt sich keine signifikante Zuordnung erkennen. So sind die Induktionszeiten bei den Osteoporosepatienten sehr different. Sie betragen zwischen 10 und 136 Monaten. Diese Spannweiten zeigen sich auch beim Mammakarzinom (Minimum 5 Monate, Maximum 129 Monate) und beim Plasmozytom (Minimum 4 Monate, Maximum 182 Monate). Nur beim Prostatakarzinom zeigt sich eine engere Spannweite. Das früheste Auftreten einer Kiefernekrose nach Beginn der Bisphosphonattherapie beträgt hier 3 Monate und das späteste Auftreten 57 Monate.

Insgesamt trat in den ersten 5 Jahren eine Nekrose bei 58,8 % der Plasmozytompatienten, bei 70 % der Patienten mit einem Mammakarzinom, bei 80 % der Osteoporosepatienten sowie bei allen 10 Patienten mit einem

Prostatakarzinom auf. Da nur jeweils 2 Patienten mit einem Bronchial- bzw. Nierenzellkarzinom in dieser Studie rekrutiert sind, sind diese Werte nicht repräsentativ. Bei insgesamt 3 Patienten (2 Osteoporosepatienten und 1 Mammakarzinompatient) konnte nicht mehr nachvollzogen werden, nach wievielen Monaten nach Beginn der Bisphosphonattherapie die Nekrose aufgetreten war. Daher wurden diese Patienten nicht in die Berechnung der Induktionszeiten einberechnet.

**Tab. 8: Erstes Auftreten einer BRONJ im Vergleich zu den Bisphosphonatbedingenden Grunderkrankungen**

	Durchschnittlicher Monatswert	Minimum	Maximum
Plasmozytom (n = 17)	61,5	4	182
Mammakarzinom (n = 20)	54,4	5	129
Prostatakarzinom (n = 10)	24,6	3	57
Bronchialkarzinom (n = 2)	29,5	22	35
Nierenzellkarzinom (n = 2)	66,5	57	76
Osteoporose (n = 5)	47,6	10	136

Auffällig dabei war, dass bei 29 Patienten (49,1 %) der Kiefernekrose eine Zahnsanierung (Zahnextaktionen, Osteotomien und / oder Wurzelspitzenresektion) während der Bisphosphonattherapie vorausging (28 Malignom - und 1 Osteoporosepatient). Bei 6 Patienten (10,2 %) konnte nicht mehr nachvollzogen werden, ob die Nekrose infolge einer Sanierung auftrat.

### 3.8 Osteonekrosen: Lokalisation und Stadium

Die Stadieneinteilung der Osteonekrosen erfolgte nach klinischen und radiologischen Gesichtspunkten (siehe Seite 20-21). Die nachfolgende Tab. 9 zeigt, dass 5 der Patienten ein Stadium I, 38 Patient ein Stadium II und 16 Patienten ein Stadium III einer Kiefernekrose aufwiesen. Dies ist ein deutliches

Überwiegen der im Stadium II erstdiagnostizierten Kieferosteonekrosen von insgesamt 64,4 %.

Auffällig ist, dass mit 61 % der Unterkiefer (Abb. 5+6) deutlich häufiger betroffen war als der Oberkiefer (Abb. 7) mit 32,2 %. Läsionen sowohl im Unter- als auch im Oberkiefer traten nur in 6,8 % der Fälle auf.

**Tab. 9 Lokalisation und Stadium der ersten Osteonekrosen (n = 59)**  
(Oberkiefer = OK, Unterkiefer = UK)

Stadium	n	%	UK	OK	UK+OK
I	5	8,5	2	3	0
II	38	64,4	27	8	3
III	16	27,1	7	8	1
<b>Gesamt</b>	59	100	36 (61,0 %)	18 (32,2 %)	4 (6,8 %)

In der nachfolgenden Tabelle 10 wird gezeigt, dass dies vor allem für Tumorpatienten gilt. Während bei den Osteoporosepatienten ein relativ ausgeglichenes Verhältnis bei den Stadien vorliegt, dominiert bei den Malignompatienten das Stadium II vor dem Stadium III.

**Tab. 10: Stadium der ersten Osteonekrose im Vergleich zu den Grunderkrankungen**

	Stadium I	Stadium II	Stadium III
Plasmozytom (n = 17)	0 0 %	11 64,7 %	6 35,3 %
Mammakarzinom (n = 21)	2 9,5 %	15 71,4 %	4 19,1 %
Prostatakarzinom (n = 10)	1 10 %	6 60 %	3 30 %
Bronchialkarzinom (n = 2)	0 0 %	2 100 %	0 0 %
Nierenzellkarzinom (n = 2)	0 0 %	2 100 %	0 0 %
Osteoporose (n = 7)	2 28,6 %	2 28,6 %	3 42,8 %



**Abb. 5: Freiliegender Knochen im Bereich des linken lingualen Unterkiefers in der Region 037/038**



**Abb. 6: Schleimhautdehiszenz mit frei liegendem nekrotischen Knochen im Bereich des rechten Unterkiefers**

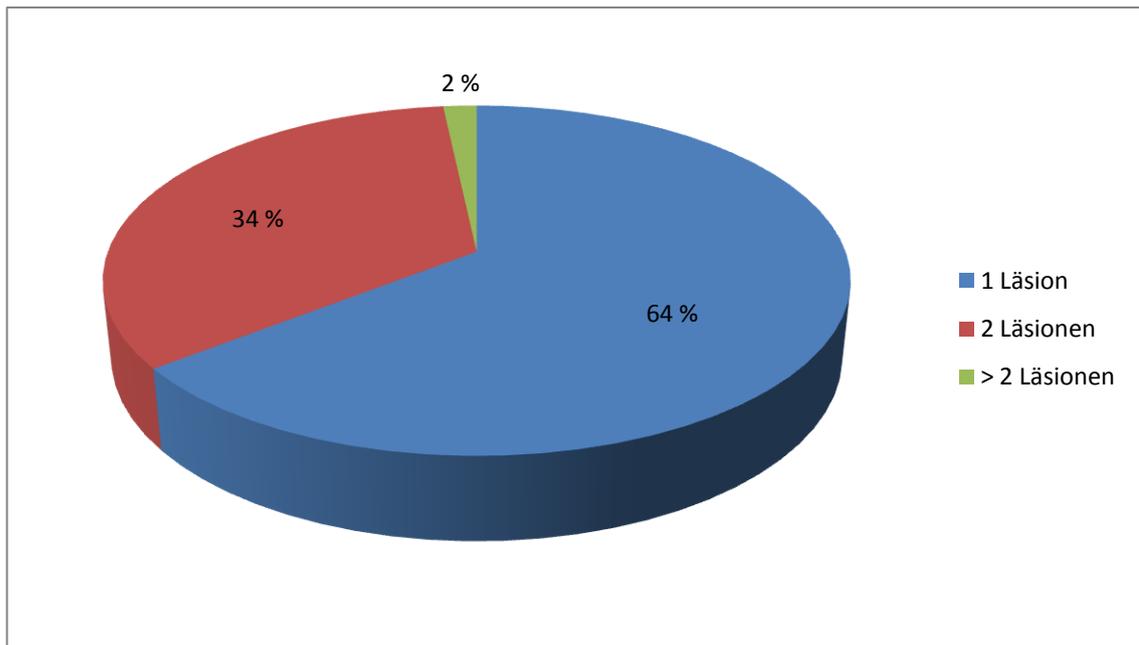


**Abb. 7: Freiliegender Knochen im Bereich des linken Oberkiefers**

Die erste BRONJ trat bei 38 Patienten (64,4 %) als singuläre Läsion auf. Bei dieser Gruppe war der Unterkiefer bei 24 Patienten betroffen - bei 14 Patienten lagen Läsionen im Oberkiefer vor. Bei der Analyse der Lokalisationen zeigte sich, dass vor allem der rechte seitliche Unterkiefer betroffen war, gefolgt von Läsionen im linken seitlichen Ober- und Unterkiefer sowie dem rechten seitlichen Oberkiefer. Am seltensten traten Läsionen in den frontalen Abschnitten des Ober- und Unterkiefers auf.

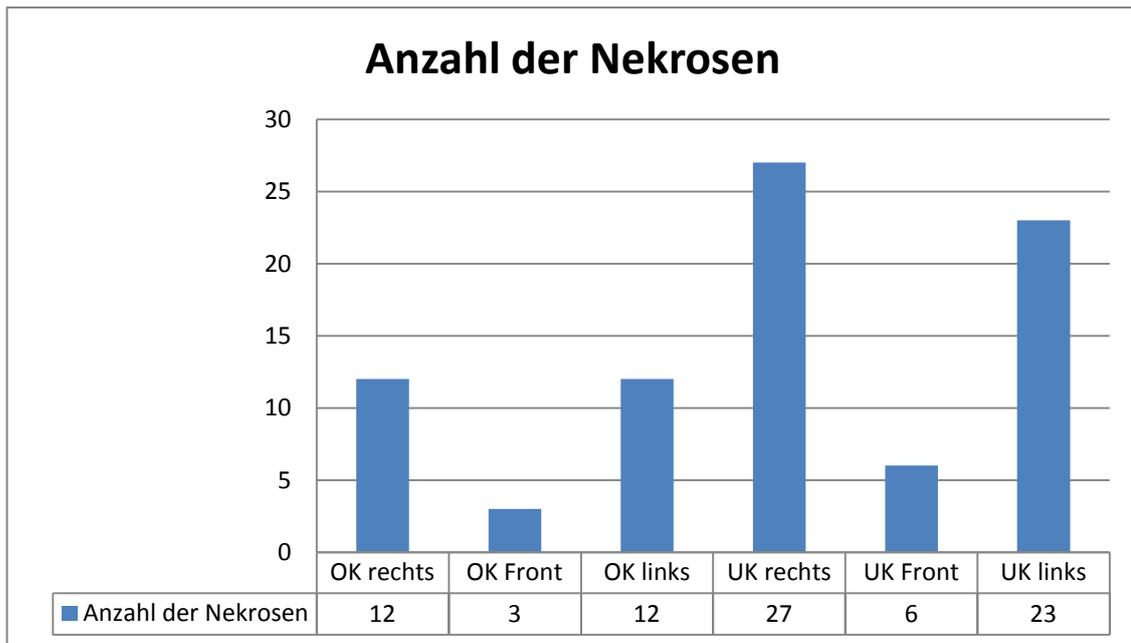
Bei den übrigen 20 Patienten (33,9 %) traten Läsionen an 2 Lokalisationen auf. Davon waren bei 10 Patienten sowohl der rechte als auch der linke Unterkiefer betroffen. Eine weitere Patientin, die 16 Monate zuvor mit einer Zoledronsäuretherapie begonnen hatte, wies Nekrosen im gesamten Unterkiefer auf, der Oberkiefer war bis auf den Frontzahnbereich ebenfalls betroffen. Abb. 8 zeigt das Auftreten multipler Läsionen im Verhältnis zu singulären Nekrosen bei Erstdiagnose.

Vergleicht man die Anzahl der Läsion mit den einzelnen Grunderkrankungen so zeigt sich, dass Patienten mit einem Mamma- oder Prostatakarzinom sowie die Osteoporosepatienten häufiger singuläre Läsionen aufweisen und zwar in einem Verhältnis 2:1 (Mammakarzinom und Osteoporose) bzw. 4:1 (Prostatakarzinom). Bei dem Plasmozytomkollektiv haben annähernd gleich viele Patienten eine bzw. zwei Läsionen.



**Abb. 8: Anzahl der Läsionen bei Erstdiagnose der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose (n = 59)**

Betrachtet man die Gesamtzahl der Läsionen bei Erstdiagnose der Kiefernekrose, so erkennt man eine starke Häufung der Läsionen im rechten Unterkiefer, gefolgt vom linken Unterkiefer. Am seltensten wurden Läsionen im Frontzahnbereich des Ober- und Unterkiefers gefunden. In der folgenden Abb. 9 wird dieser Sachverhalt noch einmal aufgeschlüsselt.



**Abb. 9: Lokalisation aller Nekroseläsionen bei Erstdiagnose (n = 83)**

### 3.9 Befundkonstellationen

In der nachfolgenden Tab. 11 sind die klinischen Symptome im Verhältnis zum Stadium der Kiefernekrose bzw. zur Grunderkrankung aufgeführt.

Schwellungen waren mit 42,4 % das am häufigsten auftretende Symptom. Im Stadium I wies lediglich ein Patient (20 %) eine Schwellung auf, im Stadium II waren es 13 Patienten (34,2 %) und im Stadium III lag der Anteil mit 11 Patienten bei 68,8 %. Schmerzen wurden als zweithäufigstes Symptom von 22 Patienten (37,3 %) in den Arealen beschrieben, die betroffen waren. Auch hier zeigte sich eine Häufung beim höheren Stadium. 3 Patienten (60 %) berichteten im Stadium I über Schmerzen, 13 Patienten (34,2 %) im Stadium II und 6 Patienten (37,5 %) im Stadium III.

Bei 10 Patienten (16,9 %) kam es zum Austritt von Eiter an der betroffenen Stelle. Jeweils 5 Patienten im Stadium II (13,2 %) und im Stadium III (31,3 %) wiesen dieses Symptom auf. Im Stadium I wurde bei keinem Patienten Austritt von Pus festgestellt.

Sensibilitätsstörungen kamen relativ selten vor. Lediglich 8 Patienten zeigten entsprechende nervale Ausfälle, wobei der N. alveolaris inferior bei 7 Patienten

und der N. infraorbitalis nur bei einem Patienten betroffen war. Von den 7 Patienten, bei denen der N. alveolaris inferior mitbeteiligt war, lag bei 3 Patienten eine Nekrose im Stadium II und bei 4 Patienten eine Nekrose im Stadium III vor. Der Patient mit betroffenem N.infraorbitalis war dem Stadium II zuzuordnen.

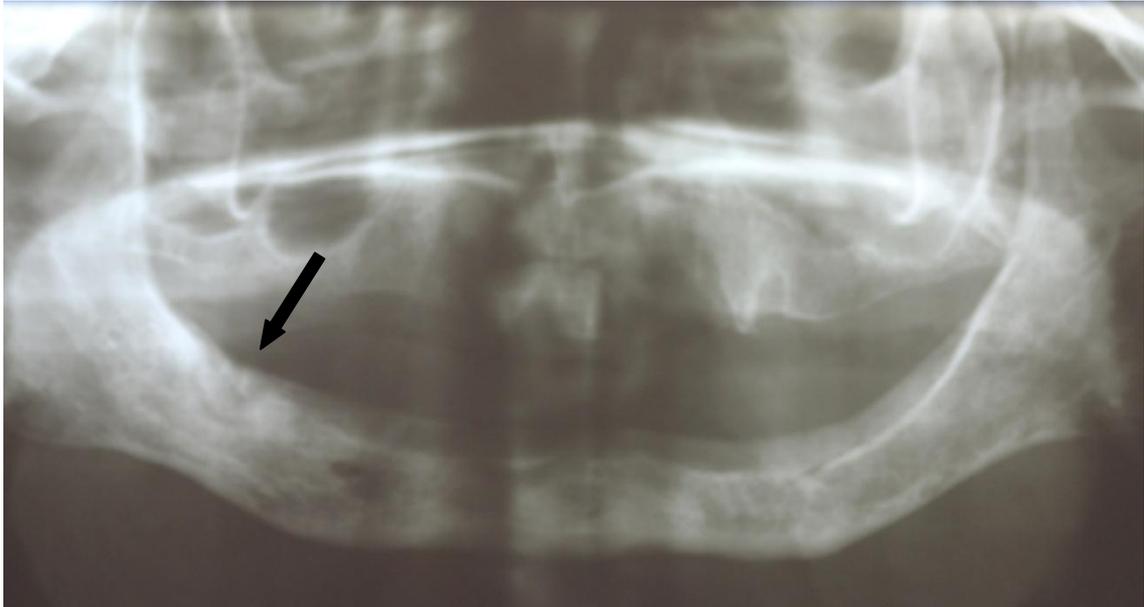
**Tab. 11: Symptome in den unterschiedlichen Stadien der Kiefernekrose (n = 59)**

Stadium	n	Schmerzen	Schwellung	Pus	Sensibilitätsstörung
I	5	3	1	0	0
Anteil		60 %	20 %	0 %	0 %
II	38	13	13	5	4
Anteil		34,2 %	34,2 %	13,2 %	10,5 %
III	16	6	11	5	4
Anteil		37,5 %	68,8 %	31,3 %	25 %
Gesamt	59	22	25	10	8
Anteil		37,3 %	42,4 %	16,9 %	13,6 %

### 3.10 Diagnostik

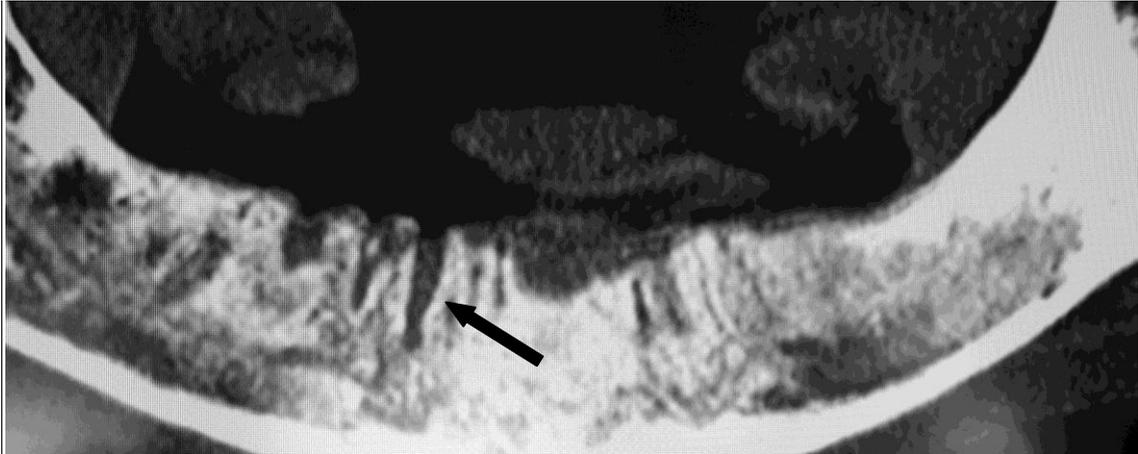
Im Rahmen der radiologischen Diagnostik wurde bei allen 59 Patienten eine OPG-Röntgenaufnahme und bei 36 Patienten eine Computertomographie durchgeführt. Des Weiteren wurde bei 40 Patienten eine 2 Phasen SPECT angefertigt.

In den Panoramaschichtaufnahmen zeigten sich bei 32 Patienten (54,2 %) auf den Alveolarfortsatz begrenzte Osteolysen (Abb. 10). Bei weiteren 17 Patienten (28,8 %) konnten Osteolysen festgestellt werden, die bereits auf Nachbarstrukturen, wie z.B. den Nasennebenhöhlen, ausgedehnt waren. Zudem zeigte sich bei 2 dieser Patienten ein Sequester. Weiterhin konnte eine Unterkieferfraktur nachgewiesen werden. Weitere 10 Panoramaschichtaufnahmen zeigten jedoch keinerlei Osteolysen und waren somit für diesen Gesichtspunkt unauffällig.

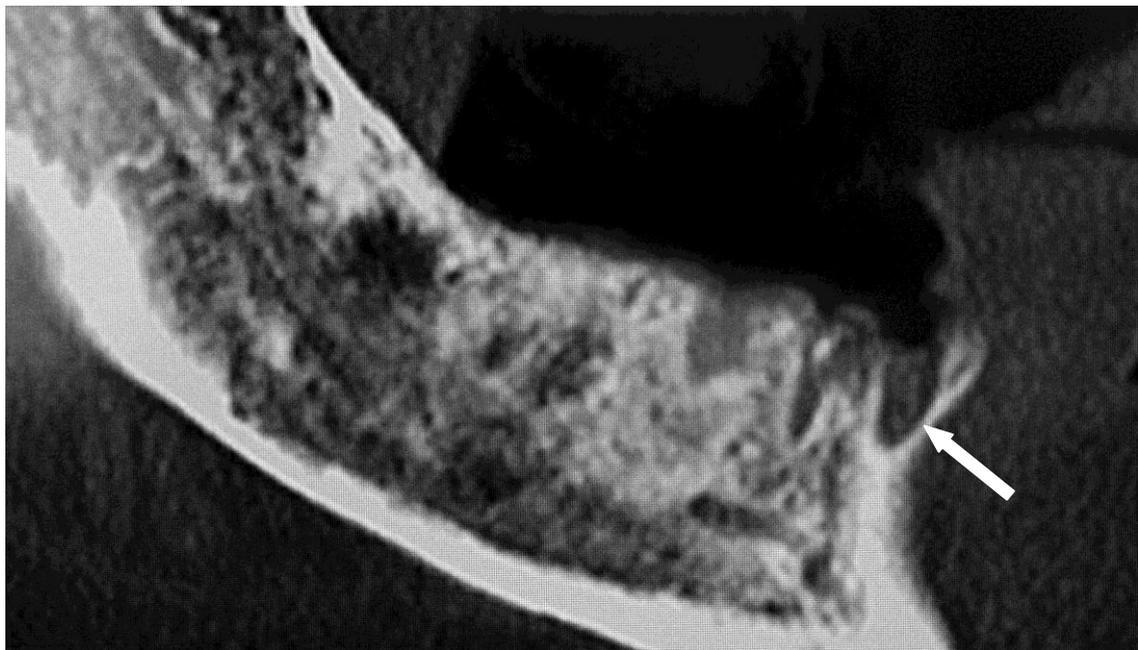


**Abb. 10: OPG-Röntgenaufnahme: auf den Alveolarfortsatz in der Region 047/048 begrenzte Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose**

Insgesamt erhielten 36 Patienten zusätzlich zu einer Panoramaschichtaufnahme eine Computertomographie (Abb. 11+12). Hier zeigten sich bei 4 Patienten zusätzlich deutliche Atrophien der Kiefer. Bei einem Patienten lag eine Fraktur in der Unterkieferfront vor. Insgesamt erhielten 7 von den 10 Patienten, die in der Panoramaschichtaufnahme keine Anzeichen für eine Nekrose aufwiesen, ebenfalls eine Computertomographie. Bei 5 dieser 7 Patienten konnte hierdurch eine Nekrose diagnostiziert werden. Bei 2 Patienten war auch durch diese Untersuchungsmethode keine Nekrose feststellbar gewesen, jedoch kam es in der Skelettszintigraphie zu einem positiven Ergebnis.

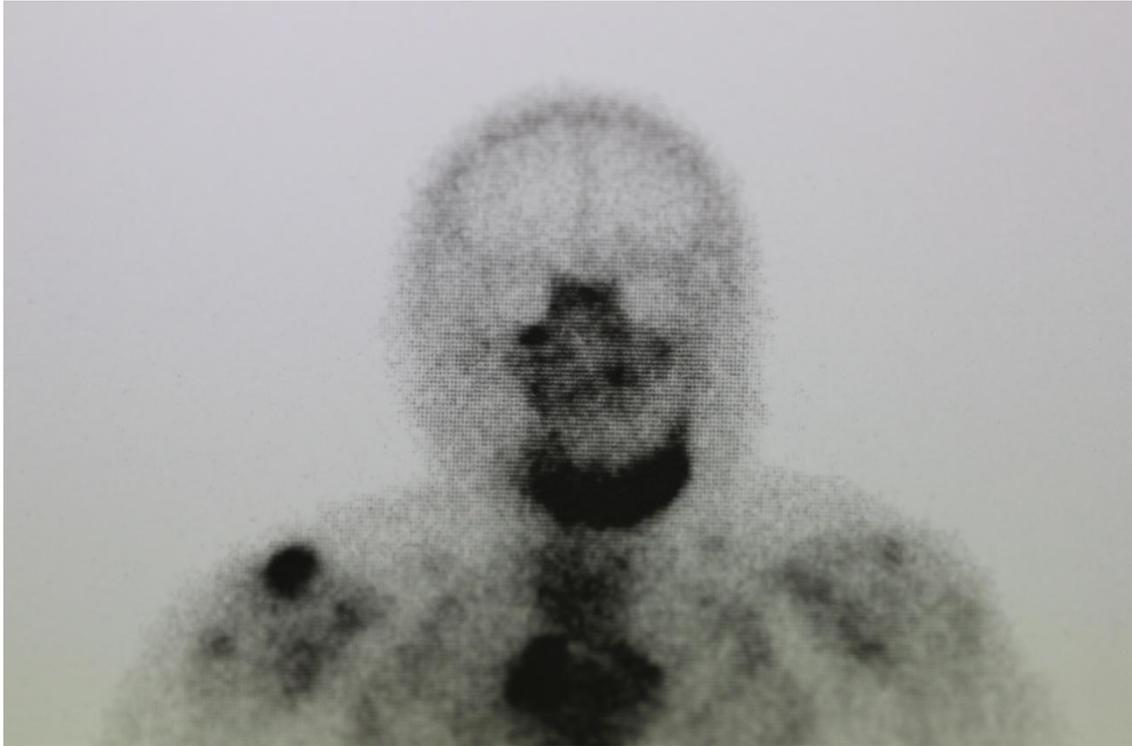


**Abb. 11: Ausschnitt eines CT-Bildes des Unterkiefers (frontal): Osteonekrose sowie persistierende Alveolen (Pfeil) im Frontzahn- und rechten Prämolarenbereich**



**Abb. 12: Ausschnitt eines CT-Bildes des rechten Unterkiefers (seitlich): Osteonekrose sowie persistierende Alveolen (Pfeil) im Frontzahn- und Prämolarenbereich**

Bei den durchgeführten Skelettszintigraphien (Abb. 13) kam es bei 36 Patienten (90 %) zu einer Traceranreicherung (Technetium-99m) im Nekrosegebiet.



**Abb. 13: Skelettszintigraphie mit Traceranreicherung im Unterkieferbereich**

Bei 54 Patienten erfolgte eine Labordiagnostik. 32 der Patienten (59,3 %) hatten erhöhte Glucosewerte. Bei 39 Patienten (72,2 %) war der Hämoglobingehalt erniedrigt. 23 Patienten (42,6 %) zeigten pathologische Kreatininwerte und 15 Patienten (27,8 %) hatten einen pathologischen Harnstoffwert. Erhöhte CRP-Werte wurden bei 25 Patienten (46,3 %) nachgewiesen. Die übrigen Laborwerte (Natrium, Kalium, Kalzium, TSH, Quick, APTT, Leukozyten und Thrombozyten) waren bei maximal bis zu 10 Patienten pathologisch verändert.

### 3.11 Erster stationärer Aufenthalt

57 Patienten (96,6 %) wurden stationär aufgenommen. Ein Patient erhielt ausschließlich eine ambulante Therapie, da er einen stationären Aufenthalt ablehnte. Ein weiterer Patient lehnte die gesamte weiterführende Abklärung und Therapie ab und wurde somit in die nachfolgenden Analysen bzw. Berechnungen nicht mit einbezogen.

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes betrug 10,3 Tage. Alle 57 stationär behandelten Patienten erhielten eine intravenöse Antibiotikatherapie. Die Standardmedikation Mezlocillin/Sulbactam wurde 44 Patienten (77,2 %) appliziert. Aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen auf diese Medikamentenkombination erhielten 6 Patienten (10,5 %) Clindamycin und ein Patient (1,8 %) das Kombinationspräparat aus Amoxicillin und Clavulansäure. Weitere 5 Patienten (8,8 %) erhielten vor dem operativen Eingriff Mezlocillin/Sulbactam und postoperativ Clindamycin. Ein Patient (1,8 %) wechselte nach 2 Tagen präoperativer Mezlocillin/Sulbactam -Gabe auf Clindamycin, ebenfalls aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen.

51 Patienten (87,9 %) – inklusive dem ambulant behandelten Patienten - wiesen vor der operativen Revision der Kiefernekrose ein sanierungsbedürftiges Gebiss auf. Kein sanierungsbedürftiges Gebiss lag bei 4 Patienten mit einem Mammakarzinom, 2 Plasmozytompatienten und 1 Patient mit einer Osteoporose vor und somit ein annähernd gleicher prozentualer Anteil (12 – 19 %) in den jeweiligen Grunderkrankungen. Dagegen war der dentale Status bei allen Patienten mit einem Prostata-/ Bronchial- oder Nierenzellkarzinom sanierungsbedürftig.

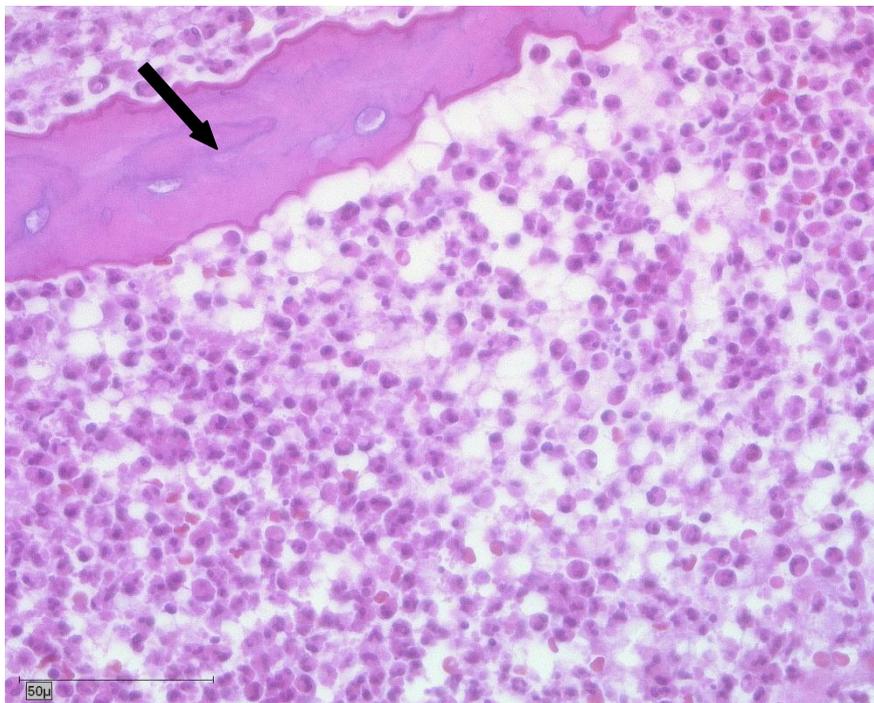
### 3.12 Operatives Vorgehen

Bei der operativen Versorgung der BRONJ wurde bei 35 (60,3 %) der 58 Patienten zusätzlich zu einer Dekortikation des Ober- oder/und des Unterkiefers eine Zahnsanierung durchgeführt. In 35 Fällen (60,3 %) wurden Bereiche des Unterkiefers dekortiziert und in 18 Fällen (31,0 %) des Oberkiefers. Bei 4 Patienten (6,9 %) mussten sowohl der Ober- als auch der Unterkiefer dekortiziert werden. Eine Unterkieferkastenresektion erhielten 2 Patienten (3,4 %) und bei einem Patienten (1,7 %) wurde eine Unterkiefer-Kontinuitätsresektion durchgeführt. Bei 57 Patienten erfolgte eine lokale plastische Deckung. Nur bei einem Patienten war eine gefäßgestielte myokutane Fernlappenplastik notwendig.

### 3.13 Pathohistologische und mikrobiologische Ergebnisse

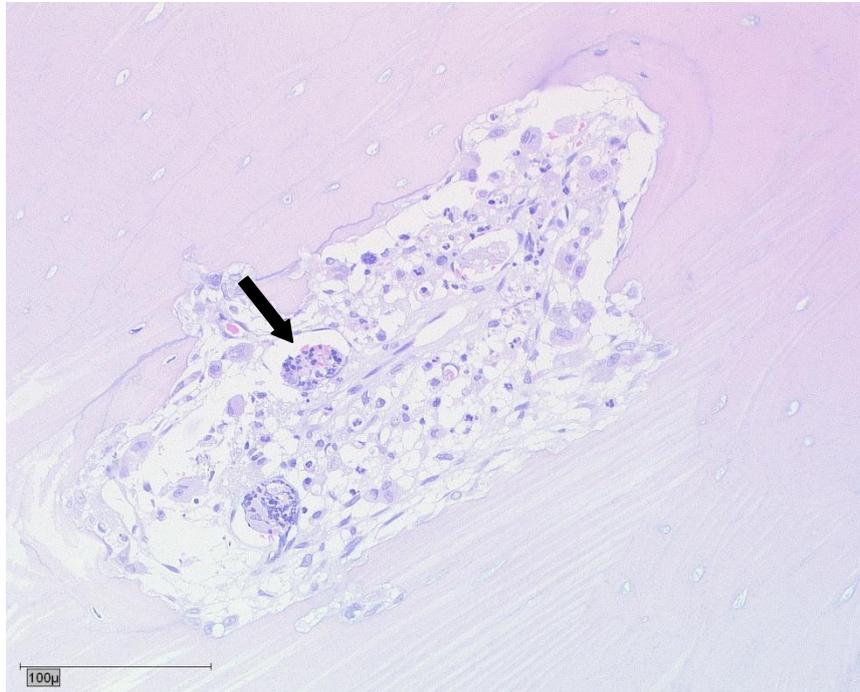
In 46 Fällen (79,3 %) wurden intraoperativ gewonnene Biopsien histopathologisch aufgearbeitet. Abstriche wurden entsprechend der Dokumentation in den Krankenakten lediglich in 6 Fällen (10,3 %) durchgeführt.

Aus der nachfolgenden Tab. 12 wird deutlich, dass eine floride Osteomyelitis etwas häufiger auftrat als eine chronische Osteomyelitis. Insgesamt 39 Patienten (84,8 %) wiesen entweder eine floride, eine chronische Osteomyelitis oder beide Formen gleichzeitig auf. Eine Sequesterbildung lag bei insgesamt 7 Patienten vor (Abb. 14 + 15).



**Abb. 14: floride und chronische Osteomyelitis mit Ausbildung eines Sequesters (Pfeil) bei Bisphosphonat-assoziiierter Nekrose des Unterkiefers (HE-Färbung)**

In 54,3 % der Fälle stellten sich Osteonekrosen in den Präparaten dar.



**Abb. 15: Osteonekrose mit Einwanderung von Entzündungszellen (Pfeil) (HE-Färbung)**

Eine bakterielle Besiedlung wurde nur bei 13 Präparaten entdeckt. Dabei wurden speziell Actinomyceten in ungefähr jedem 10. Präparat nachgewiesen. Dagegen war das Auftreten von Pilzen mit 2,1 % gering ausgeprägt.

**Tab. 12: Histopathologische Ergebnisse (n = 46)**

Pathologische Besonderheiten	Anzahl	Anteil in %
Floride Osteomyelitis	30	65,2
Chronische Osteomyelitis	28	60,9
Osteonekrose	25	54,3
Sequester	7	15,2
Bakterielle Besiedlung	13	28,3
Spezielle bak. Besiedlung durch Actinomyceten	5	10,9
Pilze	1	2,2

### 3.14 Ambulante postoperative Therapie

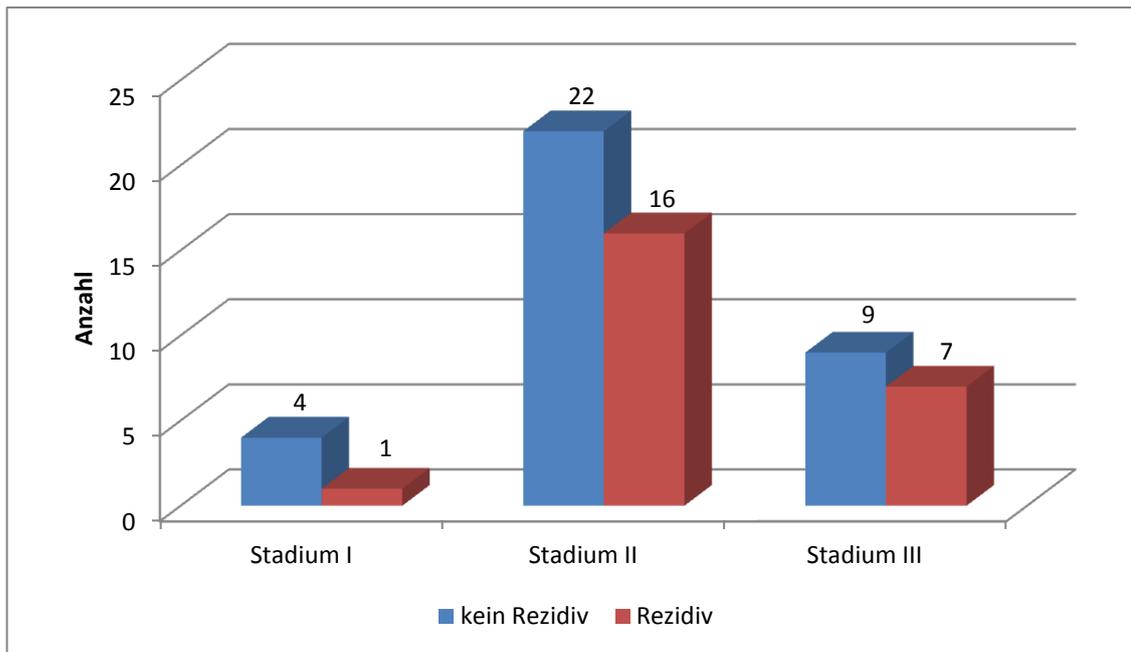
Von den 58 Patienten, die sich für eine operative Behandlung entschieden hatten, wurde postoperativ bei 34 Patienten (58,6 %) eine ambulante Antibiose durchgeführt. Hierbei wurde 22 mal (64,7 %) Sultamicillin und 7 mal (20,6 %) Clindamycin verordnet. Die restlichen 4 Patienten erhielten Cefaclor, Metro-nidazol oder Amoxicillin/Clavulansäure. Im Durchschnitt wurde die ambulante Antibiose von den Patienten 6,3 Tage eingenommen.

### 3.15 Rezidive

Bei den Rezidivpatienten handelt es sich um 15 Frauen und 9 Männer. Das bedeutet, dass 47,4 % der Männer und 38,5 % der Frauen ein Rezidiv bekamen.

Insgesamt traten bei 24 Patienten (41,4 %) ein oder mehrere Rezidive der Osteonekrosen auf. Während des Zeitraumes der Datenerhebung kam es bei 14 Patienten zu einem Osteonekroserezidiv, bei 5 Patienten zu zwei Rezidiven und bei 4 Patienten zu drei Rezidiven. Ein besonderer Fall stellt eine Patientin dar, die mit insgesamt 16 Rezidiven behandelt wurde. Im Durchschnitt kam es bei den Patienten 5,1 Monaten nach Behandlung der ersten Osteonekrose zum Nekroserezidiv. In 75 % der Fälle trat die neue Nekrose an der gleichen Stelle wie beim Erstereignis auf. Bei 2 Patienten (8,3 %) wurde die neue Nekrose an einer anderen Lokalisation des Kieferknochens als beim ersten Auftreten festgestellt. Dass es zu einem Rezidiv im Bereich der ehemaligen Nekrosestelle sowie zu einem Befall einer weiteren Lokalisation kam, lies sich bei insgesamt 4 Patienten (16,7 %) nachweisen.

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen dem Stadium der ersten Nekrose und dem Auftreten eines Rezidivs, so wird deutlich, dass eine annähernd regelmäßige Verteilung in den einzelnen Stadien vorliegt. So entwickelte einer (20 %) der 5 Patienten im Stadium I ein Osteonekroserezidiv. Im Stadium II entwickelten 16 (42,1 %) der 38 Patienten und im Stadium III 7 der 16 Patienten (43,75 %) ein Rezidiv (Abb. 16).



**Abb. 16: Stadium der ersten Nekrose im Vergleich zu Patienten mit und ohne Rezidiv (n = 59)**

Analysiert man die Relation der aufgetretenen Rezidive zu den Grunderkrankungen der Patienten, so fällt auf, dass nur Patienten mit einer malignen Erkrankung Rezidive entwickelten. Jeweils 9 Patienten mit einem Plasmozytom (52,9 %) und einem Mammakarzinom (42,9 %) bekamen ein oder mehrere Rezidive sowie 4 von 10 Patienten mit einem Prostatakarzinom (40 %). Des Weiteren bekam ein Patient mit Nierenzellkarzinom eine weitere Nekrose und ein Patient mit einem Bronchialkarzinom entwickelte 2 Rezidive. Von den insgesamt 7 Patienten mit einer Osteoporose trat bei keinem ein Nekroserezidiv auf.

Setzt man die Rezidivquote mit den applizierten Bisphosphonaten in Verbindung, so wird deutlich, dass jeder Patient mit einer Rezidivnekrose mit Pamidronsäure und/oder Zoledronsäure behandelt worden ist. 14 Rezidivpatienten hatten nur Zoledronsäure erhalten. 4 Patienten sind nur mit Pamidronsäure behandelt worden. Bei 6 weiteren Patienten erfolgte ein Wechsel des Bisphosphonatpräparats. In 83,3 % der Fälle (20 Patienten) waren bei diesen Patienten ein oder mehrere Abschnitte des Unterkiefers befallen.

Über die Hälfte der Rezidivpatienten (13 Patienten, 54,2 %) hatte beim Erstauftreten der Nekrosen schon einen Befall von mehreren Kieferabschnitten. Hierbei war bei jedem Patienten - mit einer Ausnahme - immer der Unterkiefer betroffen. Beim ersten Rezidiv waren es noch 9 Patienten (37,5 %), die einen Befall mehrerer Abschnitte aufwiesen.

Das erste Rezidiv nach abgeschlossener Behandlung trat im Durchschnitt nach 5,1 Monaten auf.

Es konnte keine Korrelation zwischen der Rezidivrate und dem Alter, dem Geschlecht, den einzelnen zur Bisphosphonat-Behandlung führenden Grunderkrankungen, oder stattgehabten Zahnextraktionen während der Bisphosphonattherapie gefunden werden. Auch ein häufiger Wechsel der Bisphosphonatpräparate führte nicht zu einer veränderten Rezidivhäufigkeit.

### 3.16 OHIP-G-14

Jedem der 58 Patienten dieser Studie wurden zwei Versionen des OHIP-G-14-Fragebogens zugeschickt, die anonym beantwortet werden konnten. Der erste Fragebogen bezog sich auf die Einschränkung der mundbezogenen Lebensqualität durch die Osteonekrose vor therapeutischen Maßnahmen, und der zweite Bogen betrachtete die Situation nach der chirurgischen Behandlung. Zusätzlich wurden dem Fragebogen noch 2 weitere Fragen, die sich zum einen mit Kiefergelenks- und Kauproblemen und zum anderen mit der Gesichtsästhetik befassten, hinzugefügt.

Insgesamt wurden von 26 Patienten die OHIP-Fragebögen ausgefüllt zurückgesandt. Bei einem Patienten waren die Fragen so unzureichend beantwortet worden, dass diese Bögen nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden. In 10 Fällen wurde mitgeteilt, dass die angeschriebenen Patienten zwischenzeitlich verstorben waren. In 4 Fällen kamen die Bögen zurück, da die Patienten unbekannt verzogen waren. Das bedeutet, dass von 44 lebenden Patienten 26 Patienten die Bögen zurücksandten. Damit beträgt die Rücklaufquote 59,1 %.

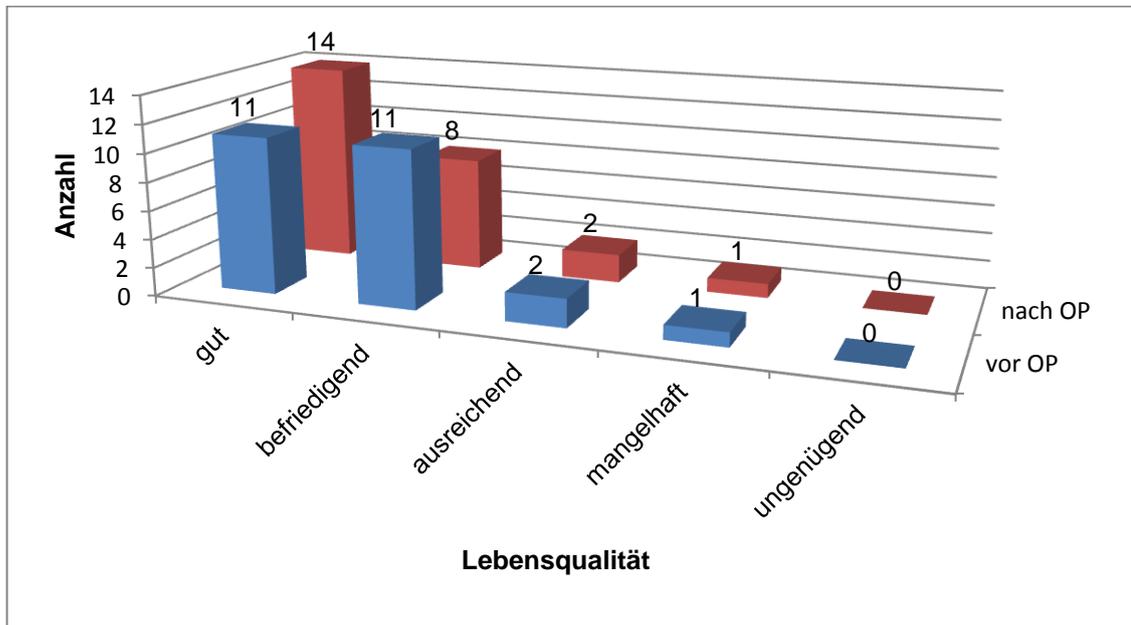
Aufgrund der anonym zurückgesendeten Fragebögen konnte keine weitere Differenzierung zwischen den einzelnen Grunderkrankungen, die zur Bisphosphonateinnahme führten, durchgeführt werden.

In der Gesamtauswertung des originären OHIP-G-14-Fragebogens, ohne Zurechnung der beiden Zusatzfragen, zeigte sich, dass vor der Behandlung der Kiefernekrosen jeweils 11 Patienten (je 44,0 %) ihre Lebensqualität als gut bzw. als befriedigend beschrieben. 2 Patienten (8,0 %) empfanden ihre Lebensqualität als ausreichend und nur ein Patient (4,0 %) wurde der Kategorie mit einer mangelhaften Lebensqualität zugeteilt. Kein Patient empfand seine Lebensqualität hinsichtlich der BRONJ als ungenügend. Die durchschnittliche Punktzahl betrug 13,8 und liegt somit im oberen Grenzbereich der befriedigenden Lebensqualität. Die Minimum-Maximum-Werte lagen zwischen 0 Punkten und 37 Punkten. Der Median lag bei 13 Punkten.

Nach abgeschlossener Behandlung (laut Auswertung des originären Fragebogens) gaben 14 Patienten (56 %) eine gute Lebensqualität, 8 Probanden (32 %) eine befriedigende und zwei Patienten (8,0 %) eine ausreichende und ein Patient (4%) eine mangelhafte Lebensqualität an. Auch hier gab es keine Punktzahl im Bereich einer ungenügenden Lebensqualität. Die mittlere Punktzahl betrug hierbei 11,44 Punkte. Dieser Wert liegt im Bereich einer befriedigenden Lebensqualität. Auch hier betrug der Minimalwert 0, der Maximalwert dagegen ist mit 39 Punkten höher als der Maximalwert vor therapeutischen Eingriffen. Der Median lag bei 8 Punkten.

Die Differenz zwischen der Gesamtwertung vor und nach Behandlung beträgt 2,36 Punkte. Dies bedeutet eine leichte Verbesserung nach therapeutischen Eingriffen. Insgesamt 6 Patienten zeigten jedoch eine Verschlechterung der Punktwerte von 1 bis zu 37 Punkten. Dies bedeutet eine Verschlechterung um bis zu 3 Kategorien. Die stärkste positive Verbesserung zeigte ein Patient mit einer Punktedifferenz von 21 Punkten. Dieser Patient lag vor Behandlung mit 22 Punkten gerade noch im Bereich der befriedigenden Lebensqualität. Nach Behandlung hatte dieser Patient nur noch einen Minimalwert von einem Punkt und hat somit seine Lebensqualität durch die Behandlung um 1 Kategorie verbessert. Die Bewertung der Lebensqualität sowie vor als auch nach

Behandlung der Kiefernekrose wird in der Abbildung 17 noch einmal graphisch verdeutlicht. Insgesamt kam es somit zu keiner signifikanten Veränderung der Gesamtlebensqualität nach entsprechender Behandlung ( $p = 0,42$ ).

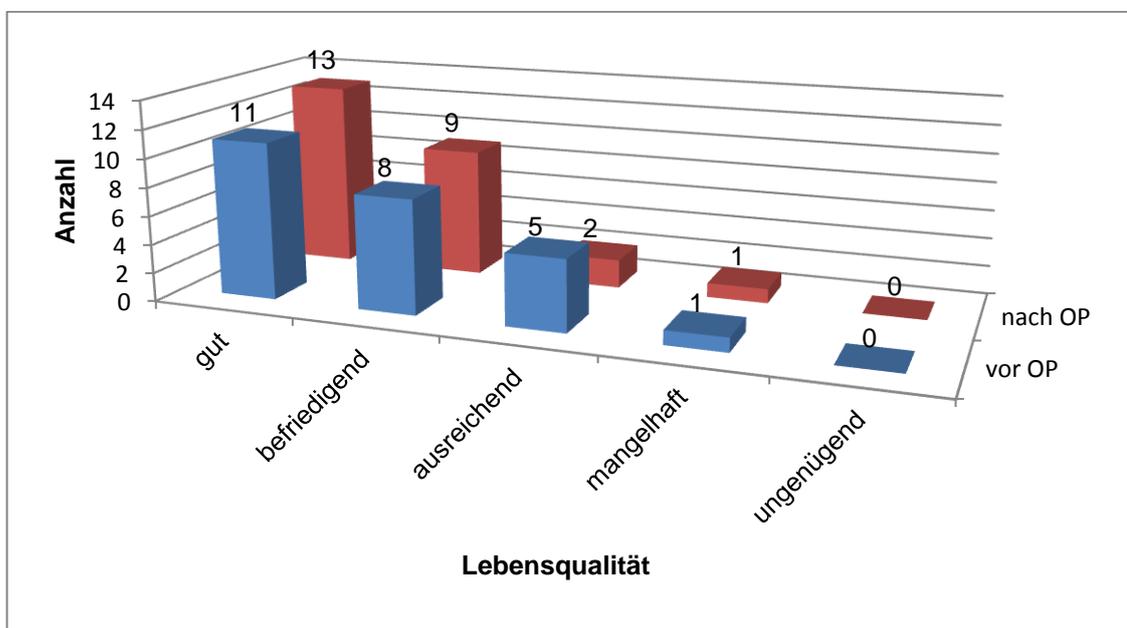


**Abb. 17: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und Lebensqualität, OHIP-G-14 ohne Zusatzfragen (n = 25)**

Betrachtet man die Gesamtauswertung inklusive der beiden Zusatzfragen (Abb. 18), zeigt sich, dass vor der Behandlung der Kiefernekrosen ebenfalls 11 Patienten (44,0 %) ihre Lebensqualität als gut beschrieben, jedoch nur 8 Patienten (32,0 %) empfanden ihre Lebensqualität als befriedigend und 5 Patienten (20,0 %) als ausreichend. Wiederum nur ein Patient (4,0 %) wurde der Kategorie mit einer mangelhaften Lebensqualität zugeteilt. Die durchschnittliche Punktzahl betrug 16,88 und liegt somit im Bereich der befriedigenden Lebensqualität. Die Minimum-Maximum-Werte lagen zwischen 1 Punkt und 41 Punkten. Der Median lag bei 16 Punkten.

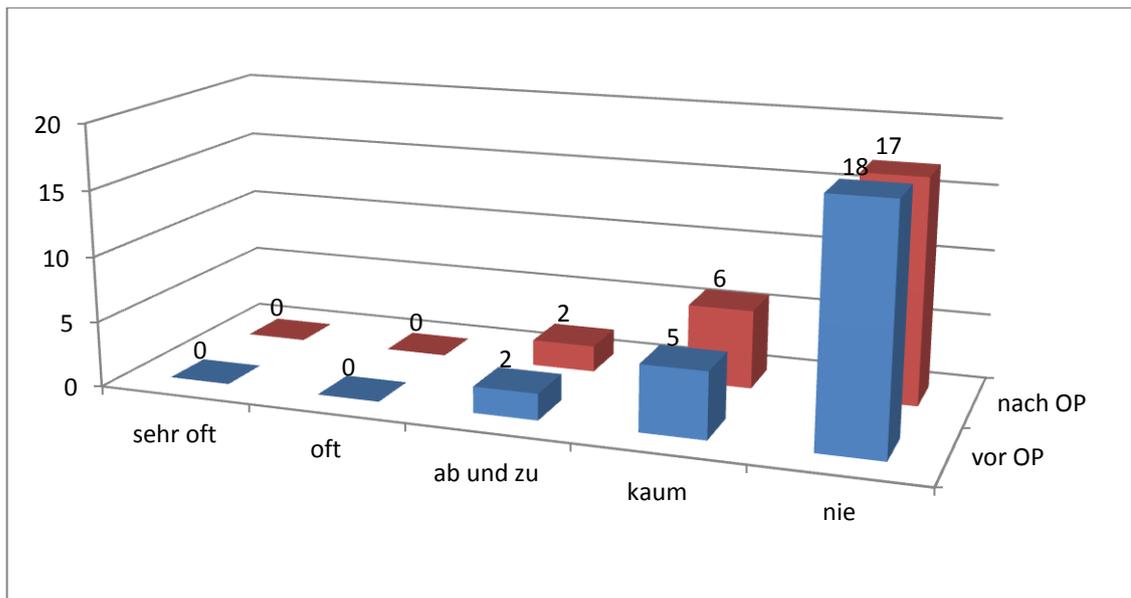
Nach abgeschlossener Behandlung gaben 13 Patienten (52 %) eine gute Lebensqualität, 9 Probanden (36 %) eine befriedigende, zwei Patienten (8,0 %) eine ausreichende und ein Patient eine mangelhafte Lebensqualität an. Die

mittlere Punktzahl betrug hierbei 14,04 Punkte. Dieser Wert liegt im oberen Grenzbereich der befriedigenden Lebensqualität. Auch hier betrug der Minimalwert 1, der Maximalwert dagegen ist mit 45 Punkten höher als der Maximalwert vor therapeutischen Eingriffen. Der Median lag bei 10 Punkten. Die Differenz zwischen der Gesamtwertung vor und nach Behandlung beträgt 2,84 Punkte. Im Vergleich zu dem Wert des originären OHIP-Fragebogens mit dem Wert von 2,36 ist hier kein gravierender Unterschied zu vermerken. In der Abbildung 6 wird die Auswertung inklusive der zusätzlichen beiden Fragen veranschaulicht. Insgesamt 4 Patienten zeigten jedoch eine Verschlechterung der Punktwerte von 1 bis zu 41 Punkten. Die stärkste positive Verbesserung zeigte ein Patient mit einer Punktedifferenz von 25 Punkten. Dieser Patient lag vor Behandlung mit 26 Punkten gerade noch im Bereich der ausreichenden Lebensqualität. Nach Behandlung hatte dieser Patient nur noch einen Minimalwert von einem Punkt und hatte somit seine Lebensqualität durch die Behandlung um 2 Kategorien verbessert. Auch hier kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Lebensqualität ( $p = 0,378$ ).



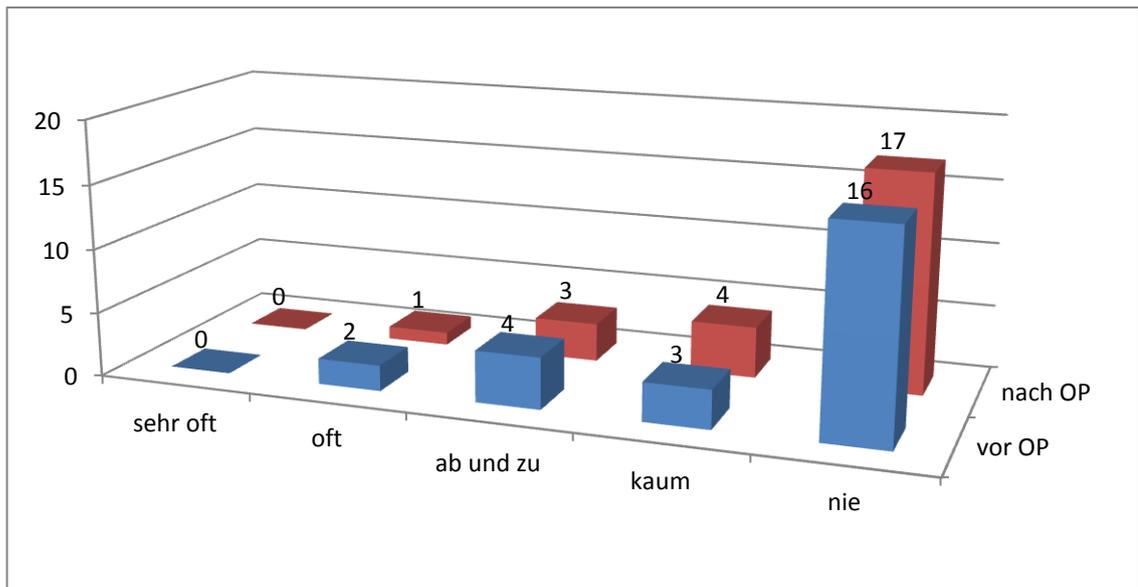
**Abb. 18: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und Lebensqualität, OHIP-G-14 plus 2 Zusatzfragen (n = 25)**

Auf die erste Frage des OHIP-Bogens, ob Schwierigkeiten aufgrund der Osteonekrose bestanden, bestimmte Worte auszusprechen, gaben 18 Patienten vor der Operation und 17 Patienten nach der Operation an, „nie“ Schwierigkeiten gehabt zu haben. Jeweils 2 Patienten kreuzten „ab und zu“ an und 5 Patienten hatten vor der Operation und 6 Patienten nach der Operation „kaum“ Beschwerden. Dies bedeutet einen Anstieg des Mittelwertes von 0,36 auf 0,4 Punkte, ( $p = 0,826$ ).



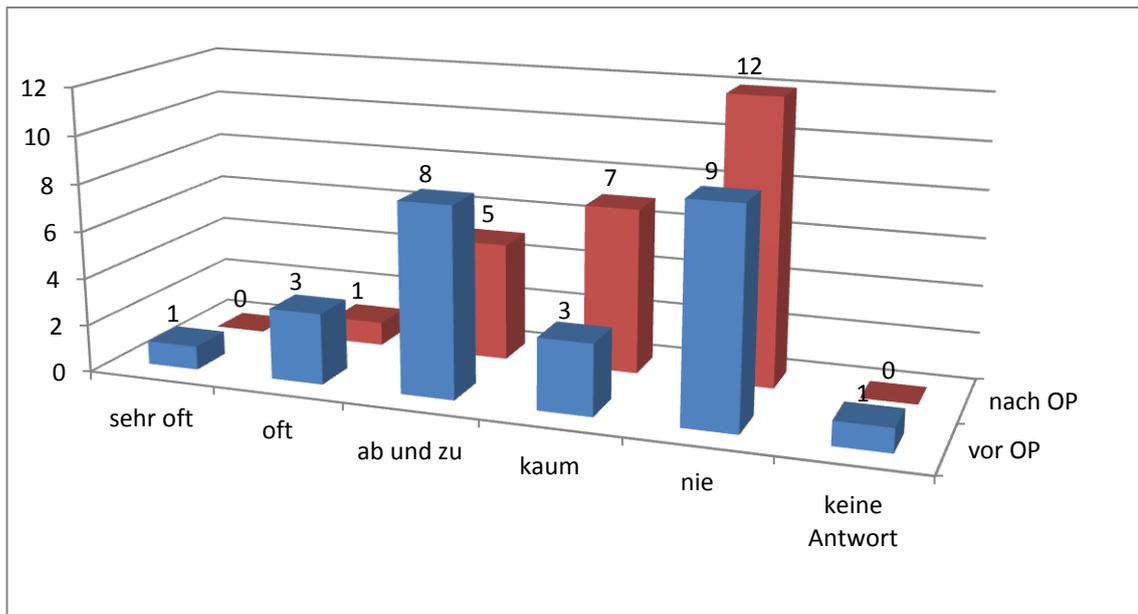
**Abb. 19: Schwierigkeiten, bestimmt Worte auszusprechen? (n = 25)**

Die zweite Frage betraf die Beeinträchtigung des Geschmackssinnes. Hierbei gaben 16 Patienten vor und 17 Patienten nach Behandlung an, „nie“ Probleme gehabt zu haben. Die restlichen Patienten hatten „oft“ bis „kaum“ Probleme vor sowie nach Behandlung. Dadurch kam es zu einem Punkteabfall des Mittelwertes von 0,68 auf 0,52 Punkte, ( $p = 0,556$ ).



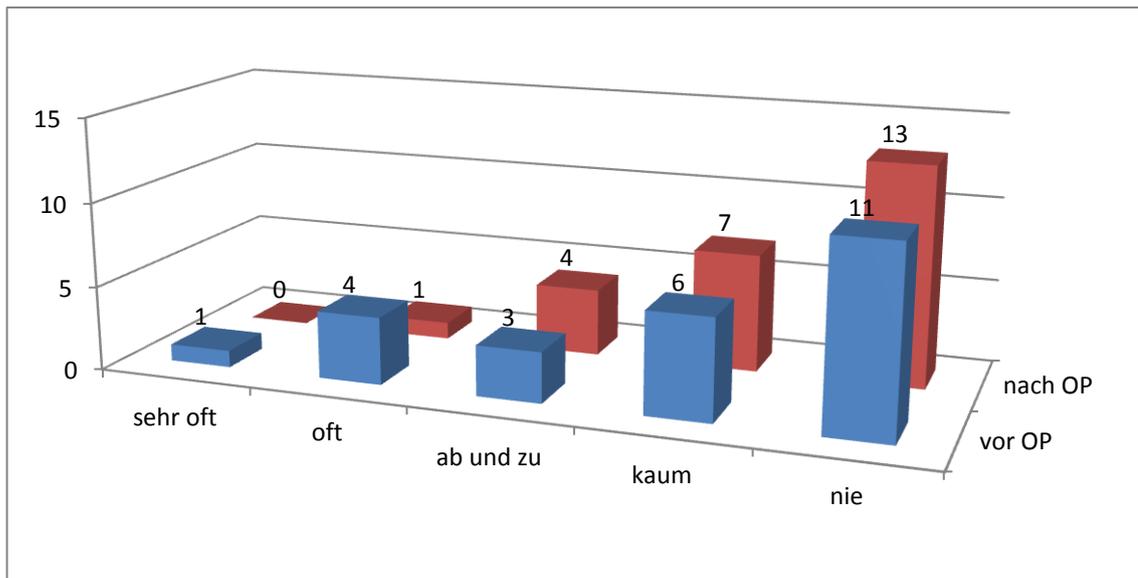
**Abb. 20: Beeinträchtigung des Geschmacksinnes (n = 25)**

12 Patienten empfanden „sehr oft“ bis „ab und zu“, dass ihr Leben vor der Operation der Osteonekrose weniger zufriedenstellend war. Weitere 12 Patienten kreuzten „kaum“ und „nie“ an. Ein Patient gab hierzu keine Antwort. Nach der entsprechenden Behandlung gaben nur noch 6 Patienten an, „oft“ bis „ab und zu“ diesen Eindruck zu haben. Die restlichen 19 Probanden gaben „kaum“ bzw. „nie“ an. Von einem Ausgangswert von 1,33 Punkten verbesserte sich der Mittelwert auf 0,8 Punkte, ( $p = 0,095$ ).



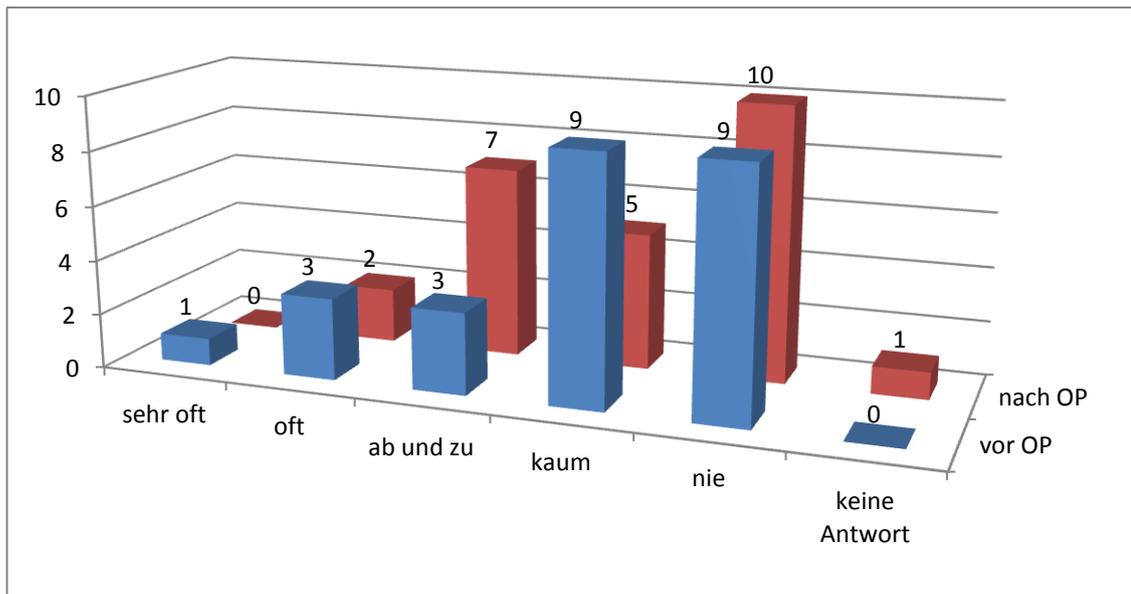
**Abb. 21: Eindruck eines allgemein weniger zufriedenstellenden Lebens (n = 25)**

Die Schwierigkeit, sich zu entspannen, gaben vor der Behandlung 8 Patienten mit der Beschreibung „sehr oft“ bis „ab und zu“ an. Die übrigen 17 Patienten hatten vor der Operation dieses Gefühl „kaum“ oder „nie“. Dies ergab einen Punktwert von 1,12 Punkten. Nach entsprechender Behandlung wurde nur noch von 5 Probanden angegeben „oft“ oder „ab und zu“ Entspannungsschwierigkeiten zu haben. 20 Patienten hatten „kaum“ oder „nie“ Probleme, sich zu entspannen. Diese Verbesserung zeigte sich auch durch einen Punkteabfall auf 0,72 Punkte, ( $p = 0,204$ ).



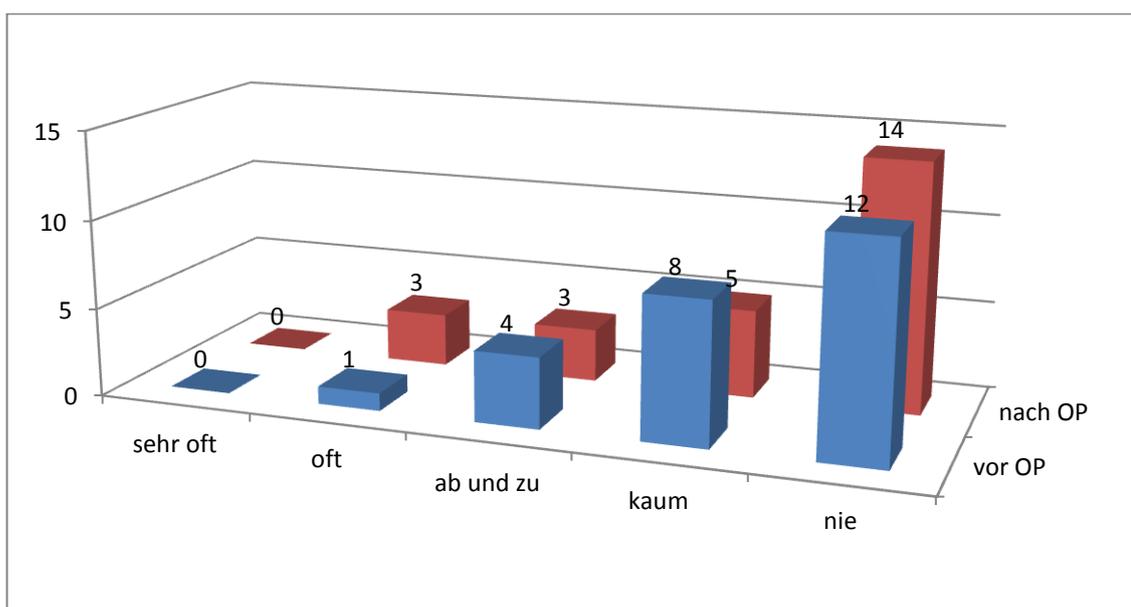
**Abb. 22: Schwierigkeiten, sich zu entspannen (n = 25)**

Die fünfte Frage beschäftigte sich mit dem Gefühl der Anspannung aufgrund der vorhandenen Kiefernekrosen. 7 Patienten hatten „sehr oft“ bis „ab und zu“ ein angespanntes Gefühl, dagegen hatten 18 Patienten keine oder kaum Probleme. Dies ergab einen Punktwert von 1,12. Nach der Behandlung kam es zu einer Punktverbesserung von 0,08 auf 1,04 Punkten. Bei einer fehlenden Antwort gaben 15 Patienten an, nach der Behandlung keine oder kaum Beschwerden gehabt zu haben. 9 Patienten und somit zwei Patienten mehr, hatten „oft“ bzw. „ab und zu“ ein Gefühl der Anspannung empfunden, ( $p = 0,805$ ).



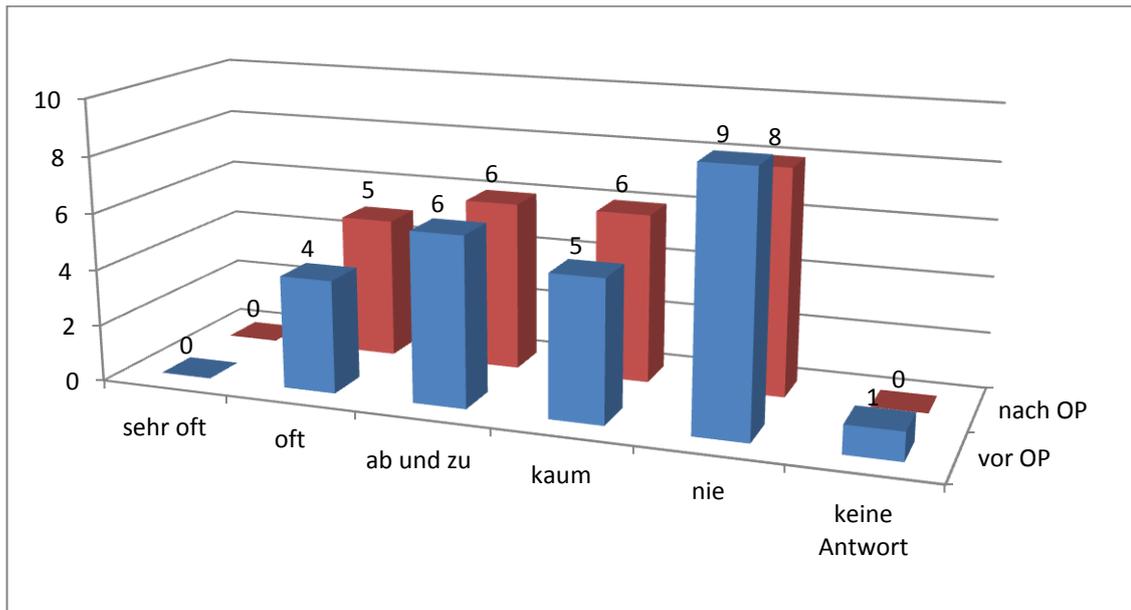
**Abb. 23: Gefühl der Anspannung (n = 25)**

Vor einer Behandlung der Nekrosen mussten Mahlzeiten von insgesamt 5 Patienten „oft“ oder „ab und zu“ unterbrochen werden. Postoperativ gab ein weiterer Patient diese Problematik an. Die restlichen 20 Patienten bzw. nach Behandlung 19 Patienten hatten hiermit „kaum“ und „nie“ Probleme. Nach Behandlung kam es zu einem minimalen Anstieg von 0,76 auf 0,8 Punkte, ( $p = 0,886$ ).



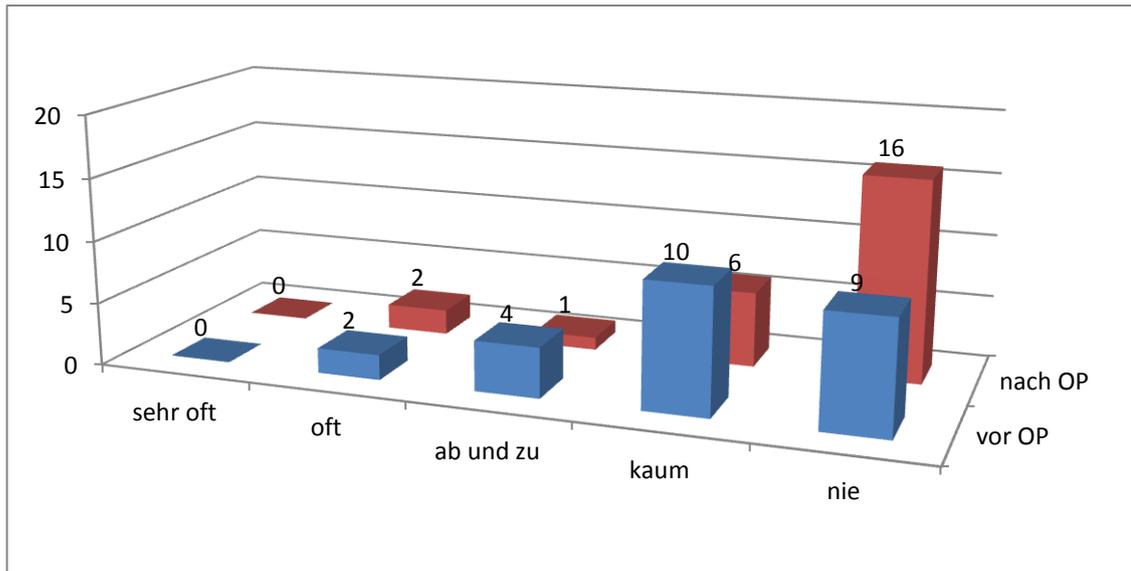
**Abb. 24: Unterbrechung von Mahlzeiten (n = 25)**

In der siebten Frage ging es darum, ob es den Patienten unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu sich zu nehmen. Hier zeigte sich, dass es nach der Behandlung zu einem Punktestieg von 1,21 auf 1,32 Punkte kam und somit zu einer leichten Verschlechterung, ( $p = 0,734$ ). Ein Patient machte für den Zeitraum vor seiner Behandlung keine Angabe.



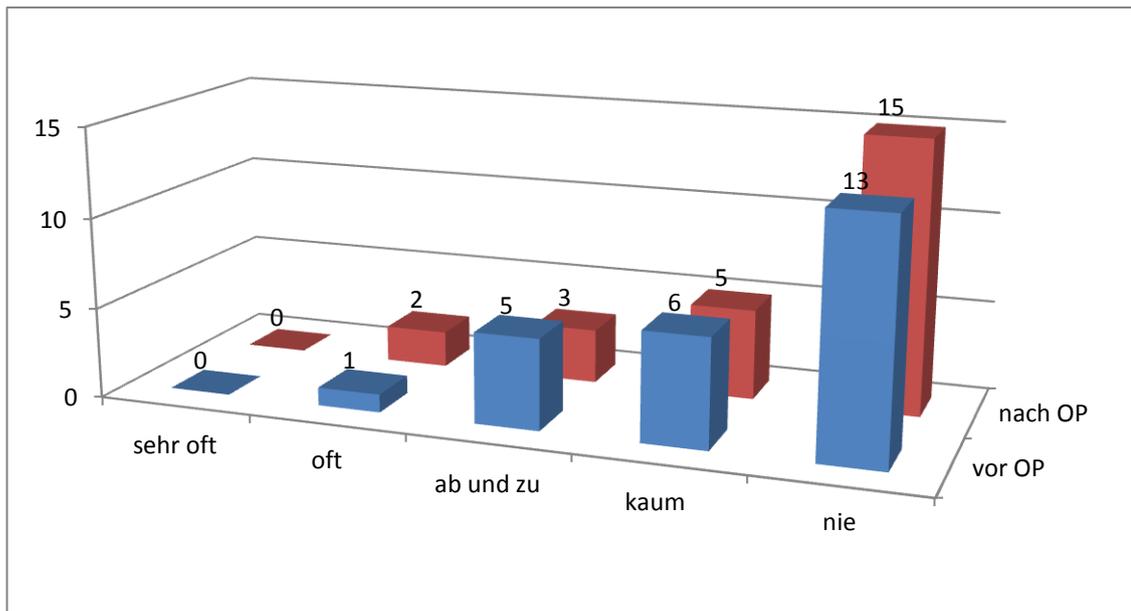
**Abb. 25: War es unangenehm, bestimmte Nahrungsmittel zu essen? (n = 25)**

Hinsichtlich der Reizbarkeit anderen Menschen gegenüber kam es nach der Behandlung der Nekrosen zu einer deutlichen Verbesserung. Die Gesamtsumme dieses Items fiel von 0,96 auf 0,56 Punkte. Vor der Behandlung gaben 6 Patienten an „oft“ oder „ab und zu“ reizbar zu sein. 19 Patienten hatten dieses Problem „kaum“ oder „nie“. Nach der entsprechenden Behandlung waren es nur noch 3 Patienten, die „oft“ oder „ab und zu“ eine Reizbarkeit äußerten. ( $p = 0,133$ )



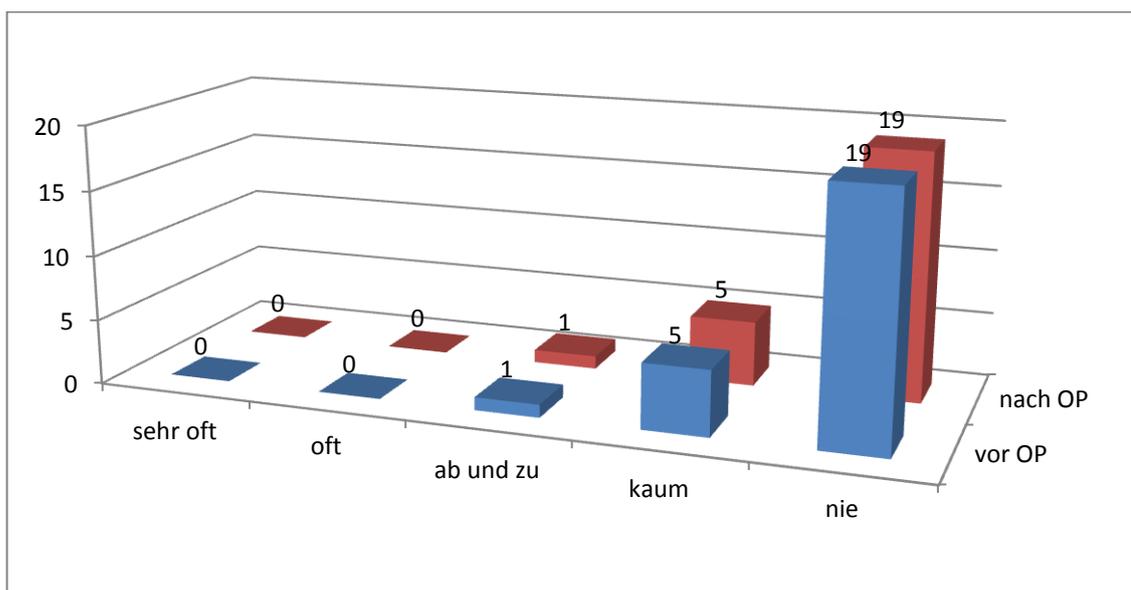
**Abb. 26: Reizbarkeit anderen Menschen gegenüber (n = 25)**

Die neunte Frage thematisierte die Schwierigkeit, alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen. Durch die Osteonekrose fühlten sich 6 Patienten vor der entsprechenden Behandlung „oft“ und „ab und zu“ gehemmt. 19 Patienten hatten hiermit „kaum“ oder „nie“ Probleme. Die Behandlung führte zu einer geringen Veränderung der Konstellation. Insgesamt waren es nur noch 5 Patienten, die sich „oft“ und „ab und zu“ eingeschränkt gefühlt haben. Der Punktwert sank von 0,76 auf 0,68 Punkte, ( $p = 0,769$ ).



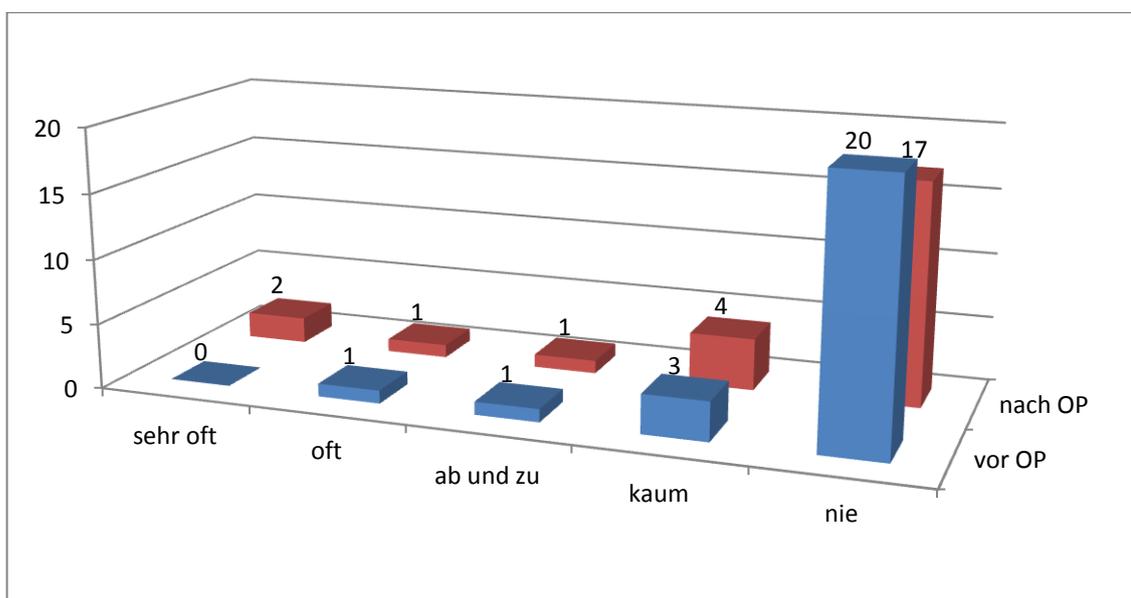
**Abb. 27: Schwierigkeiten alltägliche Beschäftigungen nachzugehen (n = 25)**

Aufgrund der Osteonekrose fühlte sich ein einzelner Patient sowohl vor als auch nach der Behandlung der Nekrose vollkommen unfähig, etwas zu tun. Die übrigen 24 Patienten hatten jeweils „kaum“ oder „nie“ das Gefühl einer vollkommenen Unfähigkeit. Der Punktwert von 0,28 änderte sich auch nach entsprechender Therapie nicht, ( $p = 1$ ).



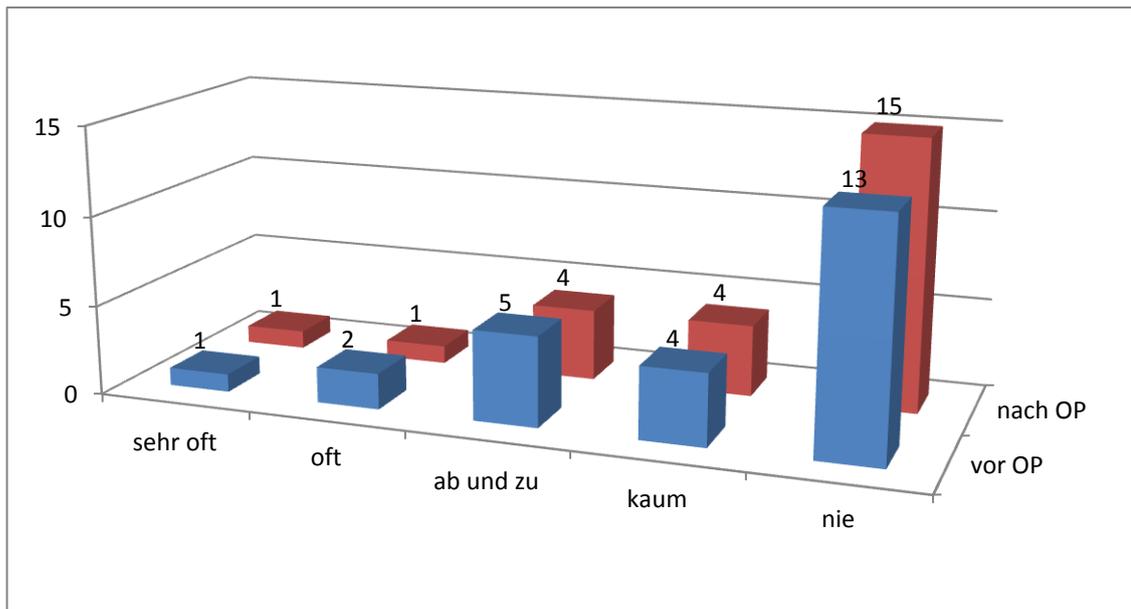
**Abb. 28: Vollkommene Unfähigkeit, etwas zu tun (n = 25)**

Ein Verlegenheitsgefühl aufgrund der Kiefernekrosen hatten vor dem therapeutischen Eingriff „oft“ und „ab und zu“ 2 Patienten. 23 Patienten waren „kaum“ oder „nie“ verlegen hinsichtlich der Nekrosen. Nach therapeutischen Maßnahmen kam es zu einem Anstieg des Verlegenheitsgefühls. 2 Patienten fühlten sich „sehr oft“ verlegen, zusätzlich zu 2 Patienten, die dieses Gefühl „oft“ und „ab und zu“ haben. Nur noch 21 Patienten hatten „kaum“ oder „nie“ Probleme. Insgesamt stieg der Gesamtwert von 0,32 auf 0,68 Punkten an, ( $p = 0,224$ ).



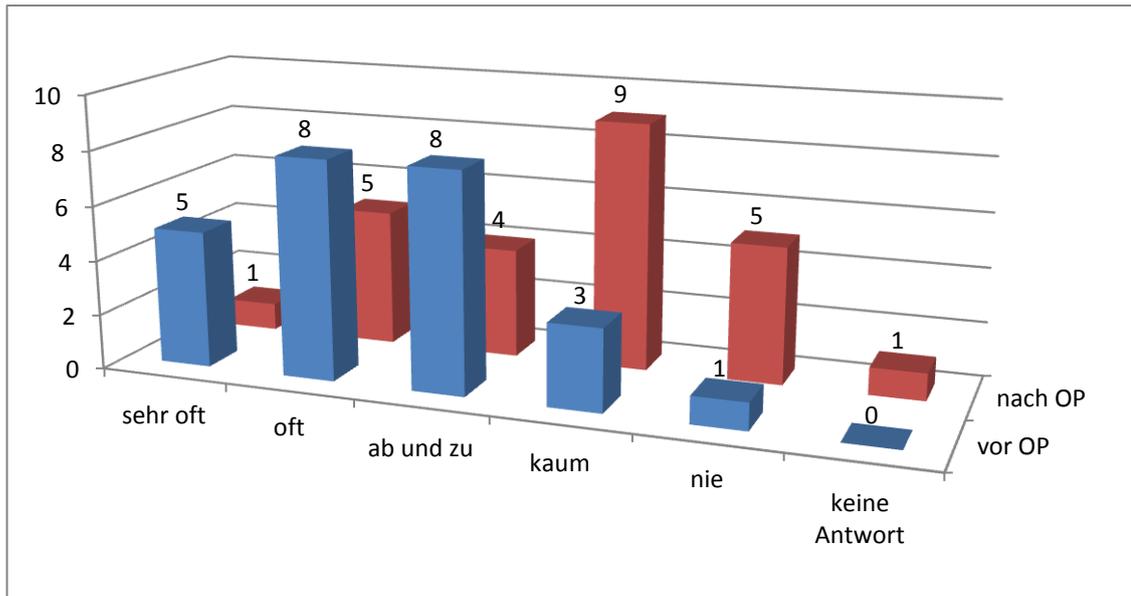
**Abb. 29: Verlegenheitsgefühl (n = 25)**

Die zwölfte Frage beschäftigte sich mit der Thematik, ob aufgrund der Kiefernekrose eine unbefriedigende Ernährung bestand. 8 Patienten bejahten dies mit den Angaben „sehr oft“ bis „ab und zu“. 17 Patienten hatten vor der Operation „kaum“ oder „nie“ Probleme mit der Nahrungsaufnahme. Nach dem operativen Eingriff gaben immer noch 6 Patienten an „sehr oft“ bis „ab und zu“ Probleme bei der Ernährung an. Postoperativ fiel der Wert von 0,96 auf 0,76 Punkten ab, ( $p = 0,548$ ).



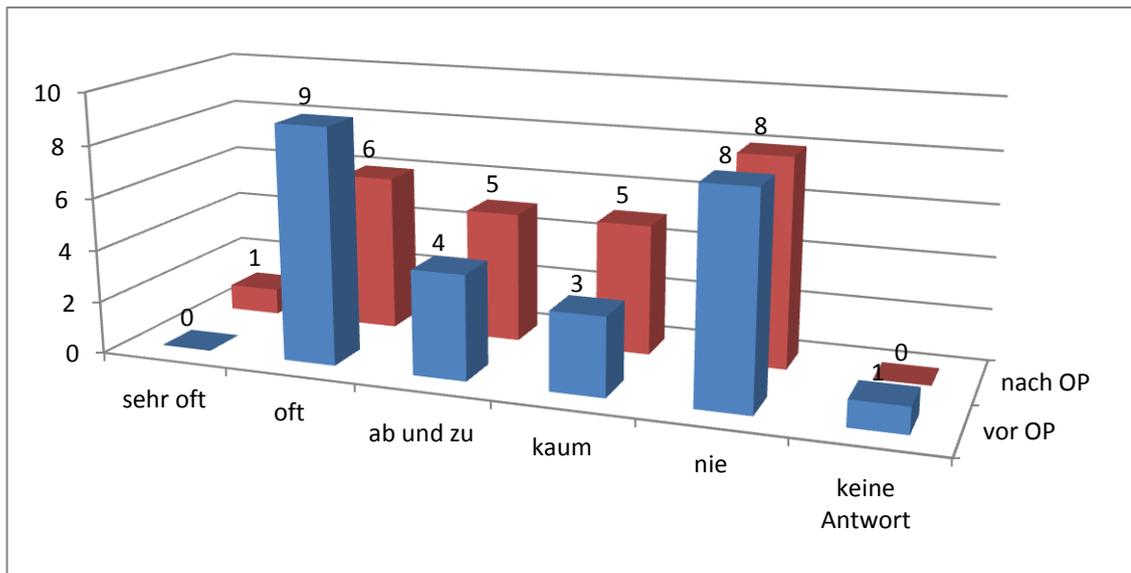
**Abb. 30: Unbefriedigende Ernährung (n = 25)**

Bei der Frage, ob Schmerzen im Mundbereich vorlagen, gaben 21 Patienten „sehr oft“ bis „ab und zu“ an. Nur 4 Patienten hatten vor der eingeleiteten Therapie „kaum“ oder „nie“ Schmerzen. Postoperativ hatten nur noch 10 Patienten „sehr oft“ bis „ab und zu“ Schmerzen. 14 Patienten hatten kaum bzw. keine Probleme. Ein Patient gab auf diese Frage keine Antwort. Hinsichtlich der gesamten Punkte für dieses Item ergibt sich eine Reduktion um annähernd die Hälfte – nämlich von 2,52 auf 1,38 Punkte. Hier konnte eine signifikante Besserung der Beschwerdesymptomatik nach der abgeschlossener Therapie festgestellt werden ( $p < 0,003$ ).



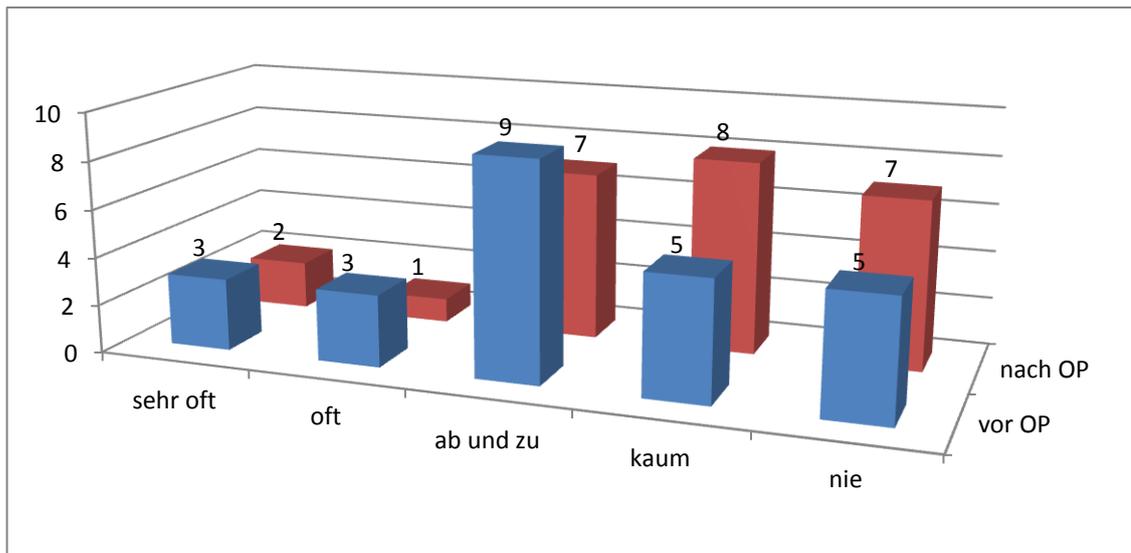
**Abb. 31: Schmerzen im Mundbereich (n = 25)**

Die letzte Frage des OHIP-Bogens beschäftigte sich mit einem unsicheren Gefühl im Zusammenhang mit den Zähnen, dem Mund oder dem vorhandenem Zahnersatz. Vor therapeutischen Maßnahmen gaben 13 Patienten an, sich „oft“ und „ab und zu“ unsicher zu fühlen. 11 Patienten hatten hiermit „kaum“ oder „nie“ Probleme. Ein Patient beantwortete diese Frage prätherapeutisch nicht. Postoperativ hatten noch 12 Patienten „sehr oft“ bis „ab und zu“ ein unsicheres Gefühl im Mundbereich. 13 Patienten hatten dieses Gefühl „kaum“ oder „nie“. Der Gesamtwert änderte sich posttherapeutisch von 1,58 auf 1,48 Punkte, ( $p = 0,783$ ).



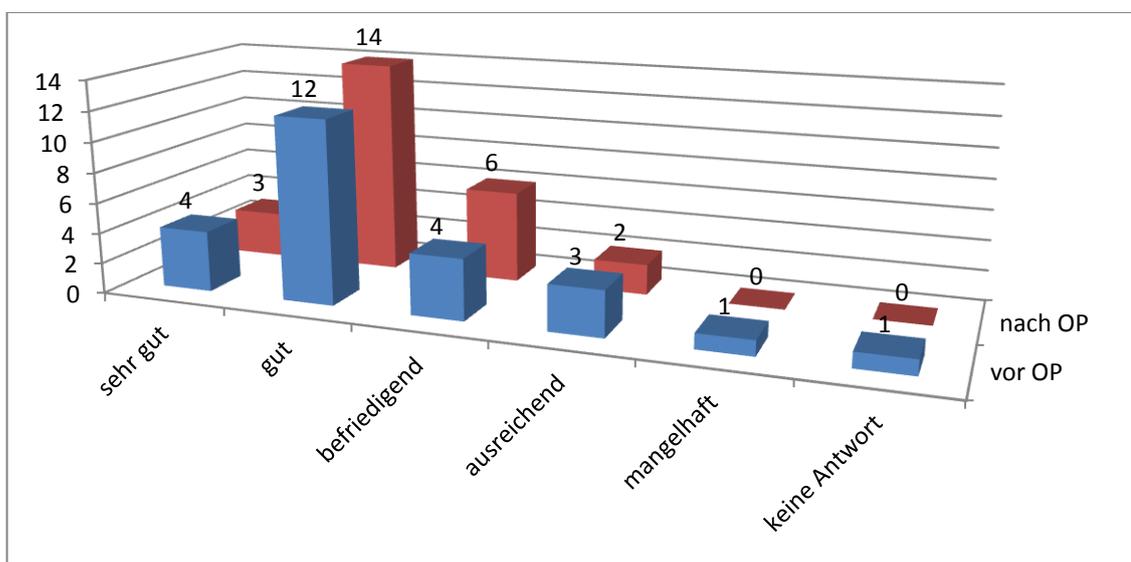
**Abb. 32: Unsicherheit mit Zähnen, Mund und Zahnersatz (n = 25)**

Die erste hinzugefügte Frage sollten Beschwerden im Kiefergelenksbereich oder während des Kauens analysieren. Prätherapeutisch gaben 15 Patienten (60,0 %) „sehr oft“ bis „ab und zu“ an, Beschwerden zu haben. 10 Patienten hatten „kaum“ oder „nie“ Probleme im Kiefergelenksbereich. Nach stattgefundener Therapie hatten nur noch 10 Patienten „sehr oft“ bis „ab und zu“ Beschwerden. Die restlichen 15 Probanden klagten „kaum“ oder „nie“ über Probleme im Gelenksbereich. In Punkten ausgedrückt verminderte sich die Beschwerdesymptomatik um genau 25 %, von 1,76 auf 1,32 Punkten, ( $p = 0,210$ ).



**Abb. 33: Beschwerden im Kiefergelenksbereich oder beim Kauen (n = 25)**

Die letzte Frage galt der Bewertung des eigenen Gesichts bzw. Aussehens. 16 Patienten empfanden ihr Aussehen vor der Operation als „sehr gut“ bis „gut“. Nach der therapeutischen Maßnahme waren es 17 Patienten. Die übrigen Patienten empfanden ihr Gesicht bzw. ihr Aussehen sowohl vor als auch nach dem operativen Ereignis als „befriedigend“ bis „mangelhaft“ an. Ein Patient gab keine präoperative Antwort. Der errechnete Wert änderte sich geringfügig von 1,36 auf 1,28 Punkte, ( $p = 0,724$ ).



**Abb. 34: Bewertung des Gesichts/Aussehens (n = 25)**

### 3.17 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend ergeben sich aus der Auswertung nachfolgende wichtige Ergebnisse:

- Bei den Grunderkrankungen imponierte mit 35,6 % das Mammakarzinom vor dem Plasmozytom mit 28,8 %.
- Nur 2 Patienten (3,4 %) wurden vor Beginn der Bisphosphonattherapie einem Zahnarzt oder MKG-Chirurgen vorgestellt, obwohl nachweislich bei 37 Patienten (62 %) ein sanierungs-bedürftiges Gebiss vorgelegen hat.
- Die durchschnittliche Dauer von der ersten Bisphosphonateinnahme bis zur Kiefernekrose betrug 50,1 Monate, wobei die einzelnen Medikamente unterschiedliche Zeitintervalle aufwiesen.
- Ein Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und zeitlichem Auftreten der Kiefernekrose konnte nicht gefunden werden
- 71,4 % der Patienten entwickelten ihre erste Nekrose innerhalb der ersten 5 Jahre ( $p < 0,001$ ).
- Die meisten Patienten (38 Patienten) stellten sich im Stadium II vor.
- Der Unterkiefer war mit 61 % am häufigsten betroffen.
- Primär lagen singuläre Läsionen vor (64 %).
- Die Rezidivquote nach Therapie lag bei 41,4 %, wobei in 75 % der Fälle die Nekrose an der gleichen Stelle auftrat.
- Die Rezidivrate war bei Zoledronsäure am häufigsten.
- Bei den Osteoporosepatienten kam es zu keiner Rezidivbildung.
- Ihre Lebensqualität vor Therapie empfanden je 44% der Patienten als gut oder befriedigend.
- Nach Therapie zeigte sich eine leichte, nicht signifikante Verbesserung der Lebensqualität.
- Eine signifikante Verbesserung im positiven Sinne konnte nach Therapie nur bei der Schmerzsymptomatik festgestellt werden.

## 4 Diskussion

Primäres Ziel dieser Studie war es, zu klären, inwieweit die Bisphosphonatbedingte Kiefernekrose zu einer Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führt. Bislang wurde diese Thematik nur in zwei Studien detaillierter behandelt, von Miksad et al. 2011 und von Kyrigidis et al. 2012. Weiterhin sollten Risikofaktoren, klinische Präsentationen der Nekrosen, Therapie-suffizienz und Rezidivraten untersucht werden.

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Geschlecht, Alter, Grunderkrankung

Das Kollektiv dieser Studie bestand aus 59 Patienten. Die Geschlechterverteilung mit 40 weiblichen und 19 männlichen Patienten führte zu einer Quote von 2:1 und zeigte ein deutlich häufigeres Auftreten der BRONJ bei der Frau. Dieses Verhältnis spiegelt sich auch in den Studien von Abu-Id et al. 2006 und Melea et al. 2014 wieder. Der Anteil der betroffenen Frauen ist in vielen Studien sogar noch höher und kann in einem Verhältnis von bis zu 3:1 stehen (Badros et al. 2006, Kumar et al. 2008, Ruggiero et al. 2004). Die Ursache hierfür lässt sich bisher nicht definitiv erklären.

Eine Ursache hierfür könnte jedoch die zur Bisphosphonatmedikation führende Grunderkrankung darstellen. Das häufigste Karzinom der Frau ist das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom das häufigste Karzinom des Mannes. Betrachtet man aber die Zahlen des Robert-Koch-Instituts, bezogen auf die Neuerkrankungsrate, so betrug diese beim Mammakarzinom 70.340 Frauen im Jahre 2010 und 65.830 Männer, die im selben Jahr ein Prostatakarzinom entwickelten (<http://www.krebsdaten.de>). Diese nicht stark differierenden Zahlen können das Geschlechterverhältnis der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose mit dem stärkeren Vorkommen beim weiblichen Geschlecht also nicht begründen. Eine weitere Ursache wäre eine höhere Metastasierungsrate des Mammakarzinoms. Jedoch beträgt diese sowohl beim Mamma- als auch beim Prostatakarzinom jeweils um die 70 % (Coleman 2006, Harvey und Cream

2007). Das deutliche Überwiegen des weiblichen Geschlechts bleibt also noch unklar.

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung der BRONJ lag in dieser Studie bei 70,1 Jahren. Weitere Studien beschrieben ebenfalls einen höheren Altersdurchschnitt ihrer Patienten, welcher zwischen 60 und 70 Jahren zu datieren ist (Bamias et al. 2005, Dimopoulos et al. 2006, Ruggiero et al. 2004, Walter et al. 2009). Dieses fortgeschrittene Durchschnittsalter erklärt sich durch die zu der Bisphosphonattherapie führenden malignen Erkrankung und/oder Osteoporose, da es sich hierbei um Grunderkrankungen handelt, die meistens erst im höheren Lebensalter auftreten. So beträgt das mittlere Erkrankungsalter beim Mammakarzinom 63,9 Jahre (Kreienberg et al. 2006). Das Prostatakarzinom wird auch als Karzinom des älteren Mannes bezeichnet, mit einem prädisponierenden Alter von über 60 Jahren (Haag et al. 2014). Beide Erkrankungen zeigen eine zunehmende Inzidenz mit steigendem Alter. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Plasmozytoms liegt bei über 65 Jahren und somit ebenfalls im höheren Lebensalter (Kyle et al. 2003). Die Osteoporose dagegen ist eine Erkrankung, die in jedem Alter auftreten kann. Jedoch ist die postmenopausale (Typ I) Osteoporose die häufigste Form und tritt zwischen dem 51. und dem 75. Lebensjahr auf. Sie ist Folge des Funktionsverlustes der Ovarien (Bartl et al. 2006).

Das Patientenkollektiv dieser Studie besteht zu 88,1 % aus Patienten, die an einer malignen Grunderkrankung leiden. Die übrigen Patienten wurden aufgrund einer Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt. Diese Häufigkeitsverteilung stimmt auch mit anderen Studien überein. So bestand das Patientenkollektiv von Ruggiero et al. 2004 mit 87 % aus Patienten mit einer malignen Erkrankung und 13 % aus Osteoporosepatienten. Auch in der Studie von Abu-Id et al. 2008 war die Mehrheit der Patienten (94,9 %) an einem malignen Geschehen erkrankt.

Das Mammakarzinom war mit 35,6 % das am häufigsten auftretende Malignom, gefolgt vom Plasmozytom (28,8 %) und dem Prostatakarzinom (16,9 %). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Werten anderer Studien (Abu-Id et al. 2008, Hoff et al. 2008, Otto et al. 2012).

#### 4.1.2 Komorbiditäten

Ein weiteres Augenmerk sollte auch auf die Komorbiditäten der Patienten gelegt werden. In dieser Studie litten 56 Patienten an weiteren Erkrankungen. Die meisten Patienten galten als multimorbide, da sie mehr als eine Erkrankung aufwiesen. Über die Hälfte der Patienten litt an Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen, gefolgt von endokrinen Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Nikotinabusus, sowie pulmonologischen Erkrankungen. Auffällige Assoziationen zwischen der Kiefernekrose und einer oder mehreren Begleiterkrankungen konnten in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Jedoch berichten Autoren anderer Studien über ein erhöhtes Risiko, eine Bisphosphonat-bedingte Kiefernekrose zu entwickeln, wenn zusätzlich Begleiterkrankungen vorliegen. So konnten Jadu et al. 2007 ein signifikant erhöhtes Risiko bei gleichzeitig vorhandener Anämie oder einer Dialysepflichtigkeit feststellen. Weitere Studien konnten Zusammenhänge zwischen einer Kiefernekrose und einem Diabetes mellitus, einer Adipositas oder einem Nikotinabusus nachweisen (Khamaisi et al. 2007, Wessel et al. 2008). Hoff et al. 2008 konnten dagegen keine Assoziation zu einer renalen Insuffizienz, Alkoholkonsum und Nikotinabusus entdecken. Solche Assoziationen werden letztendlich nur in Multi-Center-Studien mit sehr großen Kollektiven nachweisbar sein.

#### 4.1.3 Therapie der Grunderkrankungen

Zur Behandlung der malignen Grunderkrankung hatte die Mehrzahl der Patienten dieser Studie (82,7 %) eine Chemotherapie erhalten. In den meisten Fällen wurde diese mit weiteren Therapieformen kombiniert. So nahmen 13 Patienten zusätzlich zu ihrer Chemotherapie Kortikosteroide ein. Sowohl Chemotherapeutika als auch Kortikosteroide werden in vielen Studien als starke Risikofaktoren zur Entwicklung einer Kiefernekrose beschrieben (Hoff et al. 2008, Jadu et al. 2007, Migliorati et al. 2005, Zervas et al. 2006). Jedoch ist eine alleinige Chemotherapie nur selten mit einer Osteonekrose in Verbindung gebracht worden (Dunstan et al. 2007). Dies wird auch in unserer Studie

deutlich, da nur 4 Patienten als alleinige Therapieform eine Chemotherapie erhalten haben. Alle anderen Patienten erhielten zusätzlich zur Chemotherapie noch mindestens eine weitere Therapieform. So wurden 36,5 % der Patienten und Patientinnen mit einer antihormonellen Therapie behandelt. Speziell bei den Patientinnen mit einem Mammakarzinom handelte es sich hierbei um Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren. Hoff et al. 2008 konnten in ihrer Studie nachweisen, dass diese Wirkstoffe mit einem hohem Risiko verbunden sind, eine BRONJ zu entwickeln.

#### 4.2 Dentalstatus bei Diagnosestellung

Zahlreiche Studien empfehlen, dass zur Prophylaxe einer Bisphosphonatbedingten Kiefernekrose vor Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten ein sanierungsbedürftiges Gebiss von MKG-Chirurgen oder Zahnärzten abgeklärt und saniert werden sollte (Abu-Id et al. 2008, Beke und Pechtersdorf 2008, Marx et al. 2005, Rustemeyer und Bremerich 2009). Jedoch wurde bisher in keiner Studie eruiert, inwieweit Patienten vor Beginn ihrer Bisphosphonattherapie einen Termin zur Fokussanierung bei Zahnärzten oder MKG-Chirurgen erhalten bzw. wahrgenommen haben.

Die Patienten dieser Studie begannen mit ihrer Bisphosphonattherapie zwischen den Jahren 1995 und 2009. Interessanterweise waren 49 Patienten (83%) vor Behandlungsbeginn nachweislich weder beim MKG-Chirurgen noch bei einem Zahnarzt vorstellig geworden. Lediglich 2 Patienten haben sich vor Beginn der Bisphosphonattherapie bei einem MKG-Chirurgen vorgestellt.

Dabei war bei dem Kollektiv dieser Studie auffällig, dass 37 Patienten vor Beginn der Bisphosphonattherapie ein sanierungsbedürftiges Gebiss aufwiesen. Hiervon waren 57,1 % der Osteoporosepatienten und 63,5 % der Malignompatienten betroffen. Somit besteht ein nahezu gleiches Häufigkeitsverhältnis und damit ein Risikofaktor, den beide Patientenkollektive aufweisen.

Bedenkt man, dass neben dieser hohen Anzahl von 37 sanierungsbedürftigen Patienten nur 2 Patienten einem MKG-Chirurgen vorgestellt wurden, wobei

1 Patient ein sanierungsbedürftiges Gebiss hatte und doch keiner Sanierung zugeführt wurde, muss man feststellen, dass zum Zeitpunkt des Studienintervalls der Bekanntheitsgrad der Bisphosphonat-Problematik noch sehr eingeschränkt bzw. relativ unbekannt war. Das bedeutet, dass dieses Problem dringend geändert werden muss. Die oben genannten Zahlen zeigen zudem, dass sowohl Malignompatienten also auch Osteoporosepatienten, die mit einer Bisphosphonattherapie beginnen, einem Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen bzw. einem mit der Problematik vertrautem Zahnarzt vorgestellt werden sollten.

Zudem zeigen die erhobenen Daten, dass einerseits eine bessere Kommunikation zwischen Onkologen und MKG-Chirurgen bzw. Zahnärzten vor Beginn der Therapie mit Bisphosphonaten stattfinden muss. Andererseits muss den Ärzten, die Bisphosphonate verschreiben, die Problematik der Kiefernekrosen noch mehr verdeutlicht werden. Es muss allen behandelnden Therapeuten bewusst sein, dass eine prätherapeutische Sanierung das Risiko, eine Kiefernekrose zu entwickeln, deutlich senken könnte. Denn es ist eine anerkannte Tatsache, dass zu den häufigsten lokalen Risikofaktoren einer Kiefernekrose zahnärztliche Interventionen, wie Extraktionen, im Rahmen einer zahnärztlichen Chirurgie gehören (Badros et al. 2006, Bamias et al. 2005, Dimopoulos et al. 2006, Marx et al. 2005, Ruggiero et al. 2004, Zervas et al. 2006).

Dies wird auch durch eine aktuelle Studie von Kos 2014 untermauert, der zeigen konnte, dass eine geringe Mundhygiene, fortgeschrittene Karies und Peridontalerkrankungen charakteristisch für Patienten mit einer Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose sind.

Bereits Marx et al. 2005 hatten in ihrer Studie darauf hingewiesen, dass 84 % der 119 Nekrosepatienten eine Parodontitis aufwiesen. Des Weiteren wurden bei den Patienten Karies, Abszesse und mandibuläre Vorwölbungen festgestellt. Zu einer Osteonekrose der Kiefer haben in der vorliegenden Studie in 38 % der Fälle Zahnextraktionen geführt, gefolgt von fortgeschrittenen Parodontitiden (29 %), periodontaler Chirurgie (11 %), Implantatinsertionen (3 %) sowie Wurzelkanalbehandlungen (0,8 %).

Auch in dem Patientenkollektiv dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass den Osteonekrosen bei 29 Patienten (49,1 %) (28 Malignompatienten, 1 Osteoporosepatient) Zahnextraktionen, Wurzelspitzenresektionen oder Osteotomien vorausgingen.

Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse von Ripamonti et al. 2009. Sie konnten nachweisen, dass präventive Maßnahmen die Entstehung einer Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose signifikant senken können. Zu den präventiven Maßnahmen vor Beginn einer Bisphosphonattherapie zählten unter anderem die Extraktion mobiler parodontopathischer Zähne, die Behandlung parodontaler Beschwerden sowie die Ausführung einer exzessiven oralen Hygienebehandlung. Die Inzidenzrate der Kiefernekrose unter Zoledronsäurebehandlung konnte hierdurch von 7,8 % auf 1,7 % gesenkt werden.

#### 4.3 Eingesetzte Bisphosphonate

Jedem Patienten dieser Studie wurde im Verlauf der Bisphosphonattherapie mindestens ein Aminobisphosphonat appliziert. Hierbei überwog die intravenöse Darreichung. Insgesamt 88,1 % der Patienten wurden intravenös therapiert. Es handelte sich dabei ausschließlich um Patienten mit einer malignen Erkrankung. Woo et al. 2006 berichten sogar von 94 % der Patienten, die intravenös behandelt wurden.

In der eigenen Studie war Zoledronsäure die am häufigsten verwendete Substanz. Über die Hälfte der Patienten (57,6 %) hatten im Verlauf ihrer Bisphosphonattherapie Zoledronsäure erhalten, gefolgt von Pamidronsäure. Diese Häufigkeitsverteilung wird auch in vielen weiteren Studien wiedergefunden (Abu-Id et al. 2006, Badros et al. 2006, Bamias et al. 2005, Dimopoulos et al. 2006, Durie et al., 2005, Ruggiero et al. 2004, Walter et al. 2008). Interessanterweise hat bei allen Patienten mit einer Osteoporose, einem Prostata-, Bronchial- oder Nierenzellkarzinom nie ein Wechsel des Bisphosphonatpräparates stattgefunden. Jedoch wurde bei 9 von den 17 Plasmozytompatienten und einem Drittel der Patienten mit einem Mammakarzinom das erste applizierte Bisphosphonat mindestens einmal gewechselt. Hierbei lässt sich vermuten, dass dieser Wechsel aufgrund einer geringen Ansprechrate oder

aufgrund von aufgetretenen Nebenwirkungen stattfand. Eine entsprechende Dokumentation lag jedoch nicht vor. Hörauf 2012 konnte in einer Studie belegen, dass eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Präparatewechsel und dem Auftreten einer BRONJ besteht. Betrachtet man das gesamte Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, so entwickelten die Patienten im Durchschnitt 50,1 Monate nach der ersten Bisphosphonatgabe eine Kiefernekrose. Die Ergebnisse zeigen einen sehr signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen dem Auftreten der Kiefernekrosen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn einer Bisphosphonattherapie. Auffällig war, dass sich alle Patienten mit einem Prostatakarzinom in diesem Zeitraum von 5 Jahren befanden. 90 % dieser Patienten erhielten als alleinige Gabe Zoledronsäure und nur ein Patient Pamidronsäure. Interessanterweise lagen 4 der 5 einzuberechnenden Osteoporosepatienten mit ihrer Induktionszeit innerhalb der ersten 5 Jahre bei oraler Applikation von Alendron- bzw. Risedronsäure.

Problematisch war die Berechnung der Induktionszeit der 16 Patienten, die mehr als ein Bisphosphonat eingenommen haben. Daher wurde sowohl eine Induktionszeit für das erste als auch für das zweite bzw. letzte Bisphosphonat berechnet. Daraus ergaben sich Werte für die Induktionszeit des ersten Bisphosphonats von 81,6 Monaten und für das 2. bzw. letzte Bisphosphonat von 31 Monaten. Fraglich ist hierbei jedoch, welche Induktionszeit als korrekt anzusehen ist, da nicht geklärt werden kann, welches Bisphosphonat im Endeffekt für die Kiefernekrose verantwortlich war.

Bei Betrachtung der Induktionszeiten der einzelnen Bisphosphonate wurde deutlich, dass die Entwicklung einer Kiefernekrose unter einer Therapie mit Zoledronsäure mit 32,6 Monaten am kürzesten war, gefolgt von 42,8 Monate bei einer Pamidronsäuretherapie und 57 Monate unter Alendronsäure. Bei Bearbeitung dieses Sachverhaltes zeigte sich, dass in der Literatur die Induktionszeiten eine große Spannweite haben. Jedoch wurde hierbei auch nicht immer deutlich, ab wann die Induktionszeiten im Einzelnen berechnet wurden. So berichten Abu-Id et al. 2008 von einer mittleren Induktionszeit von 31,8 Monaten ab Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten. In einer Studie von Badros et al. 2006 wurde eine durchschnittliche Zeit von 8,37 Jahren ab der Diagnosestellung des Multiplen Myeloms bis zur Entstehung einer

Kiefernekrose angegeben. Jedoch gab es keine Angabe, ab wann genau mit der Bisphosphonattherapie begonnen wurde. Eine weitere Studie errechnete eine durchschnittliche Bisphosphonattherapie von 25 Monaten bis zur Entstehung einer Kiefernekrose (Migliorati et al. 2005).

#### 4.4 BRONJ – Lokalisation und Stadium

Nach Analyse der Lokalisation der aufgetretenen Nekrose wurde deutlich, dass mit weit über die Hälfte der Unterkiefer in einem Verhältnis von 2:1 deutlich häufiger betroffen war als der Oberkiefer. Relativ selten mit 6,8 % traten Nekrosen in beiden Kiefern gleichzeitig auf. Auch wurde in diesem Patientengut ein Auftreten von Nekrosen im frontalen Zahnabschnitt selten gefunden. Diese Zahlen werden durch die Studien von Woo et al. 2006 und Boonyapakorn et al. 2008 untermauert. Auch hier war die Mandibula in einem Verhältnis von ca. 2:1 häufiger betroffen als die Maxilla. Noch deutlichere Werte findet man in den Studien von Otto et al. 2012 und Ulmner et al. 2014. In diesen Patientenkollektiven war der Unterkiefer sogar bis zu 4 mal häufiger betroffen als der Oberkiefer. Auch kam ein gemeinsames Auftreten in beiden Kiefern mit 8 % bzw. 11,1 % häufiger vor. Der seltene Befall der frontalen Kieferabschnitte durch eine Nekrose wurde ebenfalls in den 3 oben genannten Studien beschrieben (Boonyapakorn et al. 2008, Otto et al. 2012, Woo et al. 2006). Eine Ursache für das vermehrte Auftreten der Kiefernekrose im Unterkiefer könnte auf die im Vergleich zum Oberkiefer geringere Durchblutung und die dadurch bedingte niedrigere Heilungstendenz zurückzuführen sein (Reuther et al. 2003).

In dem vorliegenden Patientengut lag zum größten Teil bei den untersuchten Patienten eine BRONJ im Stadium II vor (64,4 %), gefolgt von Stadium III (27,1 %) und Stadium I (8,5 %). Auch in den Studien von Abu-Id 2010 und Schreyer 2012 befand sich die Mehrzahl der untersuchten Kiefernekrosen im Stadium II. Die Ursache dafür, dass die Erstdiagnose der Kiefernekrosen zum Großteil erst im Stadium II erfolgte, könnte darauf zurückgeführt werden, dass die Patienten durch die Nekrose nicht massiv beeinträchtigt werden und dadurch erst später einen Arzt kontaktierten. Dies könnte man auch als Hinweis nehmen, dass die Lebensqualität durch die Kiefernekrose nicht gravierend

eingeschränkt sein kann. Jedoch muss auch erwähnt werden, dass zur Zeit der Datenerhebung dieser Studie die Bisphosphonat-bedingte Kiefernekrose noch nicht den Bekanntheitsgrad inne hatte wie heute, und dadurch - insbesondere im Anfangsstadium - dieses Krankheitsbild nicht immer als solches erkannt wurde.

#### 4.5 Befundkonstellationen

Neben dem Leitsymptom der BRONJ - dem freiliegenden Knochen - war das am häufigsten aufgetretene Symptom die intraorale Schwellung mit 42,4 %, gefolgt von Schmerzen mit 37,3 %. Pus wurde dagegen nur bei 16,9 % der Patienten mit Kiefernekrosen im Stadium II und III festgestellt. Am seltensten (13,6 %) trat eine Sensibilitätsstörung auf, die ebenfalls nur bei Nekrosen des Stadiums II und III vorlag. Im Vergleich zu anderen Studien wiesen Patienten der vorliegenden Studie relativ wenige Symptome auf. Während in der eigenen Studie die Schmerzsymptomatik erst an 2. Stelle steht, wird in einigen Studien der Schmerz als das führende Symptom dargestellt. So litt in der Studie von Zervas et al. 2006 jeder Osteonekrosepatient an Schmerzen und 2/3 aller Läsionen wurden sowohl in der Studie von Wimalawansa 2008 als auch bei Ngamphaiboon et al. 2011 als schmerzhaft beschrieben. Eine Erklärung könnte sein, dass Schmerzempfindungen sehr individuell sind.

Die prozentuale Angabe intraoraler Schwellungen war mit den Angaben von Boonyapakorn et al. 2008 (46 %) und Otto et al. 2012 (51,5 %) vergleichbar. Die Angaben über purulente Sekretion zeigten hohe Spannweiten von 42,4 - 77 % (Boonyapakorn et al. 2008, Ngamphaiboon et al. 2011, Otto et al. 2012). Im eigenen Kollektiv wurden nur 16,9 % eruiert. Ursächlich hierfür könnte sein, dass Patienten im eigenen Einzugsgebiet frühzeitiger ihren Arzt aufsuchten.

Eine gestörte Nervenfunktion ist das in vielen Studien am seltensten auftretende Symptom mit einer Häufigkeit zwischen 4 - 11 % (Boonyapakorn et al. 2008, Lo et al. 2010, Ngamphaiboon et al. 2011, Otto et al. 2012). Aus anatomischen Gesichtspunkten ist dies auch nachvollziehbar, da die nervalen Strukturen, wie der N. alveolaris inferior oder der N. infraorbitalis, in der Regel

doch weiter vom befallenen Kieferkamm oder den persistierenden Alveolen entfernt liegen. Sensibilitätsstörungen würden bedeuten, dass die Nekrose den entsprechenden Kieferabschnitt schon stark durchdrungen haben muss. Mit 13,6 % an Sensibilitätsstörungen im eigenen Patientengut liegt diese Studie etwas oberhalb der o.g. Ergebnisspanne.

#### 4.6 Radiologische Ergebnisse

Die radiologische Diagnostik beinhaltete bei jedem Patienten die Durchführung eines Orthopantomogramms. Hier stellten sich Osteolysen in bis zu 83 % der Fälle dar. 10 Aufnahmen waren dagegen unauffällig, obwohl klinisch eine Osteonekrose diagnostiziert wurde. Unauffällige Befunde wurden bei Osteonekrosepatienten, insbesondere in frühen Stadien, jedoch auch in anderen Studien festgestellt (Badros et al. 2006, Boonyapakorn et al. 2008). Ruggiero et al. 2006 und Ruggiero 2011 erklärten, dass Panoramaschichtaufnahmen in den frühen Stadien einer Osteonekrose nicht immer aussagekräftig sind. Klinische Symptome wie Schmerzen können dagegen früher auftreten. Fantasia 2009 erweiterte diese Aussage sogar noch, indem er erklärte, dass in frühen Stadien einer BRONJ weder die Panoramaschichtaufnahme noch die Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie Zeichen einer Knochenumstrukturierung aufweisen können. Dies konnte auch in dieser Studie zum Teil belegt werden. Insgesamt 10 Patienten zeigten in der Panoramaschichtaufnahme keine Hinweise für eine Kiefernekrose. 7 von diesen Patienten erhielten zusätzlich eine Computertomographie. Insgesamt 2 Patienten zeigten auch hier keine Knochenläsionen. Elad et al. 2010 konnten in ihrer Studie jedoch positive Ergebnisse mittels der Computertomographie feststellen. Insbesondere wird hier die Computertomographie als hilfreich angesehen, wenn es um die Größe und Ausprägung der Nekrose geht, die sich im klinischen Eindruck oftmals nicht im vollen Ausmaße erkennen lässt.

Etwas häufiger als die Computertomographie wurde in diesem Patientengut eine Skelettszintigraphie durchgeführt. In 90 % der Aufnahmen konnte eine positive Traceranreicherung um das Nekrosegebiet verzeichnet werden. Auch O`Ryan et al. 2009 konnten gute Ergebnisse mit den durchgeführten

Skelettszintigraphien nachweisen. Auch Läsionen, die sich noch nicht als offene Nekrosen darstellten, zeigten sich in der genannten radiologischen Untersuchung.

PET-CTs wurden in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt. Eine Studie von Belcher et al. befasste sich jedoch speziell mit dieser radiologischen Untersuchungsmethode. Die Ergebnisse mit einer Sensitivität von 43,4 % und Spezifität von nur 18,9 % zeigten jedoch, dass ein routinemäßiger Einsatz zur Diagnosestellung einer Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose nicht unterstützt wird (Belcher et al. 2013).

#### 4.7 Pathohistologische Ergebnisse

In der Mehrzahl der in dieser Studie vorliegenden Fälle wurden in den histologischen Aufarbeitungen floride und/oder chronische Osteomyelitiden sowie Nekrosen gefunden. Dies wird auch von Abu-Id et al. 2008 und Boonyapakorn et al. 2008 bestätigt. In den Präparaten von Badros et al. 2006 wurden zudem in 36,4 % der Fälle Actinomyceten nachgewiesen. Abu-Id et al. 2008 diagnostizierten in 59,1 % der Präparate Actinomyceten und O´Ryan et al. 2009 sogar in über 77 % der Fälle. In der eigenen Studie wurden dagegen nur bei 10,9 % der Patienten Actinomyceten gefunden. Das kann jedoch auch darauf zurückzuführen sein, dass in den jeweiligen Fragestellungen der Präparate nicht immer explizit nach mikrobiologischem Befall gefragt wurde. In einigen Studien wird dagegen sogar eine universelle Präsenz von Actinomyceten bei Patienten mit einer Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose beschrieben (Hansen et al. 2006, Hansen et al. 2007, Hellstein und Marek 2005, Sedghizadeh et al. 2009).

Wichtig ist, dass die Operateure konsequenter auf die Entnahme von Biopsien und Abstrichen mit entsprechender exakter Fragestellung achten.

#### 4.8 Therapieverfahren

Ob ein besseres Outcome durch eine konservative oder chirurgische Therapie zu erzielen ist, wird in zahlreichen Studien kontrovers diskutiert. So seien Debridements und plastische Deckungen des nekrotischen Kieferbereichs laut Marx et al. 2005 eher kontraproduktiv, da dies zu erneut freiliegendem Knochen, einer Symptomverschlechterung und einem höheren Risiko für pathologische Frakturen des Kiefers führen kann. Eine antibiotische Therapie sowie Spülungen mit Chlorhexidin seien somit ausreichend. Auch Melea et al. 2014 sprechen sich für eine primär konservative Therapie aus. So konnte eine vollständige Heilung bei 60 % der Patienten mit rein konservativen Maßnahmen erzielt werden. Fehm et al. 2009 postulierten dagegen eine stadienabhängige Therapie. Bei kleinen asymptomatischen, nicht infizierten freiliegenden Knochen sei eine lokale Therapie mit antiseptischer Mundspülung ausreichend. Besteht dagegen schon eine Infektion, so sei eine Antibiotikatherapie sinnvoll. Chirurgische Maßnahmen sollten erst bei pathologischen Frakturen, extraoralen Fisteln und ausgedehnten Osteolysen erfolgen. Die komplette Entfernung des nekrotischen Knochens mit einer anschließenden plastischen Deckung sowie einer systemischen Antibiotikatherapie sind dann indiziert (Fehm et al. 2009). Eine ähnliche Meinung vertreten auch Boonyapakorn et al. 2008. Jedoch plädieren sie für einen sofortigen Beginn einer Antibiotikatherapie, um von vornherein Infektionen vorzubeugen. Weiterhin ist laut o.g. Studie eine chirurgische Maßnahme schon bei freiliegendem nekrotischen Knochen indiziert (Boonyapakorn et al. 2008).

Eine aktuelle Studie verglich 3 Therapieregime miteinander, zum einen eine rein konservative Therapie, die eine systemische Antibiotikatherapie, lokale Antiseptika und oral verabreichte Schmerzmedikation beinhaltet. Weiterhin eine minimalinvasive Chirurgie mit Dekortikation und anschließender plastischer Deckung sowie die o.g. konservative Therapie. Die 3. Variante mit ausgedehnteren chirurgischen Maßnahmen beinhaltet eine Knochenresektion, Kürettage des umliegenden Knochengewebes sowie die o.g. konservative Therapie. Die Ergebnisse zeigten, dass durch eine invasive chirurgische Intervention ein Fortschreiten der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose eher gestoppt oder zumindest verlangsamt werden kann als bei Anwendung rein

konservativer Maßnahmen (Lesclous et al. 2013). Die chirurgische Intervention als wichtigstes Therapieverfahren der BRONJ wird auch durch Carlson und Basile 2009 propagiert. Unterstützt wird diese Aussage aufgrund von 91,6 % postoperativ ausgeheilten Kiefernekrosen in dieser Studie.

Eine Studie von Wilde et al. 2011 unterstützt ebenfalls das chirurgische Vorgehen. Es wurden in dieser Studie Patienten mit einer diagnostizierten Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose nach einem festen Schema therapiert. Jeder Patient erhielt eine konservative Therapie mit desinfizierenden Spülungen und bei Zeichen einer Infektion eine orale Antibiose. Chirurgisch wurde der gesamte nekrotische und entzündete Knochen entfernt, scharfkantige Bereiche geglättet und mit einem zweischichtigen Verschluss plastisch gedeckt. Hierdurch wurden 88 % der Patienten erfolgreich behandelt - mit einem durchschnittlichen nekrosefreien Zeitraum von 60 Wochen, bezogen auf den Zeitraum der Studie. Auch Voss et al. 2012 konnten in ihrer Studie feststellen, dass 95,2 % der Patienten nach einer chirurgischen Therapie der Kiefernekrose über 16 Monate lang rezidivfrei waren. (Dieser Abschnitt wurde nur verschoben).

Betrachtet man die AWMF Leitlinie von 2007 (Mitteilung aus dem Leitlinien-Archiv der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie) über Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen, die für den Behandlungszeitraum der hiesigen Studie der damalige Standard war, so erkennt man, dass bei dem damaligen noch recht neuem Krankheitsbild ein noch wenig konkretes Therapiekonzept bestand. So wurden Empfehlungsgrade der Klasse B für folgende konservative und chirurgische Therapieoptionen zur Behandlung einer Kiefernekrose aufgestellt:

- Antibiotische Therapie inklusive einer lokalen Wundpflege oder chirurgischer Maßnahmen
- Alleinige lokale Wundpflege
- Entfernung der kompletten nekrotischen Knochenanteile bis zum gesunden Knochengewebe
- Zahnextraktion bei Mitbeteiligung
- Lokale plastische Deckung direkt nach Zahnextraktion

Ein Empfehlungsgrad A wurde bei dieser Auflistung der therapeutischen Möglichkeiten nur für die Vermeidung einer mechanischen Belastung angegeben.

Interessanterweise wurde als zusammenfassende Therapieoption – mit dem Empfehlungsgrad A – eine vollständig chirurgische Entfernung des gesamten nekrotischen Knochens mit einer anschließenden plastischen Deckung empfohlen. Aufgrund der noch stark wechselnden und uneindeutigen Empfehlungsgrade erkennt man die damalige Unsicherheit hinsichtlich einer erfolgsversprechenden Therapie.

Die oben genannte Leitlinie war also bereits im Behandlungszeitraum (01.01.2007 bis 31.12.2010) der vorliegenden Studie vorhanden. Jedoch gab es im Gegensatz zu dieser Leitlinie aus dem Jahr 2007 bereits ein klinikinternes konkret entwickeltes Therapieschema als Standardverfahren. So wurde ein kombiniertes Verfahren aus hochdosierter prä- und postoperativer systemischer Antibiose und einer chirurgischen Resektion des nekrotischen knöchernen Bereiches inklusive einer exakten spannungsfreien plastischen Deckung favorisiert. Die antibiotische Therapie erfolgte mit einer Kombination aus Mezlocillin/Sulbactam, um ein weites Keimspektrum zu erfassen. Bei vorliegenden Allergien wurde alternativ Clindamycin verwendet. Hiermit konnte immerhin bei 58,6 % der Patienten im Erfassungszeitraum ein Nekroserezidiv verhindert werden. Eine rein konservative Therapie wurde bei keinem Patienten in der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Dieses kombinierte Verfahren, welches bereits seit 2007 als klinikinterner Standard galt, und zunehmend auch von anderen Kliniken eingesetzt wurde, wurde in die aktuelle S3-Leitlinie von 2012 aufgenommen.

In der aktuellen S3-Leitlinie von 2012 wird nämlich explizit ein chirurgisches Therapiekonzept empfohlen. Dieses beinhaltet eine vollständige Abtragung der Kiefernekrose mit einer anschließenden plastischen Deckung. Eine antibiotische Therapie sollte zusätzlich erfolgen (AWMF S3-Leitlinie 2012).

Genau dieses therapeutische Konzept wurde somit bereits zwischen 2007 und 2010 in der vorliegenden Studie durchgeführt.

#### 4.9 Rezidive

In der vorliegenden Studie traten bei insgesamt 41,4 % der Patienten ein oder mehrere Rezidive auf. Es handelte sich bei dem Kollektiv der Rezidivpatienten ausschließlich um Patienten mit einer malignen Grunderkrankung, die ihre Bisphosphonattherapie ausschließlich intravenös erhalten hatten. Alle Osteoprosepatienten dieser Studie waren im Untersuchungszeitraum rezidivfrei. Im Vergleich zu anderen Studien sind diese Zahlen vergleichbar.

So beobachteten O´Ryan und Mitarbeiter die nach einer erfolgreichen Therapie zunächst ausgeheilten Kiefernekrosen nach. Hier wurde eine Rezidivquote von 43 % festgestellt (O´Ryan et al. 2009). Badros et al. 2006 verzeichneten nach ausgedehnter chirurgischer Therapie eine Rezidivrate von 28,6 %. Eine ähnliche hohe Anzahl an Rezidiven (33,4 %) wurde auch von Balla et al. 2012 analysiert. Hier konnte zusätzlich eine positive Korrelation zwischen Anzahl der Rezidive und einer Therapie mit Hormonderivaten bei Mammakarzinom gefunden werden.

In einer weiteren Studie von Badros et al. 2008 konnte gezeigt werden, dass spontan aufgetretene Kiefernekrosen, also ohne vorangegangene Zahnextraktion, eine höhere Rezidivrate haben. In der Hälfte dieser Fälle kam es nach eigentlicher Abheilung der Nekrose zu einer erneuten Wiederaufnahme der Bisphosphonattherapie mit anschließendem Nekroserezidiv. Hierbei handelte es sich meistens um Patienten mit einem Multiplen Myelom.

Auffällig in den meisten dieser Studien war aber, dass Angaben zu Zeitintervallen und Lokalisation der Rezidivnekrosen, wie es in der eigenen Studie beschrieben worden ist, so nicht nachvollzogen werden konnte.

In der eigenen Studie betragen die Zeitintervalle von Erstoperation zum Rezidiv bei den 24 Rezidivpatienten im Durchschnitt 5 Monate. Lediglich Carlson und Basile 2009 fanden in ihrem Krankengut ein erneutes Auftreten einer

Kiefernekrose nach etwa 2,5 Monaten und Boonyapakorn et al. 2008 fanden Rezidive in einem Zeitintervall von 1 - 12 Monaten.

Korrelationen zu Risikofaktoren, welche ein erneutes Auftreten einer Kiefernekrose nach abgeschlossener Behandlung begünstigen, ließen sich in der vorliegenden Studie nicht nachweisen. Auch konnte nicht belegt werden, dass Patienten mit einer Nekrose höheren Stadiums eher ein Rezidiv entwickelten.

#### 4.10 Lebensqualität und OHIP-G-14

58 Patienten dieser Studie wurden zur Analyse der Lebensqualität 2 OHIP-G-14- Fragebögen inklusive eines frankierten Rücksendeumschlages mit Bitte um Rücksendung zu gesandt. Eine Rückantwort erfolgte von 26 Patienten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass 4 Patienten verzogen und postalisch nicht erreichbar und 10 Patienten (nach Angaben der Angehörigen) verstorben waren, ergibt sich somit eine Rücklaufquote von 59,1 %. Laut Freise 2003 liegt die Untergrenze für ein repräsentatives Ergebnis bei einer Rücklaufquote von 50 %. Quoten über 80 % gelten dagegen für außergewöhnlich. Somit ist die Rücklaufquote der vorliegenden Studie mit annähernd 60 % als repräsentativ zu werten.

BRONJ sollen durch ihre Symptome die Lebensqualität der Patienten einschränken (Stockmann et al. 2010, Tirelli et al. 2009, Walter et al. 2009). Diese Problematik wird jedoch bisher wissenschaftlich kaum analysiert und steht eigentlich nur in 2 Studien im direkten Fokus der Untersuchung (Kyrigidis et al. 2012, Miksad et al. 2011).

Betrachtet man die OHIP-Summenwerte dieser Studie, wird deutlich, dass - trotz einer vorhandenen Kiefernekrose – 88 % der Patienten ihre Lebensqualität als gut oder befriedigend einstufen und keine gravierenden Einschränkungen empfanden. Das Gegenteil wird in der Studie von Miksad et al. 2011 beschrieben. In ihrer Studie legten sie dar, dass die Bisphosphonat-bedingte Kiefernekrose einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten ausübt.

Nachfolgend werden zunächst die Items dieser Studie einzeln diskutiert. Im Anschluss daran erfolgt eine Gesamtdiskussion - insbesondere im Vergleich zu Miksad et al. 2011 und Kyrigidis et al. 2012.

Die Auswertung des ersten Items in der hiesigen Studie verdeutlicht, dass die Patienten sowohl vor als auch nach der Behandlung der Kiefernekrose keine nennenswerten Probleme hatten, bestimmte Wörter auszusprechen und sich zu artikulieren. Daraus lässt sich schließen, dass die Kiefernekrosen zu keiner gravierenden Einschränkung der Zungenbeweglichkeit und des Resonanzraumes führen.

Ähnliches liegt bei der nächsten Frage vor. Dieses Item thematisiert eine eventuell vorliegende Beeinträchtigung des Geschmacksinnes. Auch hier hatte die Mehrzahl der Patienten keinerlei Einschränkungen erfahren. Jedoch hatten 6 Patienten (24,0 %) „oft“ und „ab und zu“ Beschwerden. Durch eine therapeutische Behandlung konnte dieses Beschwerdebild jedoch insgesamt etwas verbessert werden. Die Ursache der Beeinträchtigung des Geschmacksinnes kann durch Nahrungsreste, die im Nekrosebereich persistieren, erklärt werden. Die Nekrosen lassen sich schwerer säubern, so dass Nahrungsreste in den Nekrosen verbleiben und durch Zersetzungsprozesse sich ein fauliger Geschmack bildet.

Das dritte Item erörtert die Frage, inwieweit das Leben allgemein durch die Kiefernekrose weniger zufriedenstellend war. Dies ist eine sehr allgemein gehaltene Frage und beinhaltet unterschiedlichste Aspekte, wie zum Beispiel Nahrung, Aktivität und Schmerzen, die jedoch in den anderen Items wieder aufgegriffen werden. Hier gab die Hälfte der Patienten eine Häufigkeit von „sehr oft“ bis „ab und zu“ an. Dies zeigt, dass die Patienten doch eine gewisse Einschränkung durch die Nekrose im Mundbereich erfahren haben. Dabei ist zu verdeutlichen, dass nach der Therapie nur noch ein Viertel der Patienten mit insgesamt abnehmender Häufigkeit unzufrieden waren. Der positive Effekt und die Notwendigkeit eines therapeutischen Vorgehens werden hiermit deutlich. Jedoch muss man auch hier bedenken, dass die Patienten durch die sehr allgemein gehaltene Fragestellung auch ihre maligne Grunderkrankung mit in die Antwort einbezogen haben könnten.

Nur knapp ein Drittel der Patienten hatte aufgrund der Kiefernekrose „sehr oft“ bis „ab und zu“ Probleme, sich zu entspannen. Die Mehrzahl der Patienten hatte „kaum“ oder „nie“ Schwierigkeiten. Definiert ist der Begriff der Entspannung als ein „kurzfristiger (phasisch) oder länger anhaltender Zustand reduzierter metabolischer, zentralnervöser und bewusster Aktivität. Entspannung ist auf subjektiv-verbaler, physiologischer und motorischer Ebene mess- und definierbar. Entspannungszustände sind nicht mit den Schlafphasen gleichzusetzen, Entspannung geht mit wachem Verhalten einher, wenngleich auch die Schlafphasen subjektiv als entspannend erlebt werden können. Muskuläre, autonome und subjektive Entspannung müssen nicht korrelieren“ (Birbaumer 2009). Die Unfähigkeit, sich aufgrund der Kiefernekrose nicht entspannen zu können, kann verschiedene Ursachen haben. Betrachtet man die Auswertung der einzelnen Items, kann man vermuten, dass lokale Schmerzen eine mögliche Ursache hierfür sein können. Auch hier konnte gezeigt werden, dass eine Therapie die Problematik der wenigen betroffenen Patienten erheblich verbessern konnte.

Etwas anders verhält es sich mit dem 5. Item. Auch hier hatte die Mehrzahl der Patienten (72,0 %) „kaum“ oder „nie“ ein Gefühl der Anspannung aufgrund von Beschwerden im Nekrosebereich. Die übrigen Patienten hatten dieses Gefühl häufiger. Allerdings gab es nach einem operativen Eingriff nur eine sehr geringe Verbesserung des mittleren Gesamtsummenwertes von 1,12 auf 1,04. Das liegt daran, dass zwar einige Patienten sich nach der Therapie weniger angespannt gefühlt haben, es aber auch ein paar Patienten gibt, bei denen sich dieser Punktwert verschlechtert hat. Man könnte vermuten, dass einige Patienten sich direkt nach der Therapie aufgrund von postoperativen Schwellungen und Schmerzen angespannter gefühlt hatten und daher eine schlechtere Bewertung abgaben.

Mahlzeiten mussten von den Patienten vernachlässigbar selten unterbrochen werden. Dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass die Patienten entweder nicht so starke Schmerzen im Bereich der Nekrose haben, wie bisher vermutet oder bestimmte Nahrungsmittel einfach weggelassen wurden, die zu Problemen führten. Allerdings kam es bei der Auswertung dieses Items zu einer minimalen Verschlechterung postoperativ. Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass

Patienten den direkten Zeitraum nach der Operation bewerten, der durch Schmerz und Schwellung gekennzeichnet ist und somit eine Nahrungsaufnahme anfänglich etwas erschweren kann. Weiterhin kann die Ursache hierfür aber auch eine eingeschränkte Zungenbeweglichkeit durch eine durchgeführte plastische Deckung sein.

Hinsichtlich des Aspektes, dass aufgrund der Nekrose bestimmte Nahrungsmittel unangenehm zu essen seien, hatte die Auswertung nicht - wie in den vorherigen Items - eine Schwerpunktverteilung im Bereich des seltenen Auftretens. Sowohl prä- und postoperativ war sie relativ gleichmäßig verteilt, mit einer geringen Verschlechterung postoperativ, so dass, alle Antwortmöglichkeiten bis auf „sehr oft“ ähnlich häufig vorkamen. Vergleicht man dieses Item mit dem vorherigen, kann man feststellen, dass die Patienten es im Verhältnis relativ oft als unangenehm empfanden, bestimmte Speisen sich zu nehmen. Jedoch musste dagegen kaum die Nahrungsaufnahme unterbrochen werden. Daraus kann man zum einen schließen, dass die Nahrungsmittel, die als unangenehm empfunden werden, gemieden wurden und zum anderen, dass das Missempfinden nicht so stark ausgeprägt war, dass die Nahrungsaufnahme unterbrochen werden musste.

Die Auswertung des 8. Items zeigt, dass eine Reizbarkeit gegenüber anderen Personen aufgrund der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose nicht stark ausgeprägt ist und durch eine Therapie sogar noch weiter verringert werden kann. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Kiefernekrosen keinen so großen Einfluss auf die Patienten haben, als dass es zu einer Beeinträchtigung der Interaktion mit den Mitmenschen führt.

Einige Patienten gaben an, dass es ihnen aufgrund von Problemen im Mundbereich zeitweise schwer fiel, alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen. Dies konnte auch durch eine Therapie der Kiefernekrose nicht erheblich verbessert werden. Bei diesem Item ist es fraglich, ob die Patienten sich wirklich auf die Kiefernekrose beziehen, da es auch postoperativ keine Besserung gibt. Denn in den vorherigen Items ist zu erkennen, dass alltägliche Dinge wie Sprechen und Essen möglich sind. Man darf jedoch nicht vergessen, dass es sich in dieser Studie bei 88,2 % der Patienten um Patienten mit einem Malignom handelt. Maligne Erkrankungen und die entsprechenden

therapeutischen Maßnahmen können zu starken psychischen als auch körperlichen Belastungen führen, wodurch die Leistungsfähigkeit stark beeinträchtigt werden kann. Diese Einschränkungen im alltäglichen Leben sind daher eher auf die Grunderkrankung inklusive der Therapie - also auf die Kiefernekrose im Mundhöhlenbereich - zurückzuführen.

Interessant ist auch das Ergebnis des nachfolgenden Items, in der die vollkommene Unfähigkeit, etwas zu tun, hinterfragt wird. Bei 76 % der Patienten wird dieses komplett verneint und 20 % haben dieses Gefühl kaum. Dies zeigt, dass die Lebensqualität durch die Kiefernekrosen nicht extrem eingeschränkt sein kann.

Eine geringgradige Verschlechterung postoperativ mit einer Veränderung des mittleren Punktwertes von 0,32 auf 0,68 findet sich bei der Frage, inwieweit sich die Patienten mit der Kiefernekrose verlegen gefühlt haben. Präoperativ fühlten sich nur 2 Patienten „oft“ und „ab und zu“ verlegen. Dieses Gefühl hatten postoperativ zusätzlich 2 weitere Patienten „sehr oft“. Diese Veränderung kann darauf zurückzuführen sein, dass sich die Patienten wahrscheinlich auch hier an die ersten postoperativen Tage erinnerten. Wenn vorher äußerlich die Nekrose nicht sichtbar war, so können postoperativ Schwellungen und Hämatome aufgetreten sein, durch die sich die Patienten gezeichnet fühlten.

Hierbei wird die Problematik des von den Patienten retrospektiv und allein ausgefüllten Fragebogens deutlich. So konnte den Patienten nicht erklärt werden, dass die Frage den Zeitraum nach postoperativer Abheilung analysieren soll. Diese Problematik besteht jedoch eigentlich nicht nur bei dieser Frage bzw. diesem Item, sondern trifft für den gesamten OHIP-Fragebogen zu.

Das 12. Item befasst sich mit einer Nekrose-bedingten unbefriedigenden Ernährung. Auch hier haben nur ca. ein Drittel der Patienten „sehr oft“ bis „ab und zu“ angegeben. Die übrigen Patienten hatten keine Probleme. Postoperativ kam es nur zu einer geringen Verbesserung der Ernährung. Die Problematik bei diesem Item ist, dass man nicht weiß, wie gut die Ernährung der Patienten vor dem Auftreten der Kiefernekrose war. Besonders bei den Malignompatienten

kann es aufgrund von Nebenwirkungen der Chemotherapien wie Übelkeit und Erbrechen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme kommen. Das gleiche gilt für die gastrointestinalen Nebenwirkungen der Bisphosphonate. Wäre dies der Fall und die Patienten hätten Nebenwirkungsbedingt schon vor der Kiefernekrose eine schlechte Ernährung gehabt, so wäre dies auch die Erklärung dafür, dass es postoperativ zu keiner wirklichen Verbesserung gekommen ist.

Ein wichtiges Thema der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose sind lokal auftretende Schmerzen. Das hierzu gehörige Item des Fragebogens hat präoperativ den höchsten Punktwert in der gesamten Auswertung erhalten und die stärkste Reduktion von knapp 50 % erreicht. 21 Patienten (84,0 %) gaben an, vor der Therapie der Kiefernekrose „sehr oft“ bis „ab und zu“ Schmerzen im Mundbereich zu haben. Nur 4 Patienten hatten in der Hinsicht „kaum“ oder „nie“ Probleme. Nach therapeutischen Maßnahmen hatten nur noch 10 Patienten (40,0 %) „sehr oft“ bis „ab und zu“ Schmerzen. Diese Befundverbesserung von 2,52 auf 1,37 Punkte ist signifikant ( $p < 0,003$ ). Das zeigt, dass die in dieser Studie kombinierte Therapie aus systemischer Antibiose und chirurgischer Behandlung der Nekrosen zu einer deutlichen Schmerzreduktion führt und somit als Therapie zu empfehlen ist.

Ein unsicheres Gefühl im Mundbereich hatte ungefähr die Hälfte der Patienten. Dies lässt sich dadurch begründen, dass durch die Nekrose zum Beispiel Unebenheiten im Mund zu spüren waren oder der Sitz einer Prothese eingeschränkt ist. Leider kam es durch die operative Interventionen nur zu einer unerheblichen Änderung dieses Zustandes. Die Gründe hierfür sind vielschichtig. So führen intraoperativ notwendige Zahnextraktionen zu einer weiteren Reduktion des Zahnsystems und des Kauorgans. Postoperative Schwellung – insbesondere im Bereich der plastischen Deckungen – können zu einer Einschränkung der Zungenbeweglichkeit und des Kauens führen. Außerdem dürfen die Patienten postoperativ mehrere Wochen prothetisch nicht versorgt werden, um die Schleimhäute nicht zu belasten. Eine solch fehlende prothetische Versorgung kann zu einem unsicheren Gefühl im Mundbereich führen.

Kiefergelenksbeschwerden traten ebenfalls vermehrt bei den Nekrosepatienten auf. 15 Patienten (60 %) gaben an, „sehr oft“ bis „ab und zu“ Beschwerden im Gelenksbereich bzw. beim Kauen zu haben. Dies lässt sich durch eine veränderte Kaumechanik erklären. Befindet sich die Kiefernekrose zum Beispiel im linken Unterkiefer, so wird der Patient beim Kauen versuchen, diese betroffene Stelle zu meiden. Dies führt zu einer dominanten Kaubewegung auf der Gegenseite, in diesem Beispiel also rechts. Durch diese asymmetrische Belastung kann es zu einer craniomandibulären Dysfunktion kommen. Durch die bei den Patienten durchgeführte Therapie konnte die Beschwerdesymptomatik um 25 % gesenkt werden.

Die letzte Frage behandelt die Bewertung des eigenen Gesichts bzw. des Aussehens. 20 Patienten (80,0 %) empfanden ihr Gesicht vor der Operation als zufriedenstellend. Nur 4 Patienten bewerteten ihr Gesicht als „ausreichend“ oder „mangelhaft“, ein Patient beantwortete diese Frage nicht. Postoperativ kam es zu keiner nennenswerten Veränderung des Gesamtwertes. Die Ursache hierfür wird in der Tatsache liegen, dass es in der Studie keine Patienten gab, bei denen es zu einer Perforation der Nekrose nach außen, z.B. durch eine Fistel, gekommen war. Die Beeinträchtigungen befanden sich also immer nur in der Mundhöhle der Patienten und nicht an der äußeren Haut. Dadurch waren die Nekrosen nie von außen sichtbar und führten somit an sich zu keiner Einschränkung des äußeren Erscheinungsbildes. Zudem war es nicht notwendig, extraorale Defekte mittels Lappenplastiken zu decken, so dass hier auch keine Einschränkungen durch extraorale Narbenbildungen oder Hautlappenplastiken aufkamen. Als unangenehm könnte von den Patienten empfunden worden sein, dass postoperativ 4 Wochen lang keine Zahnprothesen getragen werden durften, was wiederum zu einer eingefallenen Mundpartie und somit zu ästhetischen Einschränkungen im Gesichtsbereich führt.

Kritisch zu bemerken ist, dass die Fragebögen durch die Patienten retrospektiv beantwortet wurden. Bei einem jedoch vorgegeben retrospektiven Untersuchungszeitraum konnte die Fragebogenanalyse nicht anders erfolgen. Man könnte daher spekulieren, dass die Erinnerungen der Patienten mit zunehmendem Zeitintervall verblasen. Dafür spräche auch das

fortgeschrittene Alter der Patienten. Dagegen spricht jedoch, dass einprägsame Ereignisse bzw. Gesundheitszustände im Leben als bleibende Erinnerung weniger verblasen und konkreter präsent bleiben. Hierzu zählen z.B. - durch die Osteonekrose bedingt - freiliegender Knochen oder Schmerzzustände. Auch die Tatsache, dass für die Patienten durch die beiden oben genannten Punkte sowie durch eine postoperativ notwendige Prothesenkarenz eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme vorlag, ist einprägsam. Besonders einprägsam bleibt für die Patienten etwa das durch die Prothesenkarenz veränderte äußere Erscheinungsbild mit eingefallenen Lippen und Faltenbildung. Zudem ist die BRONJ eine Erkrankung, die durch ein Medikament ausgelöst worden ist, welches – in den meisten Fällen dieser Studie – einer malignen Erkrankung unterstützend entgegen wirken sollte, jedoch mit der BRONJ eine gravierende Nebenwirkung mit sich führte. Auch werden die erfolgten Therapieverfahren mit stationären Aufenthalten und z. T. umfangreichen operativen Eingriffen sowie den regelmäßigen Nachkontrollen fest in Erinnerung geblieben sein. Patienten, die altersbedingt nicht mehr konkrete Erinnerungen an die Geschehnisse hatten, werden sehr wahrscheinlich die Fragebögen auch nicht ausgefüllt und zurück geschickt haben. Natürlich wären zeitnahe Aussagen sicherlich aussagekräftiger, und man könnte mit einem stärkeren Rücklauf von Fragebögen rechnen.

Letztlich muss aber auch festgestellt werden, dass die Lebensqualität hinsichtlich einer vorhandenen BRONJ bisher kaum evaluiert wurde. Daher ist es ein erster Ansatz, retrospektive Daten zu erheben und daraus Schlussfolgerungen zu schließen, um danach prospektive Datenerhebungen zu optimieren.

Bislang gab es nur zwei Studien von Miksad et al. 2011 und Kyrigidis et al. 2012, die sich mit der Frage beschäftigten, ob eine BRONJ zu einer verminderten Lebensqualität führt. Miksad et al. 2011, verwendeten in ihrem Studiendesign ebenfalls den OHIP-14-Fragebogen. Jedem Patienten wurden 2 Fragebögen zugeschickt. Die erste Version des Fragebogens beschäftigt sich mit der Lebensqualität vor Auftreten der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose, der andere nach Auftreten der Nekrose. Die Beantwortung der Fragebögen erfolgte durch ein telefonisches Interview.

Miksad et al. 2011 wiesen in ihrer Studie nach, dass es zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität durch eine Bisphosphonat-bedingte Kiefernekrose kommt. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität mit einer Stadium II und III Nekrose ähnelt den Nebenwirkungen anderer Tumorbehandlungen. In dieser Studie wurden 7 signifikante Items herausgearbeitet, die folgende Themen betreffen: Schmerz, Unbehagen beim Essen, Unsicherheit im Mundbereich, Unterbrechung der Nahrungsaufnahme, Reizbarkeit und das Gefühl eines weniger zufriedenstellenden Lebens. Auch die Auswertung des Gesamtsummenwertes aller 14 Fragen ergab einen signifikanten Anstieg nach Auftreten der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose.

In der Studie von Miksad et al. 2011 wurden die Fragebögen retrospektiv mittels Telefoninterview ausgefüllt. Hierbei wurden die Patienten nach ihrem Zustand vor und nach Auftreten der Kiefernekrosen befragt. Der Zustand nach Therapie der Nekrose wurde nicht hinterfragt. Ein Vergleich der eigenen Studie, die den Zustand mit vorhandener Nekrose mit dem Zustand nach Therapie zum Thema hat, mit der Studie von Miksad et al. 2011 ist nur begrenzt sinnvoll, da diese Studie den Zustand vor Nekrose und mit Nekrose zum Thema hat. Auch die beiden zusätzlich hinzugefügten Fragen, die das Aussehen und die Problematik im Bereich des Kiefergelenks thematisieren, mussten aus diesem Vergleich ausgeschlossen werden. Das bedeutet, dass lediglich die eigenen präoperativen Daten mit den Daten von Miksad et al. 2011 mit vorhandener Nekrose verglichen werden können (Tab. 13).

Weiterhin ist die Art, wie die Patienten die Fragebögen ausgefüllt haben, sehr unterschiedlich. In der eigenen Studie mussten die Patienten die Fragebögen alleine und ohne Hilfe beantworten. In der Studie von Miksad et al. 2011 beantworteten die Patienten die einzelnen Items, wie bereits oben erwähnt, innerhalb eines Telefoninterviews. Hierbei hatten die Patienten also auch die Möglichkeit, Fragen bzw. Verständnisfragen zu stellen. Jedoch lässt sich eine unbewusste Beeinflussung des Patienten durch den Interviewer nicht 100%ig ausschließen. Aus diesem Grund sollte das Augenmerk beim Vergleich dieser beiden Studien eher auf Gemeinsamkeiten und nicht auf Differenzen gelegt werden.

**Tab. 13: OHIP-Auswertung**

	Eigene Mittelwerte präoperativ	Mittelwerte bei vorhandener Nekrose, Miksad et al. 2011
Schwierigkeit, bestimmte Wörter auszusprechen	0,36	0,59
Beeinträchtiger Geschmacksinn	0,68	0,65
Allgemein weniger zufriedenstellendes Leben.	1,28	1,29
Schwierigkeiten, zu entspannen	1,12	1,35
Gefühl der Anspannung	1,12	1,5
Unterbrechung von Mahlzeiten	0,76	1,21
Bestimmte Mahlzeiten waren unangenehm zu essen.	1,25	2,03
Reizbarkeit	0,96	1
Schwierigkeiten, alltägliche Beschäftigungen nachzugehen	0,76	0,68
Vollkommene Unfähigkeit, etwas zu tun	0,28	0,38
Verlegenheitsgefühl	0,32	0,88
Unbefriedigende Ernährung	0,96	1,47
Schmerzen	2,15	2,35
Unsicherheit im Mundbereich	1,58	1,15

Interessanterweise sind die Gesamtwerte beider Studien, sowie viele der Mittelwerte der einzelnen Items, sehr ähnlich. So liegen die Mittelwerte von der Hälfte der Items bei einer maximalen Punktedifferenz von 0,23.

Die eigene Studie hat einen OHIP-Summenwert der 14 Frage von 13,58 mit einer vorhandenen Nekrose - also prätherapeutisch - errechnet. Miksad et al. 2011 konnte einen Gesamtwert von 16,53 erzielen. Aufgrund der signifikanten Steigerung mit Auftreten der Kiefernekrose erklären Miksad et al. 2011, dass die Kiefernekrose einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten habe. Vergleicht man jedoch den Gesamtwert mit der Einteilung der

Lebensqualität der vorliegenden Studie, so liegt das Patientenkollektiv im Durchschnitt im Bereich einer befriedigenden Lebensqualität. Dies stimmt auch mit dem Summenwert dieser Studie überein. Somit ist fraglich, ob eine signifikante Änderung der Punktwerte mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität gleichzusetzen ist. Denn auch die einzelnen Items haben im Durchschnitt in beiden Studien nie einen Wert, der über 2,35 hinausgeht und somit immer noch im Bereich einer Häufigkeit von „ab und zu“ zuzuordnen ist. Das bedeutet, dass es zwar zu einer Beeinflussung der Lebensqualität durch die Kiefernekrose kommt, diese jedoch nicht so gravierend ist, wie bisher angenommen.

Kyrigidis et al. 2012 verwendeten in ihrer prospektiven Studie 2 verschiedene Fragebögen, den EORTC QLQ-C30 (Version 3) und den EORTC QLQ-HN35. Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, der aus 30 Items besteht und zur Beurteilung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt wurde. Speziell für Patienten mit Malignomen im Kopf-Hals-Bereich wurde der 35 Items beinhaltende EORTC QLQ-HN35 entworfen. Das Patientenkollektiv wurde in 3 Gruppen unterteilt: Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom und einer Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose im Stadium II oder III (Gruppe 1), mit einem metastasierten Mammakarzinom (Gruppe 2) oder einem Mundhöhlenkarzinom (Gruppe 3). Alle Patienten sollten beide Fragebögen vor der Durchführung einer chirurgischen oder konservativen Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms oder der Bisphosphonat-bedingten Kiefernekrose ausfüllen. Dabei wurden die Patienten beim Ausfüllen der Bögen auf Wunsch von einem erfahrenen Arzt, der mit solchen Studien vertraut war, betreut.

Ein Vergleichswert nach Behandlung der o.g. Erkrankungen wurde nicht erstellt. Kyrigidis et al. 2012 konnten hinsichtlich der allgemeinen Lebensqualität, die im EORTC QLQ-C30 eruiert wird, feststellen, dass die Patientengruppe mit der Kiefernekrose geringfügige bessere Ergebnisse als die beiden anderen Gruppen hatten. Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom schnitten dagegen am schlechtesten ab. Dagegen konnten durch den QLQ-HN35-Fragebogen statistisch signifikante Unterschiede bei den Themen Schmerzen, Schluckbeschwerden, Empfindungen (sense) und Essen in einem sozialen Umfeld (social eating) herausgearbeitet werden. Hierbei waren die Werte bei Patienten mit

einer Kiefernekrose bei allen genannten Items – ausgenommen der Schluckbeschwerden – schlechter als bei Patienten mit einem Mundhöhlenkarzinom.

Ein Vergleich von Patienten mit Bisphosphonat-bedingter Kiefernekrose und Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen Stadium II und III ist schwierig, insbesondere, da die Autoren keine genauen Lokalisationsangaben zu den Mundhöhlenkarzinomen gemacht haben. So wäre ein Mundhöhlenkarzinom Stadium II im seitlichen Mundbodenbereich sehr schwer mit einer Kiefernekrose im lingualen Kieferwinkel zu vergleichen.

Ein Vergleich mit der eigenen Studie ist nur bedingt möglich, da von Kyrididis et al. 2012 nur der Status vor der Behandlung hinterfragt wurde. Trotzdem zeigen sich aber doch Übereinstimmungen in der Hinsicht, dass die Ergebnisse der Lebensqualität als zufriedenstellend beschrieben werden und ein mögliches Hauptsymptom die Schmerzen darstellen.

Eine weitere aktuelle Studie von Rathbone et al. 2013 verwendete ebenfalls den OHIP-G-14-Fragebogen, jedoch mit einer anderen Fragestellung als die letzten genannten Studien. Hier stand nicht die Kiefernekrose an sich im Mittelpunkt, sondern inwiefern die Therapie mit Zoledronsäure die mundbezogene Lebensqualität einschränkt. Es wurde eine Gruppe von insgesamt 486 Patienten angeschrieben. Auch hier musste der OHIP-G-14-Fragebogen zweimal ausgefüllt werden, zum einen mit dem Blick auf speziell den letzten Monat und zum anderen über den Zeitraum seit Beginn der Studie. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Zoledronsäure keinen Effekt auf die mundbezogene Lebensqualität hat. In dieser Gruppe befanden sich nur 3 Patienten mit v.a. eine Kiefernekrose, die den Fragebogen erhielten. Ein Patient beantwortete den Bogen nicht. Die anderen beiden Patienten, von denen nur einer die Kriterien der BRONJ erfüllten, schickten den Fragebogen zurück. Beide Patienten hatten im Vergleich zu den anderen Patienten erhöhte Durchschnittswerte. Der Patient mit der Kiefernekrose hatte im Vergleich zum Durchschnitt bis zu 3 – 4 fach erhöhte Werte. Die Werte des Patienten, der die Bedingungen für eine Kiefernekrose nicht erfüllte, waren 2 - 3 fach erhöht (Rathbone et al. 2013). Da es sich hierbei jedoch nur um einen einzelnen

Patienten mit Kiefernekrose handelt, kann man keinen Vergleich zu der eigenen Studie durchführen bzw. entsprechende Rückschlüsse ziehen.

Als Fazit ist daher festzustellen, dass prospektive Studien sicherlich sinnvoller sind und vermehrt durchgeführt werden sollten. Das bedeutet aber nicht, dass retrospektive Studien keine Aussagekraft haben. So handelt es sich bei der Studie von Miksad et al. 2011 ebenfalls um eine retrospektive Studie, welche mit der eigenen Studie gewisse Übereinstimmungen aufweist. Dies zeigt, dass man auch aus retrospektiven Studien Rückschlüsse ziehen kann.

Letztlich muss auch nochmals erwähnt werden, dass es sich bei der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer noch um ein recht neues Krankheitsbild handelt, so dass man auch auf retrospektive Angaben und Datenerhebungen angewiesen ist, um einerseits therapeutisch kurzfristig reagieren zu können und um andererseits langfristig neue Studiendesigns gestalten zu können.

#### 4.11 Schlussfolgerung

Bisphosphonate sind aufgrund ihrer positiven Knochenbildung und dem negativem *bone remodelling* ein fester Therapiebestandteil bei Patienten mit skelettalen Komplikationen maligner Erkrankungen und Osteoporose.

Die Osteonekrose im Ober- und Unterkieferbereich stellt jedoch eine gravierende Nebenwirkung dar, die die Lebensqualität einschränken kann. Um diese Problematik zu reduzieren, gilt es daher, folgende Parameter mehr zu beachten, als dies bisher der Fall ist.

1. Das Kernproblem bei der Therapie mit Bisphosphonaten stellt die Prophylaxe dar. Speziell bedeutet dies, dass die Patienten vor Therapiebeginn zwecks Abklärung des Zahnsystems auf Sanierungsbedürftigkeit einem MKG-Chirurgen oder einem mit der Problematik befassten Zahnarzt vorgestellt werden. Eine notwendige Sanierung muss vor Therapiebeginn erfolgen.

Das setzt aber voraus, dass die Ärzte, die Bisphosphonate verschreiben – also die Therapeuten – die Problematik kennen und regelmäßig an Fortbildungen teilnehmen.

Hier ist einerseits die Pharmaindustrie gefragt, die nicht nur die Präparate bewerben und verkaufen soll, sondern auch die Ärzte, die die Patienten auf die Problematik in extenso hinweisen müssen. Des Weiteren ist ein regelmäßiger Recall der Patienten notwendig. Auf diese Weise kann sicherlich ein großer Prozentsatz der Nekrosen vermieden werden.

## 2. Standardisierte Diagnostik

Die Ursache der BRONJ im Kieferbereich ist immer noch nicht geklärt. Auch diese Studie brachte diesbezüglich keine neuen Erkenntnisse. Daher sollten alle Kliniken – insbesondere MKG-chirurgische Kliniken -, die mit der Behandlung der Nekrosen befasst sind, eine standardisierte Diagnostik bei jedem dieser Patienten durchführen. Das beinhaltet neben der Röntgendiagnostik vor allem die histologische Aufarbeitung und die serologische sowie vor allem die mikrobiologische Diagnostik.

## 3. Standardisierte Therapie

Obwohl entsprechende Leitlinien (S3 AWMF) veröffentlicht wurden, sollten im Rahmen von Multi-Center-Studien die Therapiemodalitäten – insbesondere hinsichtlich der Stadien – weiter standardisiert werden.

## 4. Lebensqualität

Bezüglich der Lebensqualität war man nach den bisherigen – sehr wenigen – Studien von einer deutlichen Beeinträchtigung ausgegangen. Dies konnte in der vorliegenden Studien nur in deutlich geringerem Maße bestätigt werden. Um genauere Aussagen diesbezüglich machen zu können, sollte in einer prospektiven Studie eine Befragung der Patienten mittels OHIP-Bögen standardisiert nach folgendem Schema erfolgen:

1. Bogen: bei erstmaliger stationärer Aufnahme
2. Bogen: 4 Wochen nach Entlassung aus der stationären Behandlung

3. Bogen: 6 Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung.

Beim Ausfüllen sollte ein erfahrener Arzt den Patienten für Nachfragen zur Verfügung stehen. Nur auf diese Weise lassen sich Einschränkungen der Lebensqualität, die sich direkt auf die Osteonekrose beziehen, verifizieren.

## 5 Zusammenfassung

Die Ursache der BRONJ ist bisher nicht bekannt. Ziel war es, zu klären, inwieweit die Kiefernekrosen die Lebensqualität einschränken. Des Weiteren sollten Risikofaktoren, klinische Präsentationen der Nekrosen, Therapie-suffizienz und Rezidivraten – vor allem in Abhängigkeit von den verwendeten Medikamenten - untersucht werden.

Retrospektiv wurden Daten von 59 Patienten (40 Frauen, 19 Männer, Durchschnittsalter 70,1 Jahre), die von 01.01.2007 – 31.12.2010 behandelt wurden, ausgewertet. Jedem Patienten wurden zwei anonymisierte OHIP-G-14-Fragebögen mit zwei Zusatzfragen – zur Beurteilung vor und nach Nekrosetherapie – zugesandt.

Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv durch Berechnen absoluter und relativer Häufigkeiten. Signifikanzberechnungen wurden mittels Fisher – und t-Tests durchgeführt.

Bei den Grunderkrankungen imponierte das Mamma-Ca mit 35,6 % vor dem Plasmozytom (28,8 %), dem Prostata-Ca (16,9 %) und der Osteoporose (11,9 %). Vor Beginn der Bisphosphonattherapie wurden nur 2 Patienten (3,4 %) einem Zahnarzt oder MKG-Chirurgen vorgestellt, obwohl nachweislich bei mindestens 37 Patienten (62,7 %) prätherapeutisch ein sanierungsbedürftiges Gebiss vorgelegen hat. Die durchschnittliche Dauer von der ersten Bisphosphonateinnahme bis zur Kiefernekrose betrug 50,1 Monate (Min-Max: 3 - 182 Monate). Dabei wiesen die einzelnen Medikamente unterschiedliche Zeiten auf (Zoledronsäure: 32,6 Monate; Pamidronsäure: 42,8 Monate; Alendronsäure: 57 Monate). Insgesamt gesehen entwickelten 71,4 % der Patienten eine Nekrose innerhalb der ersten 5 Jahre. Auffällig war, dass bei 29 dieser Patienten (49,1 %) eine Zahnsanierung während der Bisphosphonattherapie erfolgte. Patienten stellten sich am häufigsten mit einem Stadium II (38 Pat.) vor, gefolgt vom Stadium III (16 Pat.) und Stadium I (5 Pat.). Der Unterkiefer – insbesondere rechts - war mit 61 % häufiger betroffen als der Oberkiefer mit 32,2 %. In 6,8 % lag ein Befall beider Kiefer vor. Primär lagen singuläre Läsionen (64 %) vor, gefolgt von zwei Läsionen (34 %).

Das häufigste Symptom stellte mit 42,4 % die Schwellung dar. Pusaustritt trat primär nur im Stadium III (31,3 %) auf. Sensibilitätsstörungen waren sehr selten. Bei 57 Patienten erfolgte eine stationäre Behandlung, die prä- und postoperativ eine systemische i.v. Antibiose, eine operative Revision der Nekrose und bei 35 Patienten (60,3 %) eine Zahnsanierung beinhaltete. Die Rezidivquote lag bei 41,4 %, wobei in 75 % der Fälle die Nekrose an der gleichen Stelle auftrat. Die Rezidivrate war bei Zoledronsäure am höchsten. Bei Osteoporsepatienten traten keine Rezidive auf.

26 Patienten schickten die beantworteten OHIP-Bögen zurück, wobei die 2 Bögen eines Patienten wegen unzureichender Beantwortung keine Berücksichtigung fanden. Vor der Therapie empfanden je 44 % der Patienten ihre Lebensqualität als gut oder befriedigend – in keinem Fall lag eine ungenügende Bewertung vor. Nach der Behandlung zeigte sich eine leichte – aber nicht signifikante – Verbesserung. Nur bei der Frage nach den Schmerzen vor und nach Behandlung konnte eine signifikante Veränderung im positiven Sinne festgestellt werden.

Als Fazit kann daher festgestellt werden, dass die Bisphosphonat-bedingte Kiefernekrose eine gravierende Nebenwirkung darstellt, die die Lebensqualität einschränken kann. Daher sollte bei den Patienten vor Behandlungsbeginn eine Zahnsanierung erfolgen, wenn erforderlich. Dies setzt voraus, dass alle mit der Behandlung befassten Ärzte und Zahnärzte mit der Problematik vertraut sind. Ein engmaschiges Recall der Patienten ist erforderlich. Diagnostik und Therapie sollten standardisiert in Multi-Center-Studien durchgeführt werden, um weitere Erkenntnisse bzgl. Ursache und Verbesserung der Therapie zu erreichen.

Um noch aussagekräftigere Ergebnisse zur Lebensqualität zu bekommen, wären im Rahmen von prospektiven Studien Befragungen der Patienten mittels OHIP-G-14-Bögen nach entsprechenden Zeitintervallen und mit ärztlicher Unterstützung sinnvoll.

## 6 Anhang

### 1 Patientendokumentationsbogen

Pat.-Nr.:

#### A. Epidemiologische Daten

1. Geschlecht: männlich = 1, weiblich = 2

2. Alter in Jahren:

3. Bisphosphonat unabhängige Erkrankungen:

4. Medikamente:

5. Adjuvante Therapie:

Radiotherapie = 1, Chemotherapie = 2, Monoklonale AK = 3,  
Cortison = 4, Immunmodulierende Therapie = 5, hormonale/endokrine  
Therapie = 6, keine = 7, nicht bekannt = 8, Proteasominhibitor = 9  
(Mehrfachnennungen möglich)

6. Dentaler prätherapeutischer Status:

6.1 Vorstellung vor Therapiebeginn:

beim Zahnarzt = 1, beim MKG-Chirurgen = 2, keine Vorstellung = 3, nicht  
bekannt = 4

6.2 Zahnsanierung prätherapeutisch:

ja = 1, nein = 2, nicht bekannt = 3

6.3 Sanierungsbedürftiger Zahnstatus vor Beginn der Therapie:

ja = 1, nein = 2, nicht bekannt = 3

## B. Bisphosphonattherapie:

### 1. Ursächliche Erkrankungen:

Plasmozytom = 1, Mammakarzinom mit Knochenmetastasen = 2,  
Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen = 3, Nierenzellkarzinom mit  
Knochenmetastasen = 4, Bronchialkarzinom mit Knochenmetastasen = 5,  
Osteoporose = 6, Morbus Paget = 7, Knochenmetastasen unbekannter  
Ursache= 8, sonstiges=9

### 2. Präparate:

Alendronsäure = 1, Clodronsäure = 2, Etidronsäure = 3,  
Ibrandronsäure= 4, Pamidronsäure = 5, Risedronsäure = 6,  
Tiludronsäure = 7, Zoledronsäure = 8, sonstiges = 9, nicht bekannt=10

### 3. Beginn der Therapie

3.1 Bekannt: ja = 1, nein = 2

3.2 wenn ja: Beginn der Therapie im Jahre: .....

### 4. Applikationsart:

Oral = 1, i.v. = 2, oral und i.v. = 3

### 5. Dosierung bekannt:

5.1 Ja = 1, nein = 2

5.2 Wenn ja, Dosierung in mg:

### 6. Intervalle bekannt:

6.1 Ja = 1, nein = 2

6.2 Wenn ja, Intervalle in Tagen:

7. Erste Nekrose zeitlich bekannt:

7.1 Ja = 1, nein = 2

7.2 Erstmaliges Auftreten von Nekrosen nach Therapiebeginn in Monaten:

8. Lokalisation der Nekrosen:

OK rechts = 1, OK links = 2, OK Front = 3, UK rechts = 4, UK links = 5, UK Front = 6, (Mehrfachnennungen möglich)

9. Weitere Nebenwirkungen:

allergische Hautreaktionen = 1, Hypokalzämie = 2, Gastrointestinale Störungen = 3, ösophageale Erosionen = 4, Nierenschädigung = 5, keine = 6, nicht bekannt = 7, Fieber = 8

10. Schmerzen im Nekrosebereich:

ja = 1, nein = 2, nicht bekannt = 3

11. Zahnextraktionen/Osteotomien/Wurzelspitzenresektionen nach Therapiebeginn:

11.1 ja = 1, nein = 2

11.2 Wenn ja: Im Nekrosebereich = 1, andere Lokalisation = 2

12. Sensibilitätsstörungen:

keine = 1, N.alveolaris inferior = 2, N.infraorbitalis = 3, (Mehrfachnennungen möglich)

## C. MKG-chirurgische Therapie

I. Erster stationärer Aufenthalt

Ja = 1, nein = 2

1. i.v. Antibiose:

ja = 1, nein = 2

2. Präparat:

Mezlocillin/Sulbactam = 1, Clindamycin = 2, sonstiges = 3

3. Antibiotikagabe vor OP in Tagen:

4. Antibiotikagabe nach OP in Tagen:

5. Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen:

6. Zahnstatus vor OP:

Sanierungsbedürftiges Gebiss: ja = 1, nein = 2

7. Abstrich: ja = 1, nein = 2

8. Abstrichergebnis:

9. OP-Form:

Zahntfernung = 1, UK-Dekortikation = 2, UK-Kontinuitätsresektion = 3, UK-Kastenresektion = 4, OK-Dekortikation = 5, OK-Teilresektion = 6  
(Mehrfachnennungen möglich)

10. Besonderheiten während der OP:

11. Rekonstruktionen:

lokale plastische Deckung = 1, Nahlappenplastik = 2, gestielte Fernlappenplastik = 3, mikrochirurgischer Gewebettransfer = 4, keine = 5

12. Bildgebung OPG/CT/MRT:

Durchgeführt: ja = 1, nein = 2

Keine Osteolyse = 1, Osteolyse auf Alveolarfortsatz begrenzt = 2,  
Osteolyse auf Nachbarstrukturen ausgedehnt = 3, Sequesterbildung = 4

13. Szintigraphie:

Durchgeführt? Ja = 1, nein = 2

Anreicherung im Nekrosegebiet = 1, keine Anreicherung = 2

14. Pathohistologische Ergebnisse:

15. Schwellung vorhanden?

Ja = 1; nein = 2, nicht anamnestisch erhoben = 3

16. Pus vorhanden?

Ja = 1, nein = 2, nicht anamnestisch erhoben = 3

17. Laborwerte

II. Ambulante Behandlung

1. Ambulante Antibiose: ja = 1, nein = 2

2. Präparat:

Sultamicillin = 1, Clindamycin = 2, sonstiges = 3

3. Dauer der Antibiotikagabe in Tagen:

III. Rezidive

1. Rezidiv: ja = 1, nein = 2

2. Anzahl der Rezidive:

3. Erstes Rezidiv: ja = 1, nein = 2

3.1 Lokalisation:

gleiche Lokalisation = 1, andere Lokalisation = 2,  
gleiche und neue Lokalisation = 3

3.2 Lokalisation der neuen Nekrose:

OK rechts = 1, OK links = 2, OK Front = 3, UK rechts = 4, UK links = 5,  
UK Front = 6, (Mehrfachantworten möglich)

3.3 Intervall von Ersttherapie bis zum Rezidiv in Monaten:

4. Zweites Rezidiv: ja = 1, nein = 2

4.1 Lokalisation:

gleiche Lokalisation = 1, andere Lokalisation = 2,  
gleiche und neue Lokalisation = 3

4.2 Lokalisation der neuen Nekrose:

OK rechts = 1, OK links = 2, OK Front = 3, UK rechts = 4, UK links = 5,  
UK Front = 6, (Mehrfachantworten möglich)

4.3 Intervall von Ersttherapie bis zum Rezidiv in Monaten:

5. Weitere Rezidive: ja = 1, nein = 2

6. Intervall von Ersttherapie bis zum Rezidiv in Monaten:

IV. Weiterer Verlauf

1. Patient verstorben: ja = 1, nein = 2

2. Todesursache:

## 2 Fragebogen „vor der Operation“

### Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität vor Operation

Bitte prüfen Sie für jede der folgenden Aussagen, wie sehr die beschriebene Situation für Sie vor Ihrer Operation zugetroffen hat.

Kreuzen Sie bitte für jede Aussage eine Zahl an.

Hatten Sie vor Ihrer Operation aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz...	Sehr oft	Oft	Ab und zu	Kaum	Nie
Schwierigkeiten bestimmte Worte auszusprechen?	4	3	2	1	0
Das Gefühl, Ihr Geschmackssinn war beeinträchtigt?	4	3	2	1	0
Den Eindruck, dass Ihr Leben ganz allgemein weniger zufriedenstellend war?	4	3	2	1	0
Schwierigkeiten zu entspannen?	4	3	2	1	0

Ist es vor Ihrer Operation aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen, ...	Sehr oft	oft	Ab und zu	kaum	nie
dass Sie sich angespannt gefühlt haben?	4	3	2	1	0
dass Sie Ihre Mahlzeiten unterbrechen mussten?	4	3	2	1	0
dass es Ihnen unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen?	4	3	2	1	0
dass Sie anderen Menschen gegenüber eher reizbar gewesen sind?	4	3	2	1	0
dass es Ihnen schwergefallen ist, Ihren alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen?	4	3	2	1	0
dass Sie vollkommen unfähig waren, etwas zu tun?	4	3	2	1	0
dass Sie sich verlegen gefühlt haben?	4	3	2	1	0
dass Ihre Ernährung unbefriedigend gewesen ist?	4	3	2	1	0

Hatten Sie vor Ihrer Operation...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Schmerzen im Mundbereich?	4	3	2	1	0
ein Gefühl der Unsicherheit in Zusammenhang mit Ihren Zähnen, Ihrem Mund oder Ihrem Zahnersatz?	4	3	2	1	0
Beschwerden im Kiefergelenksbereich oder beim Kauen?	4	3	2	1	0

Wie bewerten Sie vor Ihrer Operation...	sehr gut	gut	be- friedigend	aus- reichend	mangel- haft
Ihr Aussehen/Gesicht?	4	3	2	1	0

### 3 Fragebogen „nach der Operation“

#### Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität *nach* Operation

Bitte prüfen Sie für jede der folgenden Aussagen, wie sehr die beschriebene Situation für Sie *nach* Ihrer Operation zum heutigen Zeitpunkt zutrifft.  
Kreuzen Sie bitte für jede Aussage eine Zahl an.

Haben Sie <i>nach</i> Ihrer Operation aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz...	Sehr oft	Oft	Ab und zu	Kaum	Nie
Schwierigkeiten bestimmte Worte auszusprechen?	4	3	2	1	0
Das Gefühl, Ihr Geschmackssinn ist beeinträchtigt?	4	3	2	1	0
Den Eindruck, dass Ihr Leben ganz allgemein weniger zufriedenstellend ist?	4	3	2	1	0
Schwierigkeiten zu entspannen?	4	3	2	1	0

Ist es <i>nach</i> Ihrer Operation aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen, ...	Sehr oft	oft	Ab und zu	kaum	nie
dass Sie sich angespannt gefühlt haben?	4	3	2	1	0
dass Sie Ihre Mahlzeiten unterbrechen mussten?	4	3	2	1	0
dass es Ihnen unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen?	4	3	2	1	0
dass Sie anderen Menschen gegenüber eher reizbar gewesen sind?	4	3	2	1	0
dass es Ihnen schwergefallen ist, Ihren alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen?	4	3	2	1	0
dass Sie vollkommen unfähig waren, etwas zu tun?	4	3	2	1	0
dass Sie sich verlegen gefühlt haben?	4	3	2	1	0
dass Ihre Ernährung unbefriedigend gewesen ist?	4	3	2	1	0

Haben Sie <i>nach</i> Ihrer Operation...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Schmerzen im Mundbereich?	4	3	2	1	0
ein Gefühl der Unsicherheit in Zusammenhang mit Ihren Zähnen, Ihrem Mund oder Ihrem Zahnersatz?	4	3	2	1	0
Beschwerden im Kiefergelenksbereich oder beim Kauén?	4	3	2	1	0

Wie bewerten Sie <i>nach</i> Ihrer Operation...	sehr gut	gut	be- friedigend	aus- reichend	mangel- haft
Ihr Aussehen/Gesicht?	4	3	2	1	0

#### 4 Anschreiben

Sehr geehrte(r) Frau/Herr

Sie werden zur Stabilisierung des Knochens mit sogenannten „Bisphosphonaten“ behandelt. Aufgrund des damit verbundenen Risikos für Kieferentzündungen wurden Sie in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie behandelt.

Um unsere Therapien vielleicht in einigen Aspekten verbessern zu können, führen wir regelmäßig Patientenbefragungen durch und werten diese Fragebögen aus.

Wir möchten Sie bitten, sich einige Minuten Zeit zu nehmen, um die Fragebögen auszufüllen:

Der *weiße* Bogen bezieht sich auf die Zeit *vor* Ihrer Operation. Der *gelbe* Bogen bezieht sich auf die Zeit *nach* Ihrer Operation.

Bitte senden Sie beide Fragebögen in dem beiliegenden frankierten Umschlag zurück.

Wir versichern Ihnen, dass Ihre Angaben vertraulich und nur zu wissenschaftlichen Zwecken verwendet werden und anonymisiert ausgewertet werden.

Für Ihre Mühe dürfen wir uns im Voraus bedanken.

Mit freundlichen Grüßen

Professor Dr. Dr. J. Rustemeyer

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Abu-Id MH: Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose: Eine klinische Studie. Med. Diss. Kiel 2010
- (2) Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T (2006): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Mund Kiefer Gesichtschir 10, 73-81.
- (3) Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T (2008): "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg 36, 95-103.
- (4) Adami S, Zamberlan N (1996): Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. Drug Saf 14, 158-170.
- (5) Allen MR, Burr DB (2009): The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg 67, 61-70.
- (6) AWMF Leitlinie (2007): Bisphosphonat – assoziierte Kiefernekrose; Mitteilung aus dem Leitlinien-Archiv der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
- (7) AWMF Leitlinie (2009): Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr,[Online].Available: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/034-003\\_S3\\_Prophylaxe\\_\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Osteoporose\\_bei\\_Erwachsenen\\_lang\\_10-2009\\_12-2012\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/034-003_S3_Prophylaxe__Diagnostik_und_Therapie_der_Osteoporose_bei_Erwachsenen_lang_10-2009_12-2012_01.pdf)
- (8) AWMF Leitlinie (2012): Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-0911\\_S3\\_Bisphosphonat-assoziierte\\_Kiefernekrose\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-verlaengert.pdf)
- (9) Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R (2006): Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 24, 945-952.
- (10) Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, Zervas K, Baer MR, Meiller T, Dimopoulos MA (2008): Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. J Clin Oncol 26, 5904-5909.
- (11) Balla B, Vaszilko M, Kosa JP, Podani J, Takacs I, Tobias B, Nagy Z, Lazary A, Lakatos P (2012): New approach to analyze genetic and clinical data in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. Oral Dis 18, 580-585.

- (12) Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C (2005): Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23, 8580-8587.
- (13) Barlev A, Song X, Ivanov B, Setty V, Chung K (2010): Payer costs for inpatient treatment of pathologic fracture, surgery to bone, and spinal cord compression among patients with multiple myeloma or bone metastasis secondary to prostate or breast cancer. *J Manag Care Pharm* 16, 693-702.
- (14) Bartl R (2007): Practical guidelines for the management of osteoporosis-evidence-based and cost-effective. *Dtsch Med Wochenschr* 132, 995-999.
- (15) Bartl R, von Tresckow E, Bartl C: Bisphosphonat-Manual Wirkungen - Indikationen - Strategien ; mit 17 Tabellen. Springer, Berlin 2006.
- (16) Bartl R, Bartl C, Gradinger R (2008): Use of bisphosphonates in orthopedic surgery. *Orthopade* 37, 595-613.
- (17) Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, Majumdar SR (2011): Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 22, 983-991.
- (18) Beke D, Pecherstorfer M (2008): Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw--an increasing challenge in palliative care. *Wien Med Wochenschr* 158, 702-706.
- (19) Belcher R, Boyette J, Pierson T, Siegel E, Bartel TB, Aniasse E, Stack B, Jr (2013): What Is the Role of Positron Emission Tomography in Osteonecrosis of the Jaws? *J Oral Maxillofac Surg* .
- (20) Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G (2000): Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys* 373, 231-241.
- (21) Birbaumer N: Entspannung in: Dorsch Psychologisches Wörterbuch, 15. Auflage; hrsg. v. Häcker HO, Stapf KH unter Mitarbeit namenhafter Autoren; Verlag Hans Huber, Bern 2009, 264
- (22) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z (2007): Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356, 1809-1822.
- (23) Body JJ (2004): Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 24, 48-54.

- (24) Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G (2008): Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 44, 857-869.
- (25) Brown JE, Cook RJ, Lipton A, Costa L, Coleman RE (2010): Prognostic factors for skeletal complications from metastatic bone disease in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 123, 767-779.
- (26) Cafro AM, Barbarano LA, Andriani A, D'Avanzo G, Nichelatti M, Gaglioti D, Taroni A, Gargantini L, Draisci MG, Morra E(2005): Osteonecrosis of the jaw associated with chronic bisphosphonates therapy: an Italian experience. *Blood* 106, 5152
- (27) Carlson ER, Basile JD (2009): The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67, 85-95.
- (28) Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ (1997): Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 100, 1475-1480.
- (29) Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, LoRusso P, Ma P, Ravera C, Deckert F (2002): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol* 42, 1228-1236.
- (30) Clézardin P (2002): The antitumor potential of bisphosphonates. *Semin Oncol* 29, 33-42.
- (31) Coleman RE (1997): Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80, 1588-1594.
- (32) Coleman RE (2006): Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12, 6243-6249.
- (33) Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A (2008): Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer* 16, 879-889.
- (34) de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor-Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK (1996): Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 335, 1016-1021.
- (35) Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg J, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G (2004): The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 67, 390-396.

- (36) Devogelaer JP (1996): Clinical use of bisphosphonates. *Curr Opin Rheumatol* 8, 384-391.
- (37) Diel IJ, Bergner R, Grotz KA (2007): Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 5, 475-482.
- (38) Dimopoulos M, Kastritis E, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Anagnostopoulos A, Gika D (2005): The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma who receive bisphosphonates depends on the type of bisphosphonate. *Blood* 106, 637.
- (39) Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsiolos K, Bamias A (2006): Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 91, 968-971.
- (40) Ding X, Fan Y, Ma F, Li Q, Wang J, Zhang P, Yuan P, Xu B (2012): Prolonged administration of bisphosphonates is well-tolerated and effective for skeletal-related events in Chinese breast cancer patients with bone metastasis. *Breast* 21, 544-549.
- (41) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ (2001): Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 296, 235-242.
- (42) Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ (2007): Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 4, 42-55.
- (43) Durie BG, Katz M, Crowley J (2005): Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353, 99-102.
- (44) Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS, Yarom N (2010): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig* 14, 43-50.
- (45) Eriksen EF (1986): Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 7, 379-408.
- (46) Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Huryn JM (2008): Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 26, 4037-4038.

- (47) Fantasia JE (2009): Bisphosphonates--what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 67, 53-60.
- (48) Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, Solomayer E, Wallwiener D, Hadji P (2009): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *Breast* 18, 213-217.
- (49) Flanagan AM, Chambers TJ (1989): Dichloromethylenebisphosphonate (Cl2MBP) inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb Cl2MBP-coated bone. *Bone Miner* 6, 33-43.
- (50) Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clezardin P (2002): Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 62, 6538-6544.
- (51) Freise DC: Teilnahme und Methodik bei Patientenbefragungen. 1.Auflage; Asgard-Verlag, Sankt Augustin 2003
- (52) Göl D, Höer A, Schiffhorst G, Brandman J, Häussler B (2005): Persistency with oral bisphosphonates in cancer patients. *J Clin Oncol* 23(16), 8221. ASCO Annual Meeting Proceedings
- (53) Green JR (2004): Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 9 Suppl 4, 3-13.
- (54) Green JR, Muller K, Jaeggi KA (1994): Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 9, 745-751.
- (55) Groetz KA, Al-Nawas B (2006): Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 64, 1571-1572.
- (56) Haag P, Hanhart N, Müller M: Gynäkologie und Urologie Für Studium und Praxis ; inkl. Geburtshilfe, Reproduktionsmedizin, Sexualmedizin, Andrologie u. Venerologie ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen ; 2014/15, 7. Aufl; Med. Verl.- und Informationsdienste, Breisach am Rh 2014.
- (57) Hampson G, Fogelman I (2012): Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Womens Health* 4, 455-469.
- (58) Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C (2006): Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35, 155-160.

- (59) Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, Kirkpatrick CJ (2007): Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch* 451, 1009-1017.
- (60) Harvey HA, Cream L (2007): Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer* 7 Suppl 1, 7-13.
- (61) Hellstein JW, Marek CL (2005): Bisphosphonate osteochemonecrosis (bisphossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63, 682-689.
- (62) Hiroi-Furuya E, Kameda T, Hiura K, Mano H, Miyazawa K, Nakamaru Y, Watanabe-Mano M, Okuda N, Shimada J, Yamamoto Y (1999): Etidronate (EHDP) inhibits osteoclastic-bone resorption, promotes apoptosis and disrupts actin rings in isolate-mature osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 64, 219-223.
- (63) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Nooka AK, Sayegh GG, Johnson MM; Gagel RF, Hortobagyi GN (2006): Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 24, 8528. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)
- (64) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K (2008): Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23, 826-836.
- (65) Hörauf NG: Inzidenz und Risikofaktoren bisphosphonatinduzierter Kiefernekrosen bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Med. Diss. München 2012
- (66) Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD (1996): Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 335, 1785-1791.
- (67) Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF (1995): Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 10, 1478-1487.
- (68) Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C, Amadori D (2008): Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist* 13, 330-336.

- (69) Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L (2007): A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 18, 2015-2019.
- (70) Jagdev SP, Coleman RE, Shipman CM, Rostami-H A, Croucher PI (2001): The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 84, 1126-1134.
- (71) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2013): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24, 23-57.
- (72) Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S (2007): Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 1172-1175.
- (73) Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, Watanabe T, Goessl C, Ohashi Y, Takashima S (2005): Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 23, 3314-3321.
- (74) Kos M (2014): Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci* 10, 117-123.
- (75) Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D: Management des Mammakarzinoms. 3.Auflage; Springer Verlag, Heidelberg 2006
- (76) Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP (2008): Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract* 9, 63-69.
- (77) Kut V, Mehta J, Tariman J, Olsson A, Singhal S (2004): osteonecrosis of the jaw in myeloma patients receiving pamidronate or zoledronate. *Blood* 104, 4933 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- (78) Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR (2003): Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 78, 21-33.
- (79) Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K, Patrikidou A, Andreadis C, Constantinidis J, Vahtsevanos K, Antoniadis K (2012): Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and

patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res* 32, 3527-3534.

- (80) Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ, Jun S (2008): The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *Am J Manag Care* 14, 317-322.
- (81) Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, Samson J (2013): Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig* .
- (82) Lin JH (1996): Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18, 75-85.
- (83) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M (2012): Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 48, 3082-3092.
- (84) Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P (2010): Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68, 243-253.
- (85) Loftus LS, Edwards-Bennett S, Sokol GH (2012): Systemic therapy for bone metastases. *Cancer Control* 19, 145-153.
- (86) Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ (1998): Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 13, 581-589.
- (87) Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA (2007): Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 357, nihpa40967.
- (88) Majani G, Pierobon A, Giardini A, Callegari S, Opasich C, Cobelli F, Tavazzi L (1999): Relationship between psychological profile and cardiological variables in chronic heart failure. The role of patient subjectivity. *Eur Heart J* 20, 1579-1586.
- (89) Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E (2001): Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 19, 558-567.

- (90) Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD (2001): Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 12, 1164-1172.
- (91) Marshall JK (2002): The gastrointestinal tolerability and safety of oral bisphosphonates. *Expert Opin Drug Saf* 1, 71-78.
- (92) Marx RE (2003): Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 1115-1117.
- (93) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005): Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63, 1567-1575.
- (94) Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, Palsgrove A, Davies E, Body JJ (2014): Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ* 15, 7-18.
- (95) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A (2007): Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65, 415-423.
- (96) Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA, Terpos E (2014): Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent* 2014, 427273.
- (97) Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM (2005): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104, 83-93.
- (98) Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, Bihrlé M, Maytal G, August M, Gazelle GS (2011): Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist* 16, 121-132.
- (99) Miles AE (1972): Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *Br Dent J* 133, 203-206.
- (100) Moltzahn F, Thalmann GN (2012): Bone metastasis in prostate cancer. *Urologe A* 51, 20-26.
- (101) Mönkkönen H, Auriola S, Lehenkari P, Kellinsalmi M, Hassinen IE, Vepsäläinen J, Monkkonen J (2006): A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing

bisphosphonates. Br J Pharmacol 147, 437-445.

- (102) Müller M, Böcher A, Buchter A (2007): Phosphor-induzierte Kieferknochennekrose, eine „alte“ aktuelle Berufserkrankung. Homepage of Universitätsklinikum des Saarlandes, [Online]. Available: [http://scidok.sulb.unisaarland.de/volltexte/2007/992/pdf/phosphor\\_poster.pdf](http://scidok.sulb.unisaarland.de/volltexte/2007/992/pdf/phosphor_poster.pdf).
- (103) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P (Hrsg.): Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 10. vollständig überarb. und erw. Auflage; Wissenschaftliche Verlags-Gesellschaft, Stuttgart 2013
- (104) Neville-Webbe HL, Gnant M, Coleman RE (2010): Potential anticancer properties of bisphosphonates. Semin Oncol 37 Suppl 1, 53-65.
- (105) Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL (2011): Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. Clin Breast Cancer 11, 252-257.
- (106) Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT (2010): Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). J Urol 184, 162-167.
- (107) O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC (2009): Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. J Oral Maxillofac Surg 67, 1363-1372.
- (108) Otto S, Hafner S, Grotz KA (2009): The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg 67, 589-592.
- (109) Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, Pautke C (2012): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. J Craniomaxillofac Surg 40, 303-309.
- (110) Pabst A, Wysluch A, Serrano D, Klinghuber M, Werkmeister R (2009): Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose – Kalkulierbares Risiko oder klinische Katastrophe? Wehrmed. Mschr. 53 oder 8, 225-229.
- (111) Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, Wetterwald M, Bergstrom B (2003): Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of

hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 11, 539-547.

- (112) Plosker GL, Goa KL (1994): Clodronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 47, 945-982.
- (113) Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Quarta G, Musto P, Caparrotti G (2005): Analysis of frequency and risk factors for developing bisphosphonate associated necrosis of the jaw. *Blood* 106, Abstract #5057.
- (114) Rääkkönen J, Crockett JC, Rogers MJ, Monkkonen H, Auriola S, Monkkonen J (2009): Zoledronic acid induces formation of a pro-apoptotic ATP analogue and isopentenyl pyrophosphate in osteoclasts in vivo and in MCF-7 cells in vitro. *Br J Pharmacol* 157, 427-435.
- (115) Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, Collinson M, Liversedge V, Murden GA, Cameron D, Bell R, Spensley S, Agrawal R (2013): Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04). *J Clin Oncol* 31, 2685-2691.
- (116) Regal W, Nanut M (2006): Arbeitnehmerschutz entstand in Wien (Narrenturm 39). *Ärzte Woche* 3, [Online]. Available: <http://www.springermedizin.at/artikel/6485-arbeitnehmerschutz-entstand-in-wien-narrenturm-39>.
- (117) Reid IR, Bolland MJ, Grey AB (2007): Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 41, 318-320.
- (118) Renneberg B, Lippke S: *Gesundheitspsychologie*. 1. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006
- (119) Reszka AA, Rodan GA (2003): Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 5, 65-74.
- (120) Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A (2003): Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32, 289-295.
- (121) Riggs BL, Parfitt AM (2005): Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 20, 177-184.
- (122) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E (2009): Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive

measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 20, 137-145.

- (123) Rogers MJ (2003): New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 9, 2643-2658.
- (124) Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC (2000): Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88, 2961-2978.
- (125) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G (2004): Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100, 2613-2621.
- (126) Rote Liste Service GmbH, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie: ROTE LISTE® 2013 Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). 53 Ausgabe; Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt am Main 2013.
- (127) Ruggiero SL (2011): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 1218, 38-46.
- (128) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL (2004): Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62, 527-534.
- (129) Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E (2006): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102, 433-441.
- (130) 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. *Aust Endod J* 35, 119-130.
- (131) Russell RG, Fleisch H (1970): Pyrophosphate, phosphonates and pyrophosphatases in the regulation of calcification and calcium homeostasis. *Proc R Soc Med* 63, 876.
- (132) Rustemeyer J, Bremerich A (2010): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: what do we currently know? A survey of knowledge given in the recent literature. *Clin Oral Investig* 14, 59-64.

- (133) Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M (2004): Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 96, 879-882.
- (134) Sato K, Kimura S, Segawa H, Yokota A, Matsumoto S, Kuroda J, Nogawa M, Yuasa T, Kiyono Y, Wada H (2005): Cytotoxic effects of gammadelta T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy. *Int J Cancer* 116, 94-99.
- (135) Schenk R, Merz WA, Muhlbauer R, Russell RG, Fleisch H (1973): Effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl 2 MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. *Calcif Tissue Res* 11, 196-214.
- (136) Schreyer C: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen: Risikofaktoren und klinische Präsentation. Med. Diss München 2012
- (137) Scriba GK (2000): Bisphosphonate im Überblick. *Pharmazie in unserer Zeit* 29, 50-56
- (138) Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW (2009): Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 140, 1259-1265.
- (1379) Selander K, Lehenkari P, Vaananen HK (1994): The effects of bisphosphonates on the resorption cycle of isolated osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 55, 368-375.
- (140) Selander KS, Monkkonen J, Karhukorpi EK, Harkonen P, Hannuniemi R, Vaananen HK (1996): Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages. *Mol Pharmacol* 50, 1127-1138.
- (141) Shephard RJ, Franklin B (2001): Changes in the quality of life: a major goal of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 21, 189-200.
- (142) Slade GD (1997): Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 25, 284-290.
- (143) Slade GD, Spencer AJ (1994): Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health* 11, 3-11.
- (144) Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G (2000): Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 59, 271-278.
- (145) Stockman R (1899): On the Cause of So-Called Phosphorus Necrosis of the Jaw in Match-Workers. *Br Med J* 1, 9-10.

- (146) Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E (2010): Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 14, 311-317.
- (147) Tarassoff P, Csermak K (2003): Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 1238-1239.
- (148) Thiébaud D, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, Kandra A, Zieschang J, Ibarra de Palacios P (1997): An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 61, 386-392.
- (149) Tirelli G, Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, De Nardi E, Di Lenarda R (2009): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: the limits of a conservative approach. *Head Neck* 31, 1249-1254.
- (150) Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Taccetti P, Offidani M, Ronconi S, (2005): Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: incidence in a homogeneous series of patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Blood* 106, Abstract #3461.
- (151) Ullén A, Lennartsson L, Harmenberg U, Hjelm-Eriksson M, Kalkner KM, Lennernas B, Nilsson S (2005): Additive/synergistic antitumoral effects on prostate cancer cells in vitro following treatment with a combination of docetaxel and zoledronic acid. *Acta Oncol* 44, 644-650.
- (152) Ulmner M, Jarnbring F, Topping O (2014): Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 72, 76-82.
- (153) van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S (1999): Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 264, 108-111.
- (154) Varun B, Sivakumar T, Nair BJ, Joseph AP (2012): Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review. *J Oral Maxillofac Pathol* 16, 210-214.
- (155) Vogt U, Bielawski KP, Bosse U, Schlotter CM (2004): Breast tumour growth inhibition in vitro through the combination of cyclophosphamide/metotrexate/5-fluorouracil, epirubicin/cyclophosphamide, epirubicin/paclitaxel, and epirubicin/docetaxel with the bisphosphonates ibandronate and zoledronic acid. *Oncol Rep* 12, 1109-1114.
- (156) Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Muller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R (2012):

Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 40, 719-725.

- (157) Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, Thomas C, Thuroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W (2008): Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 54, 1066-1072.
- (158) Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grotz KA (2009): Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 115, 1631-1637.
- (159) Watts N, Freedholm D, Daifotis A (1999): The clinical tolerability profile of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl* 101, 51-61.
- (160) Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI (2008): Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 625-631.
- (161) Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A (2011): The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111, 153-163.
- (162) Wimalawansa SJ (2008): Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf* 7, 491-512.
- (163) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR (2006): Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144, 753-761.
- (164) [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aktuelles/KID\\_datenbank.;jsessionid=B9115BA98A2876EA7D18270C1378A994.2\\_cid372](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/Aktuelles/KID_datenbank.;jsessionid=B9115BA98A2876EA7D18270C1378A994.2_cid372) [aufgerufen am 15.08.2014]
- (165) Zavras AI, Zhu S (2006): Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 64, 917-923.
- (166) Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E (2006): Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 134, 620-623.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Jan Rustemeyer für die Themenstellung und Betreuung der Dissertation. Seine Geduld und sein Vertrauen sowie die freundliche Unterstützung über den gesamten Zeitraum bis zur Fertigstellung der Arbeit haben dazu beigetragen, dass ich mit viel Freude diese Arbeit erstellt habe.

Herrn Prof. Dr. Klaus Junker danke ich ganz herzlich für seine fachliche Beratung bei den pathohistologischen Befunden und der Überlassung der entsprechenden Präparate.