

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Jörg Wiltfang)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

BISPHOSPHONATINDUZIERTE KIEFERNEKROSE: EINE KLINISCHE STUDIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Dr. med. MARIO HAKIM ABU-ID
aus Dresden

Kiel 2010

1. Berichtstatter:	Prof. Dr. Dr. Thomas Kreusch
2. Berichtstatter:	Prof. Dr. Michael Kern
Tag der mündlichen Prüfung:	18.11. 2010
Zum Druck genehmigt,	
Kiel, den	06.09.2010

1	Einleitung	4
1.1	Bisphosphonate	4
1.1.1	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik	5
1.1.2	Bisphosphonate in der Tumorthherapie	6
1.1.3	Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie	10
1.1.4	Bisphosphonate in der Therapie des Morbus Paget	11
1.1.5	Weitere Einsatzgebiete der Bisphosphonate	12
1.1.6	Nebenwirkungen der Bisphosphonate	12
1.2	Bisphosphonatinduzierte Osteonekrose der Kiefer	13
1.2.1	Historie der Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose	13
1.2.2	Charakteristik der Bisphosphonatinduzierten Osteonekrose der Kiefer	14
1.2.3	Epidemiologie der Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose	15
1.3	Fragestellung	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Datenerfassung	21
2.2	Stadieneinteilung	22
2.3	Therapeutische Prinzipien	24
2.4	Statistische Methoden	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	Induktionszeit verschiedener Bisphosphonate	29
3.3	Befunde und Stadieneinteilung	33
3.3.1	Bildgebende Befunde	34
3.3.2	Klinische Befunde	36
3.3.3	Klinische Beispiele	37
3.3.4	Stadium und Diagnosezeitpunkt	41
3.4	Therapie der Kiefernekrosen	43
3.5	Nachbeobachtung und Verlauf	46
3.6	Perioperative Komplikationen	47

3.7	Zweitläsionen	48
3.8	Gesamtüberleben	50
4	Diskussion	51
4.1	Klinische Symptomatik der BONJ	51
4.2	Bildgebende Befunde bei BONJ	53
4.3	Ätiologie und Pathogenese der BONJ	55
4.3.1	Intravenöse Bisphosphonate	55
4.3.2	Orale Bisphosphonate	57
4.3.3	Lokale Risikofaktoren und Auslöser der BONJ	58
4.3.4	Pathogenese: Hypothesen zur Entstehung der BONJ	59
4.4	Prävention der BONJ	65
4.4.1	Primäre Prävention: Prophylaxe der BONJ	65
4.4.2	Sekundäre Prävention: Früherkennung der BONJ	67
4.4.3	Tertiäre Prävention: Therapie der manifesten Kiefernekrose	68
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Danksagung	95
	Lebenslauf	96
	Veröffentlichungen	98

1 Einleitung

1.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind synthetische Analoga des Pyrophosphats, welches ubiquitär vorkommend die Verkalkung von Geweben hemmt und damit ein endogener Regulator der Knochenmineralisation ist (*Russell und Fleisch, 1970*). Bisphosphonate unterscheiden sich vom Pyrophosphat, bei dem zwei Phosphatgruppen über eine P-O-P-Säureanhydridbindung miteinander verknüpft sind, in ihrer chemischen Grundstruktur durch eine P-C-P Bindung. Dadurch entgehen sie der Hydrolyse und bleiben chemisch stabil. Die Phosphatgruppen sind für die starke Affinität der Bisphosphonate zum Ca^{2+} des Hydroxylapatits verantwortlich (*Bartl et al., 2006b*). Die zwei am zentralen Kohlenstoffatom kovalent gebundenen Seitenketten bestimmen die pharmakologischen Unterschiede der Bisphosphonate (*Rogers et al., 2000*).

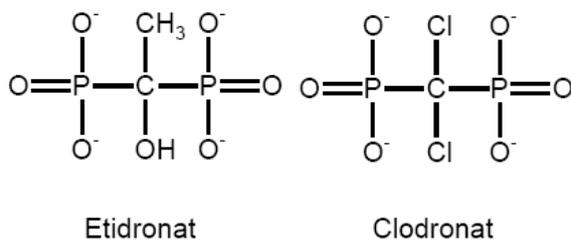


Abbildung 1: Stickstofffreie Bisphosphonate der ersten Generation

Die erste Seitenkette ist bei den meisten Bisphosphonaten eine OH-Gruppe, die die Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens erhöht. Die zweite Seitenkette ist für die unterschiedliche Wirkung der Bisphosphonate auf zellulärer Ebene verantwortlich. Nach ihr werden die Wirkstoffe in stickstoffhaltige und in stickstofffreie Bisphosphonate unterschieden. Die Bisphosphonate der ersten Generation, Etidronat und Clodronat, sind stickstofffrei (Abbildung 1). Bis auf Tiludronat enthalten alle Bisphosphonate der zweiten Generation eine stickstoffhaltige R_2 -Kette und werden daher Amino-Bisphosphonate genannt (Abbildung 2).

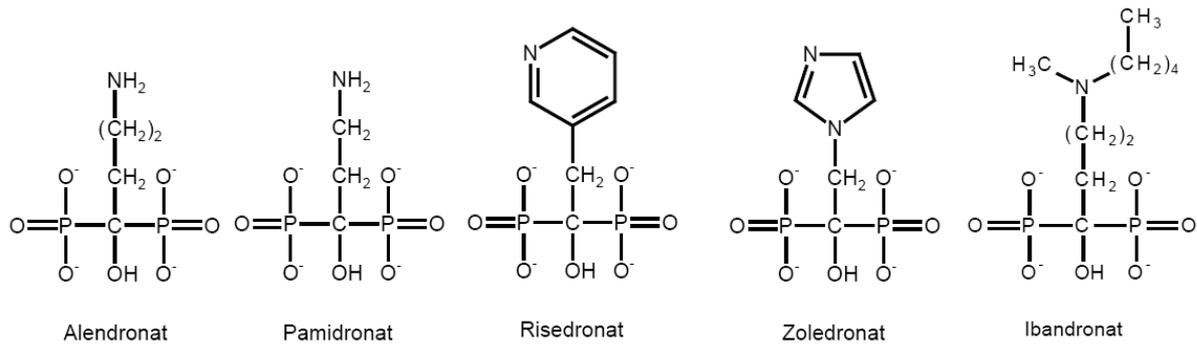


Abbildung 2: Amino-Bisphosphonate der zweiten Generation

1.1.1 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Bereits im Jahr 1969 konnte erstmals tierexperimentell nachgewiesen werden, dass Bisphosphonate in vivo die Knochenresorption hemmen (*Fleisch et al.*, 1969). Die knochenselektive Wirkung der Bisphosphonate beruht auf der irreversiblen Bindung an das Hydroxylapatit des Knochens, wo sie von den Osteoklasten phagozytiert werden (*Fleisch*, 1998). Die stickstofffreien Bisphosphonate der ersten Generation bilden intrazellulär zytotoxische ATP-Analoga und führen so zur Apoptose der Osteoklasten (*Fitton und McTavish*, 1991). Die Bisphosphonate der zweiten Generation hemmen das Schlüsselenzym des Mevalonsäureweges, die Farnesyldiphosphatsynthetase, und verhindern so die posttranslationelle Prenylierung GTP-bindender Moleküle, die unter anderem für den Aufbau des Zytoskeletts notwendig sind (*Dunford et al.*, 2001, *Reinholz et al.*, 2000). Außerdem wird die Prenylierung von Signalproteinen gehemmt, die für die Funktion und das Überleben der Osteoklasten notwendig sind (*Rogers et al.*, 2000). Resultat dieser Mechanismen ist die Funktionseinschränkung und die Apoptose der Osteoklasten.

Bisphosphonate haben eine kurze Plasmahalbwertszeit, die zwischen 20 Minuten und 3 Stunden liegt. Sie ist abhängig von der unterschiedlich starken Plasmaproteinbindung, die zwischen 22 % (Pamidronat) und 87 % (Ibandronat) liegt (*Bartl et al.*, 2006b). Die Elimination der Bisphosphonate hängt einerseits von der renalen Ausscheidung und andererseits von der Bindung an das Hydroxylapatit des Knochens ab. Bei einmaliger Injektion von Alendronat werden etwa 50 % der Dosis im Knochen aufgenommen (*Sato et al.*, 1991). Die Bindungskapazität ist im sauren Milieu der Resorptionslakunen höher als in den Zonen ruhenden Knochenstoffwechsels. Daher ist die Konzentration der Bisphosphonate in den Resorptionslakunen, in denen Osteoklasten aktiviert sind, vier- bis achtmal höher als

in den ruhenden Bereichen des Knochens (*Mönkkönen, 1988*). Bisphosphonate verteilen sich also im Skelett ungleichmäßig in Abhängigkeit von der örtlichen Knochenumbaurate. Diese Tatsache wird bei der Knochenszintigraphie, bei der radioaktiv markierte Bisphosphonate mit sehr schwacher biologischer Wirkung verwendet werden, diagnostisch genutzt (*Brown et al., 1993*). In Skelettabschnitten mit hohem trabekulären Anteil (z.B. Wirbelkörper) reichern sich Bisphosphonate wegen des höheren Umsatzes mehr an als in Abschnitten mit größerem kortikalen Anteil (z.B. Os ilium) (*King et al., 1997*).

Die Halbwertszeit an der Knochenoberfläche wird durch die osteoklastäre Phagozytose bestimmt und beträgt zwischen 150 und 200 Stunden, innerhalb des Knochens kann sie Monate bis mehrere Jahre betragen (*Lin, 1996*). Nach einem Jahr Bisphosphonattherapie und einem Jahr Abstinenz beträgt die im Knochen gespeicherte Gesamtdosis noch 45 % der ursprünglich absorbierten Dosis, wobei die relative Abnahme der Konzentration in Knochen mit hohem Umsatz größer ist (*King et al., 1997*).

Orale Bisphosphonate haben eine sehr geringe Bioverfügbarkeit. Die gastrointestinale Resorption beträgt nur zwischen 1 % und 6 % und ist noch niedriger bei der gleichzeitigen Einnahme kalziumhaltiger Lebensmittel (*Lin, 1996*).

Die funktionshemmende und proapoptotische Wirkung der Bisphosphonate auf die Osteoklasten bewirkt letztlich eine reduzierte Knochenresorption- und umbaurate und führt so zu einer erhöhten Knochendichte. Außerdem wird die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen reduziert (*Fleisch, 1998*). Diese Eigenschaften haben zu zahlreichen therapeutischen Möglichkeiten geführt, etwa in der Behandlung der Osteoporose und von Tumorerkrankungen mit ossärer Beteiligung (*Civitelli et al., 2007, Fleisch, 2002*).

1.1.2 Bisphosphonate in der Tumorthherapie

Zahlreiche bösartige Tumoren metastasieren in das Skelett. Neben dem Plasmozytom, einer primären Knochenerkrankung, sind vor allem das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom häufig mit skelettaler Metastasierung assoziiert (Tabelle 1). Ossäre Metastasen verursachen eine Reihe von Komplikationen, die sowohl die Prognose als auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinträchtigen.

Tabelle 1: Inzidenz von Knochenmetastasen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (Coleman, 1997)

Tumorentität	Inzidenz [%]
Plasmozytom (Multiples Myelom)	95 – 100
Mammakarzinom	65 – 75
Prostatakarzinom	65 – 75
Schilddrüsenkarzinom	60
Blasenkarzinom	40
Bronchialkarzinom	30 – 40
Nierenzellkarzinom	20 – 25
Malignes Melanom	14 – 45

Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Die tumorinduzierte Hyperkalzämie tritt bei 5 % bis 10 % der Patienten mit Knochenmetastasen auf (Coleman, 1997). Sie wird durch Prostaglandine und Zytokine der Tumorzellen induziert, die zu einer Aktivierung der Osteoklasten und damit zu einer übermäßigen Ausschwemmung von Kalzium aus dem Knochen führt. Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie leiden unter Übelkeit, Krämpfen, Dehydrierung, neurologischen und psychischen Symptomen (Body, 2004). Bis zur Einführung der Bisphosphonate in die supportive Tumorthherapie war die effiziente Behandlung der malignen Hyperkalzämie schwierig und Elektrolytinfusionen sowie der parenteralen Gabe von Calcitonin vorbehalten. Intravenöse Bisphosphonate können effektiv die Hyperkalzämie normalisieren. Dabei sind Amino-Bisphosphonate potenter als Bisphosphonate der ersten Generation (Gucaip *et al.*, 1992). So führt Pamidronat in 70 % der Fälle zu einer Normalisierung des Kalziumspiegels, Zoledronat in fast 90 % der Fälle (Major *et al.*, 2001).

Pathologische Frakturen

Eine weitere Folge von Knochenmetastasen sind pathologische Frakturen der langen Röhrenknochen und der Wirbel. Schon frühzeitig konnte nachgewiesen werden, dass die Rate skelettal unerwünschter Ereignisse durch Pamidronat beim Plasmozytom reduziert wird (Berenson *et al.*, 1996). In einer Folgestudie konnte sogar ein lebenszeitverlängernder Effekt der Bisphosphonattherapie gezeigt werden (Berenson *et al.*, 1998). Pamidronat verhindert pathologische Frakturen auch beim ossär metastasierten Mammakarzinom (Hortobagyi *et al.*, 1996). Zoledronat ist auch hier potenter als Pamidronat, sowohl beim Plasmozytom als auch beim Mammakarzinom

(Rosen et al., 2003). Ähnliche Ergebnisse finden sich beim Prostatakarzinom (Saad et al., 2002) und bei anderen soliden Tumoren (Rosen et al., 2004). Auch das niedrigpotente Clodronat, ein Bisphosphonat der ersten Generation, kann die Zahl pathologischer Frakturen beim Mammakarzinom verhindern und die tumorinduzierte Hyperkalzämie normalisieren (Paterson et al., 1993). Weitere kontrollierte Studien wiesen nach, dass Clodronat das Auftreten neuer Metastasen verhindern (Diel et al., 1998), die Lebensqualität verbessern (Diel et al., 2004) und sogar die Überlebenszeit von Brustkrebspatientinnen verlängern kann (Diel et al., 2008). Ibandronat kann sowohl intravenös (Body et al., 2003) als auch oral appliziert (Body et al., 2004) effektiv die Inzidenz pathologischer Frakturen beim Mammakarzinom reduzieren.

Knochenschmerzen und Lebensqualität

Eine wichtige klinische Anwendung der Bisphosphonate beruht auf ihrer Wirkung als Koanalgetikum, da sie die durch Knochenmetastasen verursachten Schmerzen reduzieren, den Opiatbedarf der Patienten senken und damit die Lebensqualität verbessern können. So reduziert Clodronat bei Mammakarzinompatientinnen signifikant die Knochenschmerzen und erhöht die Lebensqualität (Diel et al., 2004).

Tabelle 2: Bisphosphonate für die Behandlung maligner Erkrankungen

Wirkstoff	Potenz*	Handelsname	Dosierung	Applikation	Indikation / Zulassung
Clodronat	10	Bonefos [®]	1600 mg täglich	oral	Tumorinduzierte Hyperkalzämie
			1500 mg alle 3-4 Wochen	i.v.	Knochenmetastasen bei Mammakarzinom Tumorinduzierte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen bei soliden Tumoren, Plasmozytom
Pamidronat	100	Aredia [®]	30-90 mg alle 3-4 Wochen	i.v.	Tumorinduzierte Hyperkalzämie Knochenmetastasen bei Mammakarzinom Plasmozytom
Ibandronat	10.000	Bondronat [®]	50 mg täglich	oral	Tumorinduzierte Hyperkalzämie
			6 mg alle 4 Wochen	i.v.	Knochenmetastasen bei Mammakarzinom
Zoledronat	100.000	Zometa [®]	4 mg alle 4 Wochen	i.v.	Tumorinduzierte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen bei soliden Tumoren, Plasmozytom

* relative Wirkpotenz = relative inhibitorische Wirkung der Kalziumfreisetzung bei hyperkalzämischen Ratten gegenüber Etidronat (Green et al., 1994)

Ebenso wirken Pamidronat (*Berenson et al.*, 1996), Zoledronat (*Addeo et al.*, 2008, *Kohno et al.*, 2005) und Ibandronat (*Body et al.*, 2003, *Diel et al.*, 2004) beim Mammakarzinom. In Tabelle 2 sind die für die Tumorthherapie zugelassenen Bisphosphonate aufgeführt. Die unterschiedliche Wirkpotenz der verschiedenen Präparate wird über die Dosis ausgeglichen. Bei oraler Gabe muss wegen der minimalen Bioverfügbarkeit eine um fast zwei Zehnerpotenzen gegenüber der intravenösen Dosierung höhere Monatsdosis gegeben werden. Die zunehmende klinische Bedeutung der Bisphosphonate ergibt sich zudem aus Wirkungen, die zwar in klinischen Studien belegt wurden, für die es aber noch keine Zulassung gibt. Dazu zählen die Anwendung in der adjuvanten Tumorthherapie im nicht metastasierten Tumorstadium zur Verhinderung der Metastasierung und die Behandlung des therapiebedingten Knochenverlustes.

Hemmung des Tumorwachstums und der Metastasierung

Es gibt Hinweise darauf, dass Bisphosphonate zumindest *in vitro* direkt antiproliferativ und proapoptotisch auf Tumorzellen wirken (*Caraglia et al.*, 2006, *Green*, 2003) sowie die Invasion von Tumorzellen verhindern (*Virtanen et al.*, 2002). Zudem wirken Bisphosphonate der Neoangiogenese entgegen (*Fournier et al.*, 2002, *Wood et al.*, 2002). Weitere Effekte der Bisphosphonate, wie etwa die Beeinflussung der Zelladhäsion und die Immunmodulation, könnten bei der Inhibition von Tumorwachstum und Metastasierung eine Rolle spielen (*Santini et al.*, 2003). In einigen kontrollierten klinischen Studien konnten Bisphosphonate das Neuauftreten von Knochenmetastasen reduzieren (*Diel et al.*, 2000, *Diel et al.*, 1998) bzw. sogar die Überlebenszeit von Tumorpatienten verlängern (*Diel et al.*, 2008, *Powles et al.*, 2002, *Saad et al.*, 2002). Dieser überlebensverlängernde Effekt wird aber von anderen Autoren angezweifelt. So konnten in kontrollierten Studien Clodronat und Zoledronat bei Mammakarzinompatientinnen die Überlebenszeit nicht verlängern (*Gnant et al.*, 2009, *Saarto et al.*, 2001).

Knochenverlust durch antihormonelle Therapie

Etwa zwei Drittel der Mammakarzinome sind hormonsensitiv und werden daher einer antiöstrogenen Therapie zugeführt. Diese Therapie führt zu einer verstärkten Knochenresorption (*Eastell et al.*, 2008). Die antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms hat ebenfalls eine Reduktion der Knochendichte und eine Erhöhte Rate skelettaler Komplikationen zur Folge (*Shahinian et al.*, 2005). Zur Vermeidung

dieser Komplikationen werden intravenöse Bisphosphonate in reduzierter Dosierung (Pamidronat 60 mg vierteljährlich, Zoledronat 4 mg jährlich) eingesetzt (*Guise, 2006, Smith et al., 2001*).

1.1.3 Bisphosphonate in der Osteoporosetherapie

Allein in Deutschland waren im Jahr 2003 7,8 Millionen Menschen (davon 6,5 Millionen Frauen) von einer Osteoporose betroffen (*Hausler et al., 2007*). Von diesen hatten 4,3 % mindestens eine pathologische Fraktur erlitten. Nur 21,7 % hatten eine spezifische Osteoporosemedikation erhalten, wobei davon etwa die Hälfte (n=743.727), also 10 % aller Osteoporosepatienten, Bisphosphonate erhalten hatte. Seitdem hat sich die Zahl der Verordnungen in Deutschland bis 2007 bereits wieder verdoppelt (*Schwabe und Ziegler, 2008*). In zahlreichen kontrollierten Studien konnte die Wirksamkeit der Bisphosphonate bezogen auf die Osteoporose nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Reduktion des Wirbelkörperfrakturrisikos bei Osteoporosepatienten

Präparat Studie (Gesamt n)	(Autoren)	Fraktur Inzidenz [%]		Therapieeffekt	p-Wert
		Placebo	BP	Relatives Risiko (95 % CI)*	
Alendronat					
FIT VFA (2.027)	(<i>Black et al., 1996</i>)	15,0	8,0	0,53 (0,41- 0,68)	<0,001
FIT CFA (4.432)	(<i>Cummings et al., 1998</i>)	3,8	2,1	0,56 (0,39 - 0,80)	0,002
Risedronat					
VERT-NA (2.458)	(<i>Harris et al., 1999</i>)	16,3	11,3	0,59 (0,42 - 0,82)	0,003
VERT-MN (1.226)	(<i>Reginster et al., 2000</i>)	29,0	18,1	0,51 (0,36 - 0,73)	<0,001
Ibandronat					
BONE (2.946)	(<i>Delmas et al., 2004</i>)	9,6	4,7	0,38 (0,25 – 0,59)	0,0001
Zoledronat					
HORIZON-PFT (7.765)	(<i>Black et al., 2007</i>)	10,9	3,3	0,30 (0,24 – 0,38)	<0,001

* 95 % CI = 95 % Konfidenzintervall

Die Risikoreduktion für eine pathologische Fraktur betrug in Phase-III-Studien für verschiedene Wirkstoffe zwischen 41 % und 70 % gegenüber der Placebogruppe in einem Beobachtungszeitraum von mindestens drei Jahren (Tabelle 3).

Zugelassen für die Behandlung der Osteoporose sind verschiedene Wirkstoffe, die entweder oral verabreicht werden (Etidronat, Alendronat, Risedronat, Ibandronat) oder intravenös vierteljährlich (Ibandronat) oder einmal jährlich (Zoledronat) appliziert werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Bisphosphonate zur Behandlung nichtmaligner Erkrankungen

Wirkstoff	Potenz*	Handelsname	Dosierung / Applikationsart	Indikation / Zulassung
Etidronat	1	Didronel [®]	200-400 mg täglich	oral Osteoporose, Mb. Paget
		Diphos [®]	200-400 mg täglich	oral Mb. Paget, heterotope Ossifikation, Hüftgelenkersatz
Tiludronat	10	Skelid [®]	200-400 mg täglich	oral Osteoporose, Mb. Paget
Alendronat	1000	Fosamax [®]	70 mg wöchentlich	oral Osteoporose
			10 mg täglich	oral Osteoporose
Ibandronat	10.000	Bonviva [®]	150 mg monatlich	oral Osteoporose
			3m mg vierteljährlich	i.v. Osteoporose
Risedronat	10.000	Actonel [®]	5 mg täglich	oral Osteoporose
			35 mg wöchentlich	oral Osteoporose
			30 mg täglich	oral Mb. Paget
Zoledronat	100.000	Aclasta [®]	5 mg jährlich	i.v. Osteoporose

* relative Wirkpotenz = relative inhibitorische Wirkung der Kalziumfreisetzung bei hyperkalzämischen Ratten gegenüber Etidronat (*Green et al., 1994*)

1.1.4 Bisphosphonate in der Therapie des Morbus Paget

Die Osteitis deformans (Morbus Paget) ist eine Osteopathie mit lokalisiert stark erhöhter Knochenumbaurate, die durch Riesenosteoklasten und eine erhöhte alkalische Phosphatase charakterisiert ist (*Grauer et al., 1998*). Die Hemmung der osteoklastären Knochenresorption durch Bisphosphonate wurde daher zur effektivsten Therapie der Osteitis deformans (*Harinck et al., 1987*). Im Unterschied zur Osteoporose- und Tumortherapie, werden die Bisphosphonate beim Morbus Paget zeitlich begrenzt verordnet (Tiludronat 400 mg oral täglich für drei Monate, Risedronat 30 mg oral täglich für 2 Monate) bzw. intravenös in einem Zyklus von wöchentlichen Einzelgaben (30 mg oder 60 mg Pamidronat) bis zu einer Gesamtdosis von 210 mg infundiert (Tabelle 4) (*Delmas und Meunier, 1997, Fitton und McTavish, 1991*). Die kurzfristig im Knochen aufgenommene Dosis ist damit bei

der Therapie des Morbus Paget höher als in der Osteoporosetherapie und geringer als in der Tumorthherapie.

1.1.5 Weitere Einsatzgebiete der Bisphosphonate

Die resorptionshemmende Wirkung auf den Knochen hat zu einem breiten potentiellen Einsatzspektrum der Bisphosphonate geführt. So gab es beispielsweise Untersuchungen zur Wirksamkeit von Bisphosphonaten beim Morbus Sudek (*Kubalek et al.*, 2001), bei verschiedenen Arthritisformen (*Reid*, 2003), bei der fibrösen Dysplasie (*Chapurlat und Meunier*, 2000), bei der Osteogenesis imperfecta (*Glorieux et al.*, 1998) und zur Verhinderung des lokalen Knochenverlustes nach Implantation von Hüftgelenksendoprothesen (*Wilkinson et al.*, 2001). Interessanterweise wurden Bisphosphonate auch in der Behandlung der aseptischen Hüftkopfnekrose geprüft (*Kim et al.*, 2006).

Bemerkenswert sind ferner Einzelfallberichte über Erfolge von Bisphosphonatinfusionen zur Therapie der sterilen Osteomyelitis im Rahmen des SAPHO-Syndroms (*Just et al.*, 2008) und der chronischen, sklerosierenden Kieferosteomyelitis (*Alons et al.*, 2009, *Soubrier et al.*, 2001, *Sugata et al.*, 2003).

In der Zahnheilkunde versprach die Aussicht auf Hemmung der alveolären Knochenresorption Erfolge in der Beeinflussung der chronischen Parodontitis, wobei die Wirksamkeit von oralen Bisphosphonaten in randomisierten placebokontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte (*Lane et al.*, 2005, *Rocha et al.*, 2004). In einer anderen Studie konnte sogar eine höhere Erfolgsrate dentaler Implantate und eine geringere Rate von Zahnverlusten bei Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie in der Osteoporosedosis gegenüber der Placebogruppe nachgewiesen werden (*Jeffcoat*, 2006).

1.1.6 Nebenwirkungen der Bisphosphonate

Zahlreiche Studien und Anwendungsbeobachtungen haben Bisphosphonate bislang als gut verträgliche und nebenwirkungsarme Medikamente sowohl in der Tumorthherapie (*Ali et al.*, 2001, *Body et al.*, 2003, *Kohno et al.*, 2005, *Mian et al.*, 1991, *Rosen et al.*, 2003) als auch in der Osteoporosetherapie (*Rodan et al.*, 2004) erscheinen lassen. Die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung ist die renale Toxizität. So können die Bisphosphonate der ersten Generation (Etidronat und Clodronat) bei zu rascher Infusion und bei vorhandener Exsikkose zu einer akuten

Niereninsuffizienz führen (*Adami und Zamberlan, 1996*). Amino-Bisphosphonate können bei vorbestehender Nierenschädigung zur sogenannten „collapsing glomerulonephritis“ und zur tubulären Nekrose führen (*Chang et al., 2003, Markowitz et al., 2003*).

Reversibel nach dem Absetzen der Bisphosphonate sind okuläre Nebenwirkungen, wie Konjunktivitis, Skleritis und Uveitis (*Fraunfelder und Fraunfelder, 2004, Siris, 1993*). Bei der Behandlung des Morbus Paget wurden unter hohen Dosen von Clodronat Mineralisationsstörungen (sogenannte fokale Osteomalazien) beobachtet (*Boyce et al., 1984*).

Oral eingenommene Bisphosphonate können entzündliche Veränderungen der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes verursachen, wobei am häufigsten die Speiseröhre (ulzerierende Ösophagitis) betroffen ist (*Adami und Zamberlan, 1996, Maconi und Porro, 1995*). Bekannt geworden sind aber auch Ulzerationen der Mundschleimhaut unter Alendronat (*Gonzalez-Moles und Bagan-Sebastian, 2000*).

Eine schwerwiegende Nebenwirkung ist die Bisphosphonatinduzierte Osteonekrose der Kiefer, die zwei Jahre nach Markteinführung von Zometa® (Zoledronat) erstmals beschrieben wurde (*Marx, 2003*).

1.2 Bisphosphonatinduzierte Osteonekrose der Kiefer

1.2.1 Historie der Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose

Die Bisphosphonatinduzierte Osteonekrose der Kiefer (engl.: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, BONJ) wird zu einem zunehmenden Problem im klinischen Alltag der Zahnheilkunde und der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Bereits heute sind 10 % der Kieferosteomyelitiden mit einer Bisphosphonattherapie assoziiert (*Walter et al., 2007*).

Marx publizierte im Jahr 2003 erstmals 36 Fälle von Patienten mit Osteonekrosen des Ober- und Unterkiefers, die er sowohl klinisch als auch ätiologisch einer neuen Entität zuordnete. Als klinisches Hauptsymptom fand er intraoral freiliegenden, avitalen Knochen. Allen Patienten war gemeinsam, dass sie zuvor wegen eines Plasmozytoms oder wegen eines ossär metastasierten Mammakarzinoms mit monatlichen Infusionen hochpotenter Amino-Bisphosphonate (Zoledronat oder Pamidronat) behandelt worden waren. *Marx* nannte die Erkrankung deshalb

„Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws“ (Marx, 2003).

Im Mai 2004 publizierten *Ruggiero* und Mitarbeiter 63 gut dokumentierte Patientenfälle mit der gleichen Symptomatik. 57 der beschriebenen Patienten waren ebenfalls mit den intravenösen Bisphosphonaten Pamidronat und Zoledronat behandelt worden und 56 Patienten litten unter einer malignen Grunderkrankung (hauptsächlich Plasmozytom und Mammakarzinom). Interessanterweise waren unter den Patienten, die eine Kiefernekrose entwickelt hatten, aber auch sieben Patienten mit einer Osteoporose als Grunderkrankung, sechs Patienten hatten orale Bisphosphonate erhalten (*Ruggiero et al.*, 2004).

Obwohl Bisphosphonate seit etwa 30 Jahren medizinisch eingesetzt werden, wurde vor 2002 kein Fall einer Kiefernekrose beschrieben. Neun Monate nach Zulassung des hochpotenten Amino-Bisphosphonates Zometa[®] (Zoledronat) in den Vereinigten Staaten von Amerika wurden dort bereits 2002 die ersten neun Kiefernekrosen bei Tumorpatienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie der US Food and Drug Administration gemeldet (*Edwards et al.*, 2008). Bemerkenswert ist ferner, dass Nekrosen in anderen Skelettabschnitten außerhalb von Maxilla und Mandibula bislang nicht beobachtet wurden. Bis Ende 2006 wurden mehr als 50 Fallberichte und Fallserien mit über 600 dokumentierten Fällen Bisphosphonatassoziierter Kiefernekrosen publiziert. Allein im „Deutschen Zentralregister Kiefernekrosen“ der Charité – Campus Benjamin Franklin Berlin wurden bis 2006 mehr als 300 BONJ-Fälle gemeldet (*Felsenberg et al.*, 2006). Die US Food and Drug Administration hat bisher mehr als 6000 Fälle registriert (*Edwards et al.*, 2008).

1.2.2 Charakteristik der Bisphosphonatinduzierten Osteonekrose der Kiefer

Der Begriff Osteonekrose beschreibt das Absterben von Knochenzellen und wird für die Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose verwandt, da das Leitsymptom der intraoral freiliegende, avitale Knochen ist (*Marx et al.*, 2005).

Osteonekrosen unter Bisphosphonattherapie wurden bislang nur in der Mandibula und der Maxilla beobachtet. Dabei ist der Unterkiefer in 67 % und die Maxilla in 33 % der Fälle betroffen. In ca. 8 % der Fälle treten Nekrosen in beiden Kiefern gleichzeitig auf (*Abu-Id et al.*, 2008). Den Nekrosen gehen in etwa zwei Drittel der Fälle Zahnextraktionen oder andere Operationen am Kiefer (z.B. Implantationen) voraus. In den übrigen Fällen entstehen die Nekrosen ohne erkennbare Ursache sowohl in

bezahnten als auch in unbezahnten Kieferabschnitten. Histologisch finden sich neben nekrotischem Knochen sowohl Zeichen der akut eitrigen als auch der chronisch rezidivierenden Osteomyelitis mit der Besonderheit zahlreicher Actinomyces-Kolonien (*Abu-Id, 2007, Hansen et al., 2006a, Hellstein und Marek, 2005*).

Spezifische röntgenologische Symptome finden sich nicht. Der häufigste Befund ist die Sklerosierung des Kieferknochens in der Umgebung der Osteonekrose, die sich sowohl im Panoramaschichtbild, im Computertomogramm als auch im Magnetresonanztomogramm nachweisen lässt (*Bisdas et al., 2008, Phal et al., 2007*). Ein typisches Zeichen ist ferner die sogenannte persistierende Alveole, die oft Monate und Jahre nach der Extraktion von Zähnen röntgenologisch nachweisbar ist (*Groetz und Al-Nawas, 2006, Phal et al., 2007*).

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 wurden die Fallberichte aus 51 Publikationen und die Fälle einer Multicenterstudie aus Deutschland mit insgesamt 626 Patienten ausgewertet (*Abu-Id et al., 2008*). Die Studie zeigte, dass 94,7 % der betroffenen Patienten eine maligne Grunderkrankung hatten. Nur 5,3 % der Fälle bekamen Bisphosphonate wegen einer gutartigen Erkrankung (Osteoporose und Morbus Paget).

Dementsprechend war auch die Verteilung der beteiligten Bisphosphonate. So waren in 94,4 % der Fälle intravenöse Bisphosphonatbehandlungen vorausgegangen. Unter diesen dominierte Zoledronat (42,6 %), gefolgt von Pamidronat (29,6 %) und von den Fällen, in denen Pamidronat und Zoledronat nacheinander eingesetzt worden war (23,3%). Intravenös applizierbares Ibandronat, das in den USA nicht zugelassen ist, war nur in 1,8 % der Fälle beteiligt. Orale Bisphosphonate in der Osteoporosedosis waren in 5,4 % der Fälle vertreten. Nur in einem Fall (0,2 %) wurde von einer Kiefernekrose nach alleiniger Therapie mit einem stickstofffreien Bisphosphonat der ersten Generation (Clodronat) berichtet. Fast alle Kiefernekrosen waren also nach der Therapie mit Amino-Bisphosphonaten aufgetreten.

1.2.3 Epidemiologie der Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose

Es sind bislang eine Vielzahl von Studien zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz der Kiefernekrosen, die unter Bisphosphonattherapie auftreten, publiziert worden (Tabelle 5). Die Zahlen variieren teilweise erheblich. Dies liegt einerseits daran, dass die meisten Publikationen sich auf retrospektiv erhobene Daten stützen,

andererseits die Studienkollektive teilweise sehr inhomogen sind. Ein wichtiger Kritikpunkt ist aber das Fehlen einheitlicher diagnostischer Kriterien für die BONJ bei den vorliegenden Studien. Außerdem wurde zumeist offen gelassen, ob und wie die intraorale Untersuchung der Patienten stattfand. Für die Bewertung der in Tabelle 5 aufgeführten Studien ist es sinnvoll zwischen Bisphosphonaten, die in der Tumordosierung appliziert werden, und Bisphosphonaten, die in der Dosis für nicht maligne Erkrankungen appliziert werden, zu unterscheiden.

Tabelle 5: Inzidenz der BONJ (Epidemiologische Studien 2005 – 2009)

Autoren, Jahr	Studien- design	Zeitraum	Pat. gesamt	BONJ- Fälle	Orale Unter- suchung	Inzidenz der BONJ [%] nach Grunderkrankung				Beteiligte BP
						Plasmo- zytom	Mamma Karzinom	Prostata Karzinom	Osteo- porose*	
(Bamias et al., 2005)	retrospektiv	07/2003 - 02/2005	252	16	nein	9,9	2,9	6,5	-	PAM/ZOL
(Durie et al., 2005)	Web survey	2004	1203	75	nein	6,9	4,3	-	-	PAM/ZOL
(Guarneri et al., 2005)	retrospektiv	2 Jahre	48	3	nein	-	6,3	-	-	PAM
(Maerevoet et al., 2005)	retrospektiv	09/2002 - 07/2004	194	9	nein	Alle Malignome: 4,6			-	PAM/ZOL
(Badros et al., 2006)	retrospektiv	07/1999 - 04/2005	340	11	teilweise	3,2	-	-	-	PAM/ZOL
(Calvo-Villas et al., 2006)	retrospektiv	08/1996 - 03/2006	64	7	nein	10,9	-	-	-	ZOL
(Dimopoulos et al., 2006)	prospektiv	07/2003 - 1/2005	202	15	ja	7,4	-	-	-	ZOL
(Jeffcoat, 2006)	prospektiv, randomisiert	2 Jahre	167 168	0 0	ja	-	-	-	0 0	Ale/ Placebo
(Sanna et al., 2006)	prospektiv	02/2005 - 10/2005	81	5	ja	-	6,2	-	-	PAM/ZOL
(Tosi et al., 2006)	retrospektiv	01/2003 - 12-2003	259	9	nein	3,5	-	-	-	ZOL
(Zervas et al., 2006)	retrospektiv	11/1991- 01/2006	254	28	nein	11,0	-	-	-	PAM/ZOL
(Corso et al., 2007)	retrospektiv	-	106	8	nein	7,55	-	-	-	PAM/ZOL
(Garcia Saenz et al., 2007)	retrospektiv	2005	104	3	nein	-	-	2,9	-	PAM/ZOL
(Jadu et al., 2007)	retrospektiv	09/2001- 12/2006	655	21	ja	3,2	-	-	-	PAM
(Mavrokokki et al., 2007)	Schätzung	-	-	-	nein	Alle Malignome: 0,88 - 1,15			0,01-0,04	Intrav. BP Orale BP
(Ortega et al., 2007)	retrospektiv	01/2002 - 10/2005	52	6	nein	-	-	11,5	-	ZOL

PAM = Pamidronat, ZOL = Zoledronat, IBA = Ibandronat, Ale = Alendronat, Ris = Risedronat, BP = Bisphosphonate

* Studien mit oralen und intravenösen Bisphosphonaten in der Osteoporosedosierung

Fortsetzung Tabelle 5: Inzidenz der BONJ (Epidemiologische Studien 2005 – 2009)

Autoren, Jahr	Studien- design	Zeitraum	Pat. gesamt	BONJ- Fälle	Orale Unter- suchung	Inzidenz der BONJ [%] nach Grunderkrankung				Beteiligte BP
						Plasmo- zytom	Mamma Karzinom	Prostata Karzinom	Osteo- porose*	
(Pozzi et al., 2007)	retrospektiv	2002 - 2005	1402	28	nein	1,9	-	-	-	PAM/ZOL
(Wang et al., 2007b)	retrospektiv	01/2000- 12/2005	447	15	nein	3,8	2,5	2,9	-	PAM/ZOL
(Wilkinson et al., 2007)	retrospektiv	01/1995 - 12/2003	14.349		nein	Alle Malignome: 5,48			-	PAM/ZOL
(Boonyapakorn et al., 2008)	prospektiv	07/2005 - 12/2006	80	22	ja	46	23	32	-	PAM/ZOL/ IBA
(Cafro et al., 2008)	retrospektiv	-	105	17	nein	16,0	-	-	-	PAM/ZOL
(Hoff et al., 2008)	retrospektiv	09/1996 - 02/2004	4019	30	nein	2,4	1,2	-	-	PAM/ZOL
(Ibrahim et al., 2008)	retrospektiv	06/2002 - 12/2006	279	7	nein	3,4	2,3	-	-	PAM/ZOL
(Musto et al., 2008)	prospektiv, randomisiert	06/2001- 06/2004	81 82	1 0	unklar	1,2 0	-	-	-	ZOL Placebo
(Grbic et al., 2008)	retrospektiv	3 Jahre	3.875	1	nein	-	-	-	0,026	ZOL5mg 1x/Jahr
(Walter et al., 2008)	prospektiv	07/2006 - 10/2007	43	8	ja	-	-	18,6	-	PAM/ZOL/ IBA
(Cetiner et al., 2009)	Querschnitt	5 bis 76 Monate	32	5	ja	15	-	-	-	ZOL
(Sedghizadeh et al., 2009)	retrospektiv	-	208	23	nein	-	-	-	4,3	Ale
(Walter et al., 2009)	retrospektiv	01/2000 - 03/2006	75	4	ja	-	5,3	-	-	PAM/ZOL/ IBA
(Lo et al., 2010)	Querschnitt	2006-2007	8.275	9	ja	-	-	-	0,1	Ale/Ris

PAM = Pamidronat, ZOL = Zoledronat, IBA = Ibandronat, Ale = Alendronat, Ris = Risedronat, BP = Bisphosphonate

* Studien mit oralen und intravenösen Bisphosphonaten in der Osteoporosedosierung

BONJ-Inzidenz bei Tumorpatienten

Die weitaus größte Zahl epidemiologisch angelegter Studien befasst sich mit onkologischen Patienten unter intravenöser Bisphosphonattherapie. Dabei fällt auf, dass die Angaben für die Inzidenz besonders hoch sind bei den Studien mit relativ kleiner Stichprobe (*Bamias et al., 2005, Cafro et al., 2008, Calvo-Villas et al., 2006, Cetiner et al., 2009*). Insgesamt variiert die Inzidenz der BONJ für Patienten mit Malignomen in retrospektiv angelegten Studien zwischen 1,2 und 16 % (Tabelle 5). Auffällig ist, dass offenbar die Inzidenz in prospektiven Studien mit oraler

Untersuchung der Patienten höher ist als in retrospektiven Studien. So fanden sich in einer prospektiven Untersuchung von 80 Patienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie Osteonekrosen bei 46 % der Plasmozytom-Patienten, bei 23 % der Mammakarzinom-Patienten und bei 32 % der Prostatakarzinom-Patienten in einem Zeitraum von 17 Monaten (*Boonyapakorn et al., 2008*). In einer anderen prospektiven Studie betrug die BONJ-Inzidenz 18,6 % bei Prostatakarzinom-Patienten in einem Zeitraum von 15 Monaten.

Innerhalb der Studien, in die Patienten mit verschiedenen Malignomen eingeschlossen waren, zeigte sich die Tendenz, dass die BONJ-Inzidenz bei Patienten mit Plasmozytom höher war als bei Patienten mit Prostatakarzinom und bei Patienten mit Mammakarzinom (*Bamias et al., 2005, Durie et al., 2005, Hoff et al., 2008, Ibrahim et al., 2008, Wang et al., 2007a*). Zusammenfassend kann man nach den vorliegenden Daten davon ausgehen, dass für einen Tumorpatient mit intravenöser Bisphosphonattherapie eine Wahrscheinlichkeit von 1 % – 15 % besteht, während der Therapie über mehrere Jahre eine Kiefernekrose zu entwickeln.

BONJ-Inzidenz bei Patienten mit nichtmalignen Erkrankungen

Hier beruhen die Angaben für die angenommenen Inzidenzen fast ausschließlich auf Schätzungen. So kann angenommen werden, dass weltweit im Jahr 2006 allein 190 Millionen Patienten mit oralen Bisphosphonaten (hauptsächlich zur Therapie der Osteoporose) behandelt wurden (*Ruggiero et al., 2009*). Demgegenüber stehen nur wenige publizierte Fälle von Kiefernekrosen im Zusammenhang mit oraler Bisphosphonattherapie (*Estilo et al., 2004, Marx et al., 2007, Ruggiero et al., 2004*). Die meisten dieser Fälle zeichneten sich durch erschwerende Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus und Rheumatoide Arthritis) oder Langzeit-Kortikosteroidtherapien aus (*Yarom et al., 2007*). In einer australischen Untersuchung wurden die dort aufgetretenen BONJ-Fälle mit den Verschreibungszahlen der Gesundheitsbehörden verglichen. Dabei errechneten die Autoren eine Inzidenz von jährlich 0,01 % - 0,04 % für die Osteoporosepatienten mit oralen Bisphosphonaten (*Mavrokokki et al., 2007*). Nach den Angaben des Herstellers von Alendronat, welches für mehr als 90 % der Kiefernekrosen unter den oral applizierbaren Bisphosphonaten steht, wurde eine Inzidenz von 0,7 pro 100.000 Personen-Jahre geschätzt (*Ruggiero et al., 2009*). Dahingegen errechneten sich aus dem deutschen Kiefernekroseregister bei nur drei

gemeldeten Fällen bis zum Jahr 2006 eine Inzidenz, die mit 0,00038 % weit aus geringer war (*Felsenberg et al.*, 2006). Die Autoren einer retrospektiven Studie an 208 Patienten mit Alendronattherapie fanden neun Patienten (4,3 %), die wegen einer Kiefernekrose behandelt wurden (*Sedghizadeh et al.*, 2009). Die einzige prospektive Studie konnte zeigen, dass Osteoporosepatienten, die allerdings nur zwei Jahre Alendronat erhalten hatten, keine Nekrosen entwickelten. Im Gegensatz zur Placebogruppe hatten diese Patienten sogar weniger Zahnverluste und eine geringere Parodontitisprogredienz (*Jeffcoat*, 2006). Einschränkend muss aber auf die im Kontrast zu den intravenösen Bisphosphonaten längere Induktionszeit der Kiefernekrosen unter oralen Bisphosphonaten hingewiesen werden, die mindestens drei Jahre beträgt (*Assael*, 2009, *Hom-Lay et al.*, 2007, *Marx et al.*, 2007). In einer aktuellen Untersuchung von 8.572 Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie einer kalifornischen Krankenversicherung wurde eine BONJ-Prävalenz von 0,1 % ermittelt, wobei die Prävalenz bei mehr als dreijähriger Bisphosphonattherapie viermal so hoch waren (*Lo et al.*, 2010). Da die Daten auf strengen diagnostischen Kriterien beruhen, dürften sie eine realistische Angabe des Osteonekroserisikos unter oraler Bisphosphonattherapie darstellen.

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Daten anamnestischer, klinischer und röntgenologischer Befunde von Patienten mit Bisphosphonatinduzierter Kiefernekrose (BONJ), die in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Plastische Operationen der Asklepios Klinik Nord in Hamburg behandelt und systematisch nachuntersucht wurden. Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Welche typische klinische Symptomatik findet sich bei Patienten mit BONJ?
2. Welche bildgebenden Verfahren sind für die Diagnostik der BONJ geeignet?
3. Welchen Stellenwert hat die Früherkennung der Kiefernekrosen für den Therapieerfolg?
4. Können die klinischen Daten Hinweise auf die noch ungeklärte Pathogenese der BONJ geben?

5. Welche Schlussfolgerungen sind für die Optimierung der Prävention abzuleiten?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerfassung

In die Studie wurden alle Patienten mit einer Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose eingeschlossen, die in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Plastische Operationen der Asklepios Klinik Nord in Hamburg in den Jahren 2004 bis März 2009 behandelt wurden. Die Diagnose wurde nach den Empfehlungen der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons gestellt (N.N., 2007, *Bagan et al.*, 2007). Dabei lagen folgende Einschlusskriterien vor:

1. Vergangene oder aktuelle Medikation mit Bisphosphonaten
2. Vorhandensein von intraoral freiliegendem Knochen oder Vorliegen einer Schleimhautfistel- oder Ulzeration am Alveolarfortsatz mit intraoperativem Nachweis von nekrotischem Knochen
3. Keine Heilung unter konservativer Therapie nach 6 Wochen
4. Histologischer Nachweis einer Osteonekrose oder Osteomyelitis und Nachweis von Actinomyces-Kolonien.

Ausschlusskriterien waren:

1. Histologischer Nachweis einer Tumormanifestation im Kieferknochen
2. Bestrahlung von Kopf und Hals in der Anamnese

Die Diagnose wurde auf Grundlage der anamnestischen, klinischen, bildgebenden und histologischen Befunde gestellt. Die Erfassung erfolgte mithilfe eines einheitlichen Anamnese- und Befundbogens. Folgende Daten wurden systematisch erfasst:

1. Anamnese:
 - Alter, Geschlecht
 - Grunderkrankung (Indikation der Bisphosphonattherapie)
 - Zahnmedizinische Vorgeschichte und Behandlungen
 - Schmerzen
 - Komedikation und Komorbidität

2. Klinische Befunde

- Lokalisation und Ausmaß der Nekrose
- Zahnstatus
- Sensibilitätsstörungen
- Foetor ex ore
- Lokale Infektionszeichen (Schwellung, Abszess, Fistel, Pus)
- Komplikationen (Fraktur, extraorale Fistel etc.)

3. Bildgebende Befunde

- Röntgenologische Zeichen der Sklerosierung und der Osteolyse (Panoramaschichtaufnahme / Computertomographie)
- Frakturzeichen
- Skelettszintigraphische Zeichen

4. Histologische Befunde

- Nachweis einer Osteomyelitis oder Osteonekrose
- Ausschluss einer Tumormanifestation in der Kieferläsion

Die Patienten wurden nach erfolgter Therapie in ein Nachsorgeprogramm aufgenommen. Das Untersuchungsintervall betrug im ersten Jahr nach Diagnosestellung zwei Monate und danach drei Monate. Die Patienten wurden klinisch und röntgenologisch kontrolliert. Außerdem wurde erfragt, ob die Bisphosphonattherapie fortgesetzt oder umgestellt wurde. Bei Nichtwahrnehmung der Nachsorgetermine wurden die Patienten oder Mitbehandler kontaktiert. Für die Analyse des Therapieerfolges wurden nur Patienten berücksichtigt, die mindestens sechs Monate nach Therapie in der Nachsorge verblieben waren.

2.2 Stadieneinteilung

Nach den Ausgangsbefunden erfolgte die Einteilung der Patienten in ein Stadiensystem, das modifiziert wurde nach der Einteilungen von *Ruggiero (Ruggiero et al., 2006)*. Danach wurden die Läsionen anhand der röntgenologischen Befunde in drei Schweregrade (Stadien) unterteilt (Abbildung 3).

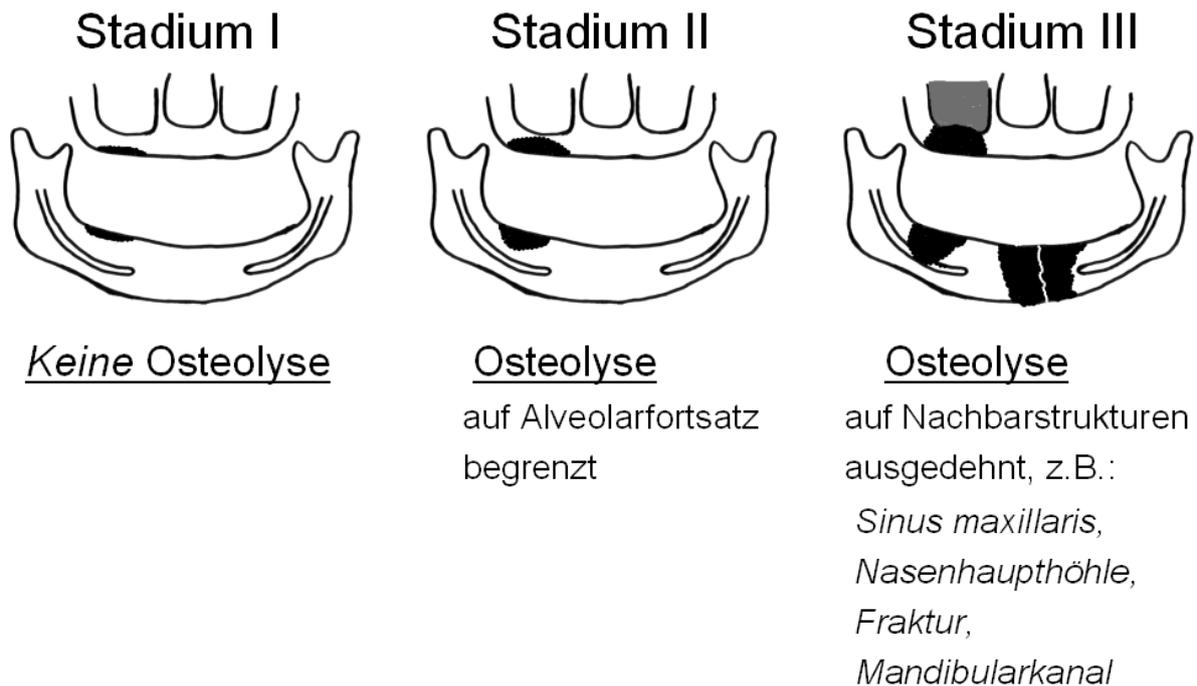


Abbildung 3: Stadieneinteilung der BONJ nach Ausdehnung der röntgenologisch sichtbaren Osteolyse

Die Stadien wurden wie folgt definiert:

Stadium I

- Klinische Symptome: freiliegender Knochen, Fistel, Ulzeration
- Röntgenologisch: Keine spezifischen Zeichen, fakultativ Zeichen der Sklerosierung, persistierende
- 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 und II, fakultativ zusätzliche Symptome, wie extraorale Fistel, pathologische Fraktur, Vincent-Symptom (*Vincent*, 1896), Sinusitis maxillaris
- Röntgenologisch: Osteolyse mit Ausdehnung über den Alveolarfortsatz hinaus auf die Basis der Mandibula, den Mandibularkanal, die Kieferhöhle oder die Nasenhaupthöhle

Bei Patienten mit multiplen Läsionen erfolgte die Einteilung nach der fortgeschrittensten Läsion.

2.3 Therapeutische Prinzipien

In Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und der Prognose der Grunderkrankung sowie der Komorbidität erfolgte die Entscheidung zur chirurgischen oder konservativen Therapie. Die chirurgische Sanierung wurde nach festgelegten therapeutischen Prinzipien durchgeführt. Ziel war immer die Entfernung des nekrotischen Knochens in makroskopisch gesunden Grenzen. Der nekrotische Knochen wurde soweit entfernt, dass makroskopisch nur vitaler und frisch blutender Knochen in situ verblieb. Es wurden immer Knochenproben oder bei Resektionen das gesamte Resektat zur histologischen Untersuchung eingesandt. Die histologische Untersuchung erfolgte ausschließlich in der Abteilung für Pathologie und Neuropathologie der Asklepios Klinik Nord in Hamburg (Chefarzt Prof. Dr. Joachim Gottschalk). Die Patienten verblieben nur dann in der Studie, wenn die histologische Untersuchung keine Manifestation der Grunderkrankung (z.B. Metastasen), sondern ausschließlich Zeichen der Osteonekrose und der Osteomyelitis ergab.

Alle Patienten erhielten eine antibiotische Therapie mit Amoxicillin und Clavulansäure (initial dreimal täglich 1,5 g intravenös, dann zweimal täglich 875mg/125mg per os), die präoperativ begonnen und für insgesamt vier Wochen fortgesetzt wurde. Die chirurgische Therapie wurde erst bei Infektfreiheit begonnen. Bei Vorliegen einer Allergie gegenüber Penicillin oder Aminopenicillinen wurde alternativ Clindamycin verordnet (initial dreimal täglich 600 mg intravenös, dann dreimal täglich 600 mg per os).

Bei allen Patienten wurde in Absprache mit den verordnenden Ärzten die Bisphosphonatmedikation für mindestens drei Monate ausgesetzt.

Patienten, die nicht operiert werden konnten oder eine chirurgische Therapie ablehnten, wurden nur symptomatisch behandelt. Die symptomatische Therapie beinhaltete eine lokal antiseptische Behandlung mit Mundspülungen (Chlorhexidin 0,12 %, alkoholfrei) und eine systemische Antibiose. Eine Inzision zur Behandlung von Abszessen und Infiltraten wurde in der Auswertung nicht als chirurgische Therapie bewertet.

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen erfolgten mit der Software SPSS® (Version 15.0 für Windows). Für die Analyse der Lokalrezidive, Zweitläsionen, Überlebensraten und Expositionszeiten wurde die univariate Kaplan-Meier-Methode mit dem Log-Rank-Test auf Gleichheit der kumulativen Verteilungen nach Cox angewandt. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 100 Patienten mit suspekten Befunden untersucht und behandelt. Zwei Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil bei ihnen histologisch eine Metastase des Primärtumors (Mammakarzinom und Prostatakarzinom) im Kieferresektat festgestellt worden war. Letztlich wurden also 98 Patienten mit einer BONJ in die Studie eingeschlossen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Patientendaten

	n	(%)
Gesamt	98	(100)
Geschlecht Frauen	57	(58,2)
Männer	41	(41,8)
Alter Median = 67 Jahre (Spanne 37 – 87), Mittelwert = 67,2 Jahre		
Grunderkrankung (Indikation für Bisphosphonatbehandlung)		
Maligne Erkrankungen	91	(92,9)
Plasmozytom	31	(31,6)
Mammakarzinom	31	(31,6)
Prostatakarzinom	17	(17,3)
Bronchialkarzinom	4	(4,1)
Andere Tumoren	8	(8,2)
Benigne Erkrankungen	7	(7,1)
Postmenopausale Osteoporose	4	(4,1)
Kortikoidinduzierte Osteoporose (Rheumatoide Arthritis)	3	(3,1)
Bisphosphonate		
Intravenöse Bisphosphonate	92	(93,9)
Zoledronat	65	(66,3)
Pamidronat	15	(15,3)
Pamidronat gefolgt von Zoledronat	8	(8,2)
Ibandronat	3	(3,1)
Clodronat gefolgt von Zoledronat	1	(1,0)
Orale Bisphosphonate	6	(6,1)
Alendronat	5	(5,1)
Risedronat	1	(1,0)
Auftreten der Osteonekrose		
Nach Zahnextraktion	59	(60,2)
Spontan (unbezahnter Kieferabschnitt)	27	(27,6)
Spontan (bezahnter Kieferabschnitt)	12	(12,2)

In der Mehrzahl waren Frauen (58,2 %) betroffen. Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug 67,2 Jahre (Spannweite 37 bis 87 Jahre, Median = 67 Jahre). Bei 59 Patienten (60,2 %) war der Entstehung der Kiefernekrose eine Zahnextraktion vorausgegangen. In 27 Fällen (27,6 %) war die Osteonekrose spontan in einem unbezahnten Kieferabschnitt und in 12 Fällen (12,2 %) spontan in einem bezahnten Kieferabschnitt aufgetreten. Diese Zahlen entsprechen denen anderer Autoren, die Zahnextraktionen im Vorfeld der Entwicklung von Kiefernekrosen in 40 % bis 85 % der Fälle beobachteten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Lokale Auslöser der BONJ. Auswahl retrospektiver Fallstudien (n>10)

Autoren	BONJ nach Zahnextraktion / dentoalveolär-chirurg. Eingriff		BONJ spontan		
	Gesamt n	n	n	%	
(Marx, 2003)	36	28	77,8 %	8	22,2 %
(Estilo et al., 2004)	13	9	69,2 %	4	30,8 %
(Ruggiero et al., 2004)	63	54	85,7 %	9	14,3 %
(Bagan et al., 2005)	10	7	70,0 %	3	30,0 %
(Bamias et al., 2005)	17	13	76,5 %	4	23,5 %
(Marx et al., 2005)	119	55	46,2 %	64	53,8 %
(Pires et al., 2005)	12	8	66,7 %	4	33,3 %
(Badros et al., 2006)	22	10	45,5 %	12	54,5 %
(Dannemann et al., 2006)	14	10	71,4 %	4	28,6 %
(Dimitrakopoulos et al., 2006)	11	7	63,6 %	4	36,4 %
(Farrugia et al., 2006)	23	9	39,1 %	14	60,9 %
(Clarke et al., 2007)	25	11	44,0 %	14	56,0%
(Pozzi et al., 2007)	34	16	47,1 %	18	52,9 %
(Abu-Id et al., 2008)	78	42	53,8 %	36	46,2 %
(Wessel et al., 2008)	29	16	53,3 %	14	46,7 %
Vorliegende Studie	98	59	60,2 %	39	39,8 %

91 Patienten (92,2 %) erhielten die Bisphosphonatmedikation wegen einer malignen Grunderkrankung. Davon hatten 31 Patienten (31,6 %) ein Plasmozytom, 31 Patienten (31,6 %) ein Mammakarzinom, 17 Patienten (17,3 %) ein Prostatakarzinom und acht Patienten (8,2 %) eine andere maligne Grunderkrankung (Nierenzellkarzinom 2, Gallengangkarzinom 1, Schilddrüsenkarzinom 1, Myelodysplastisches Syndrom 1, Non-Hodgkin Lymphom 1, Immunozytom 1) mit skelettaler Beteiligung (Abbildung 4).

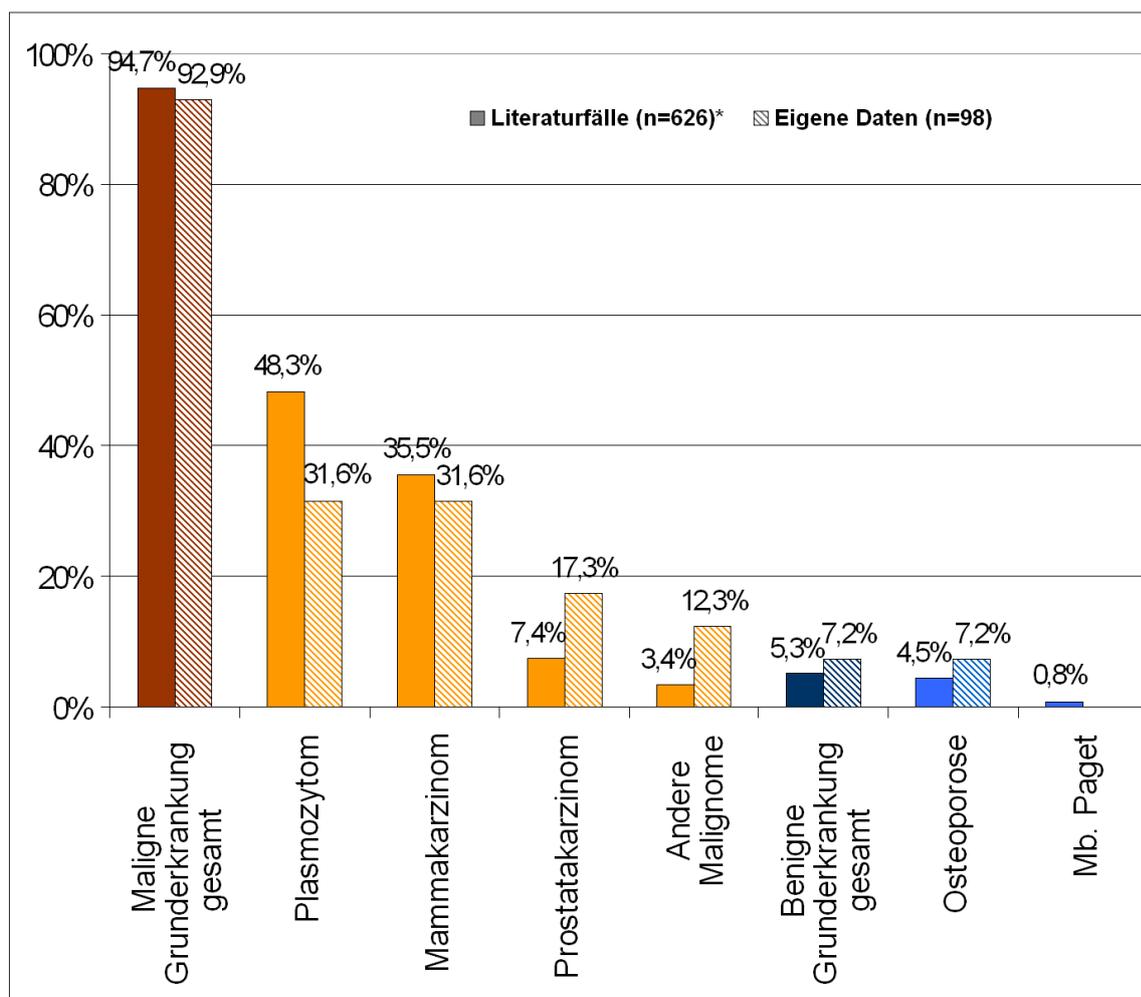


Abbildung 4: Verteilung der Grunderkrankungen bei Patienten mit BONJ.

* BONJ-Fälle aus internationalen Fallberichten und Fallserien bis 2006 (Abu-Id et al., 2008)

Sieben Patienten (7,1 %) wurden wegen einer Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt. Von diesen hatten drei Patienten (3,1 %) eine kortikoidinduzierte Osteoporose bei zugrundeliegender Rheumatoider Arthritis und vier Patienten (4,1 %) eine postmenopausale (nicht-kortikoidinduzierte) Osteoporose.

Alle 91 Patienten mit maligner Grunderkrankung und eine Patientin mit einer kortikoidinduzierten Osteoporose, also insgesamt 92 Patienten (93,9 %), erhielten intravenöse Bisphosphonate. Die sechs verbliebenen Osteoporosepatienten (6,1 %) erhielten orale Bisphosphonate. Das häufigste intravenöse Bisphosphonat war Zoledronat, das bei 65 Patienten (66,3 %) vor dem Auftreten der Kiefernekrose verordnet worden war. 15 Patienten (15,3 %) waren ausschließlich mit Pamidronat behandelt worden. Die Verteilung im Wesentlichen mit den Daten der publizierten BONJ-Fällen vergleichbar (Abbildung 5).

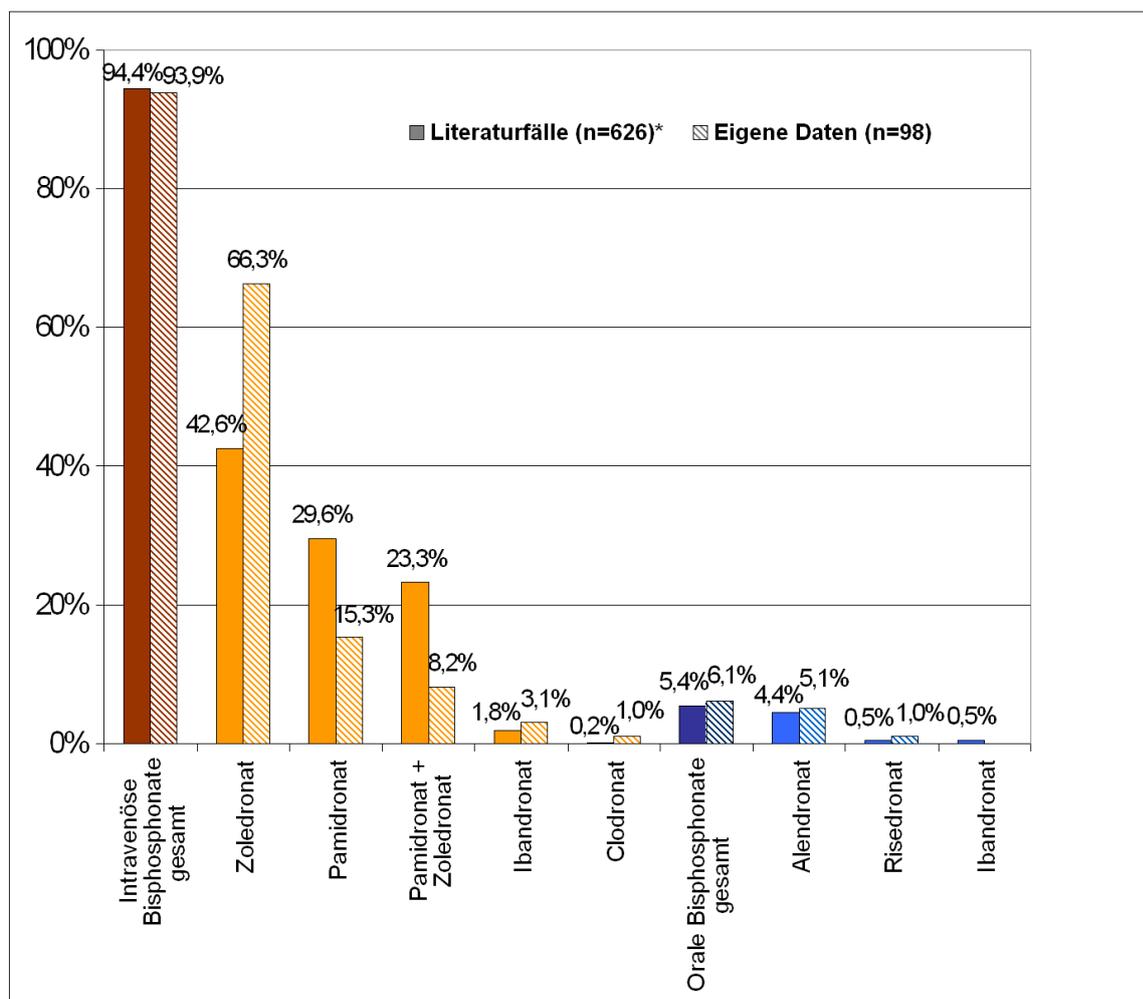


Abbildung 5: Verteilung der Bisphosphonate, die mit Kiefernekrosen assoziiert waren.

* BONJ-Fälle aus internationalen Fallberichten und Fallserien bis 2006 (*Abu-Id et al., 2008*)

Acht Patienten (8,2 %) hatten anfangs Pamidronat erhalten und wurden später auf Zoledronat umgestellt. Drei Patienten (3,1 %) waren intravenös mit Ibandronat behandelt worden. Eine Patientin (1,0 %) hatte nach sechsjähriger intravenöser Clodronattherapie für ein Jahr Zoledronat erhalten.

3.2 Induktionszeit verschiedener Bisphosphonate

Die Applikationsdauer der Bisphosphonate bis zur Erstdiagnose der Kiefernekrose (Induktionszeit) betrug durchschnittlich 33,9 Monate mit einer Spannweite von 4 bis 120 Monaten. Die mediane Induktionszeit betrug 27 Monate (Tabelle 8). Dabei waren die Induktionszeiten in Abhängigkeit vom eingesetzten Bisphosphonat verschieden. Bei Zoledronat betrug der Median 19 Monate (Mittelwert 23,8 Monate), bei Ibandronat 24 Monate (Mittelwert 21,7 Monate) und bei Pamidronat 38 Monate

(Mittelwert 50,1 Monate). Patienten, die anfangs mit Pamidronat und später Zoledronat erhalten hatten, wiesen eine mediane Induktionszeit von 47 Monaten (Mittelwert 63,5 Monate) auf. Die längste Induktionszeit wiesen Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie auf (Median 60 Monate, Mittelwert 69,0 Monate).

Tabelle 8: Therapiedauer der verschiedenen Bisphosphonate bis zum Auftreten der Kiefernekrose (Induktionszeit)

Bisphosphonat	n	Mittelwert [Monate]	Standard- Abweichung [Monate]	Spannweite [Monate]	25% Perzentile [Monate]	Median [Monate]	75% Perzentile [Monate]
Zoledronat	65	23,8	1,9	4 - 67	12	19	34
Ibandronat	3	21,7	3,9	14 - 27	14	24	27
Pamidronat	15	50,1	8,5	9 - 120	27	38	65
Pamidronat/ Zoledronat	8	63,5	11,2	28 – 118	28	47	75
Intravenöse Bisphosphonate	92	31,6	2,6	4-120	13	25	42
Orale Bisphosphonate	6	69,0	13,1	31 - 120	42	60	86
Gesamt	98	33,9	2,7	4 - 120	14	27	43

In Abbildung 6 a ist die graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Analyse der Induktionszeiten der Patienten mit Zoledronattherapie im Vergleich zu den Patienten mit Pamidronattherapie zu sehen. Danach traten Kiefernekrosen unter Zoledronat signifikant ($p < 0,001$) früher auf als unter Pamidronat. Der Vergleich der Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie mit denen, die intravenöse Bisphosphonate erhalten hatten, zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Induktionszeiten ($p < 0,001$) (Abbildung 6 b). Die kürzeste Zeit vom Beginn der Bisphosphonattherapie bis zur Diagnose der Kiefernekrose betrug bei intravenösen Bisphosphonaten vier Monate und bei oralen Bisphosphonaten 31 Monate.

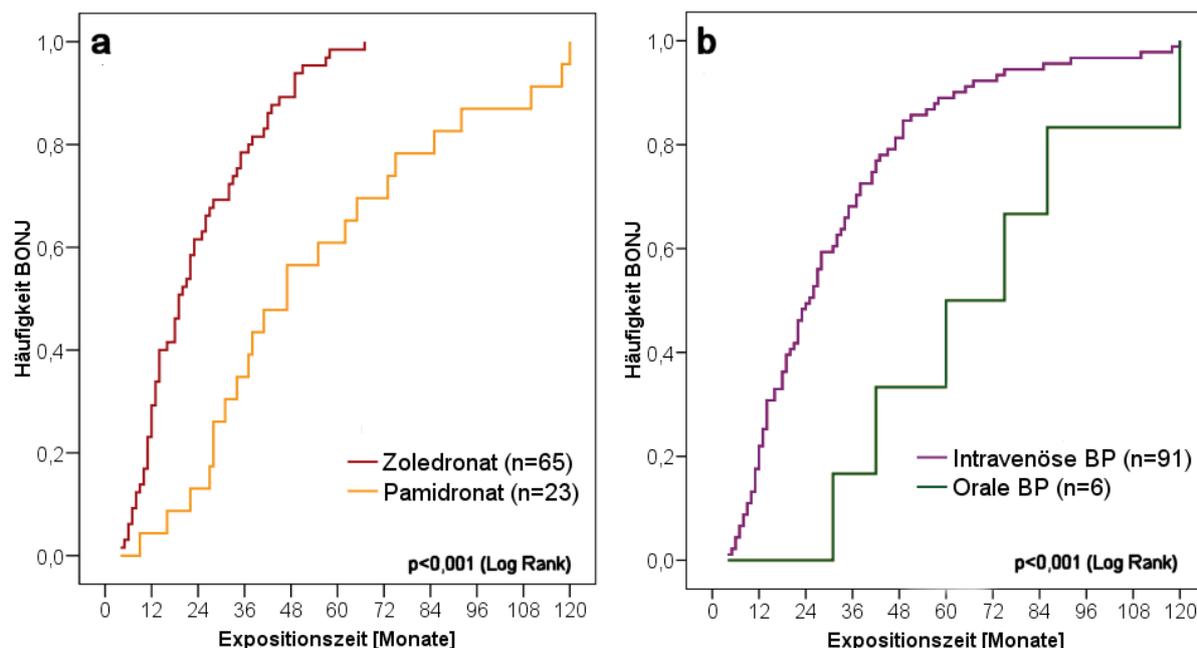


Abbildung 6: Induktionszeit (Dauer der BP-Medikation bis zur Erstdiagnose BONJ); a) Vergleich der Zoledronat-Gruppe mit der Pamidronat-Gruppe; b) Vergleich aller Fälle mit intravenöser BP-Medikation mit der Gruppe der oralen BP

Eine Patientin wurde sechs Jahre lang intravenös mit Clodronat und dann zehn Monate mit Zoledronat behandelt. Die Patienten mit intravenöser Medikation von Ibandronat (n=3) entwickelte die Kiefernekrosen nach 14, 24 und 27 Monaten und hatte damit der Zoledronat-Gruppe vergleichbare Induktionszeiten. Für eine statistische Analyse waren die Fallzahlen aber zu klein.

In der Abbildung 7a-d ist die Verteilung der BONJ-Fälle in Abhängigkeit von der Bisphosphonatexpositionszeit dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass bereits im ersten Jahr der Bisphosphonattherapie 16,3 % Kiefernekrosen aufgetreten waren. Innerhalb der ersten drei Therapiejahre waren es 64,3 % aller Fälle (Abbildung 7 a). In der Zoledronat-Gruppe traten sogar 24,2 % der Nekrosen im ersten Jahr, 37,9 % im zweiten und 16,7 % im dritten Jahr der Bisphosphonattherapie auf (Abbildung 7 b). Das heißt, dass innerhalb der ersten drei Jahre 78,8 % der Nekrosen nach Zoledronattherapie aufgetreten waren. Anders verhielt sich die Verteilung in der Pamidronat-Gruppe (einschließlich der Fälle, bei denen nach Pamidronat später Zoledronat verordnet worden war) (Abbildung 7 c) und in der Gruppe der übrigen Bisphosphonate (Ibandronat, Clodronat und orale Bisphosphonate) (Abbildung 7 d).

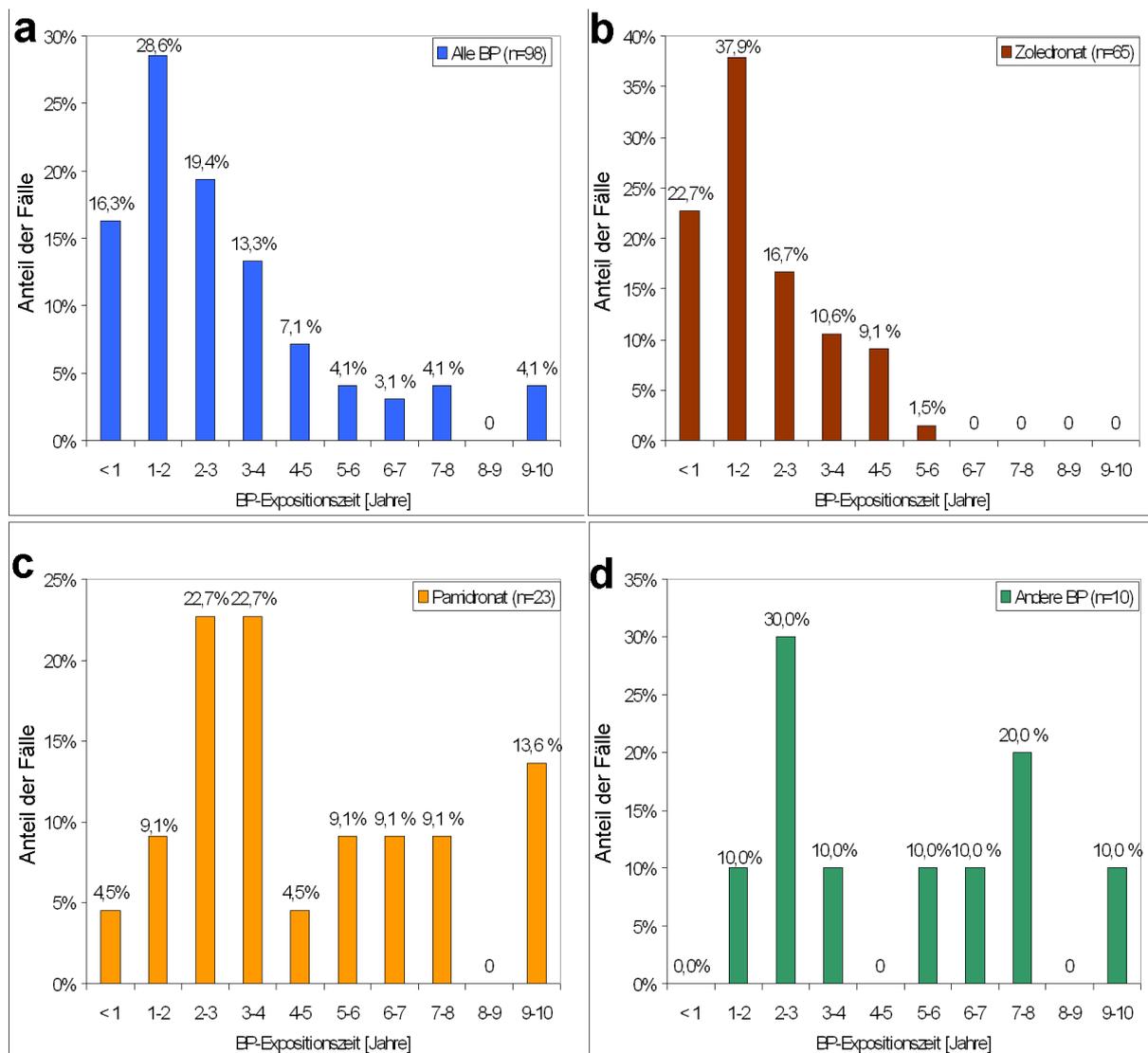


Abbildung 7: Verteilung der BONJ-Fälle in Abhängigkeit von der Dauer der BP-Medikation (Expositionszeit) und des Präparates; a) Darstellung aller Fälle der Studie mit Häufung in den ersten drei Therapiejahren; b) etwa ¼ der BONJ-Fälle unter Zoledronat werden im ersten Therapiejahr diagnostiziert; c) in der Pamidronat-Gruppe gab es nur einen Fall im ersten Therapiejahr; d) Andere BP (Ibandronat, Clodronat, orale BP) ohne Fälle im ersten Therapiejahr

In der Pamidronat-Gruppe trat nur eine (4,5 %) Nekrose vor Abschluss des ersten Therapiejahres auf. Innerhalb der ersten drei Therapiejahre traten lediglich 31,8 % der Fälle auf. In der Gruppe der anderen Bisphosphonate waren überhaupt keine Nekrosen im ersten Therapiejahr aufgetreten und nur vier Fälle (40,0 %) innerhalb der ersten drei Therapiejahre. Insgesamt zeigte sich in diesen beiden Gruppen im Gegensatz zur Zoledronat-Gruppe eine gleichmäßigere Verteilung der Fälle über einen 10-Jahres-Zeitraum. In Tabelle 9 sind die mittleren und medianen Induktionszeiten der vorliegenden Studie und die Daten anderer Autoren gegenübergestellt. In einigen Studien entsprachen die Induktionszeiten für

Zoledronat und Pamidronat in etwa denen der vorliegenden Untersuchung. In allen Studien war die Induktionszeit für Pamidronat etwa doppelt so lang wie für Zoledronat.

Tabelle 9: Induktionszeiten (Expositionszeit bei Diagnosestellung BONJ) der verschiedenen Bisphosphonate

Autoren	n	Zoledronat	Pamidronat	Pamidronat/ Zoledronat	Ibandronat	Orale BP
Mittlere Induktionszeit [Monate]						
(Marx et al., 2005)	119	9,4	14,3	12,1	-	36,0
(Felsenberg et al., 2006)	209	23,1	39,8	-	42,0	46,5
Vorliegende Studie	98	23,8	50,1	63,5	21,7	69,0
Mediane Induktionszeit [Monate]						
(Dimopoulos et al., 2006)	14	30	68	62	-	-
(Mavrokokki et al., 2007)	59	12	24	-	-	24
(Marx et al., 2007)	30	-	-	-	-	60
(Pozzi et al., 2007)	35	20	48	47	-	-
(Boonyapakorn et al., 2008)	22	26	54	48	-	-
Vorliegende Studie	98	19	38	47	24	60

3.3 Befunde und Stadieneinteilung

Die Einteilung der Patienten in die Stadien I, II und III erfolgte nach klinischen und röntgenologischen Kriterien (Kapitel 2.2). In Tabelle 10 ist die Verteilung der Patienten nach Stadium und betroffenem Kiefer aufgeführt. Demnach wurden 20,4 % der Patienten dem Stadium I, 53,1 % dem Stadium II und 26,5 % dem Stadium III zugeordnet. In 72 Fällen (73,5 %) war ausschließlich der Unterkiefer, in 21 Fällen (21,4 %) der Oberkiefer und in 5 Fällen (5,1 %) beide Kiefer betroffen.

Tabelle 10: Verteilung der Kiefernekrosen nach Stadium und Lokalisation

Stadium	n	Unterkiefer	Oberkiefer	Beide Kiefer
I	20 (20,4 %)	15	5	0
II	52 (53,1 %)	42	8	2
III	25 (26,5 %)	15	8	3
Gesamt	98	72	21	5
	(100 %)	(73,5 %)	(21,4 %)	(5,1 %)

3.3.1 Bildgebende Befunde

Zur bildgebenden Basisdiagnostik gehörte bei allen Patienten eine Panoramaschichtaufnahme. Bei allen Patienten mit Läsionen im Oberkiefer wurde zusätzlich eine Computertomographie durchgeführt, um eine Beteiligung des Sinus maxillaris oder der Nasenhöhle beurteilen zu können. Im Unterkiefer wurde eine Computertomographie durchgeführt, um eine genauere Beurteilung der Ausdehnung der Läsionen auf Nachbarstrukturen beurteilen zu können. Insgesamt erhielten 52 Patienten (53,1 %) eine Computertomographie.

Tabelle 11: Röntgenologische Befunde (Panoramaschichtaufnahme und Computertomographie)

Stadium	n	Normalbefund*	Verschattung (Osteosklerose)	Persistierende Alveole [#]	Aufhellung (Osteolyse)
I	20	3 (15,0 %)	14 (70,0 %)	8 (40,0 %)	-
II	52	-	28 (53,8 %)	14 (26,9 %)	52 (100%)
III	26	-	9 (34,6 %)	3 (11,5 %)	26 (100 %)
Gesamt	98	3 (3,1 %)	51 (52,0%)	25 (25,5 %)	78 (79,6 %)

* Keine Radioluszenz, Keine persistierende Alveole

Röntgenologisch sichtbare leere Alveole mit Verdichtung der Alveolarwand bei mehr als sechs Monate zurückliegende Extraktion des Zahnes

Typische Befunde waren röntgenologische Verschattungen im Sinne einer Osteosklerose (Abbildung 8, Abbildung 13), die insgesamt bei 53,1 % der Fälle beobachtet wurden (Tabelle 11). In 25,5 % der Fälle fand sich eine persistierende Alveole (Abbildung 12), die häufiger im Stadium I (40,0 %) als im Stadium II (26,9 %) und im Stadium III (11,5 %) nachgewiesen wurde.



Abbildung 8: a) Intraoraler Befund mit freiliegendem Knochen regio 36 (Pfeil); b) in der axialen Computertomographie ist im linken Unterkiefer eine diffuse Sklerosierung (Pfeil) sichtbar; c) auf der coronaren Rekonstruktion wird die dichtere Knochenstruktur v.a. lingual (Pfeil) im Vergleich zur normalen Struktur der rechten Seite sichtbar

Sklerosierungen des Kieferknochens konnten ebenfalls im Stadium I (75,0 %) häufiger als in den Stadien II (53,8 %) und III (34,6 %) röntgenologisch nachgewiesen werden. Aufhellungen als Zeichen der Osteolyse waren definitionsgemäß nur im Stadium II und III zu finden. Diese Osteolysen waren häufig unregelmäßig begrenzt und imponierten mottenfraßähnlich (Abbildung 9). In 79 Fällen (80,6 %) lag eine aktuelle Knochenszintigraphie vor oder es wurde eine solche Untersuchung veranlasst. Bei allen szintigraphisch untersuchten Patienten fand sich eine Tracermehranreicherung im Bereich der Kiefernekrose bzw. in deren Umgebung.

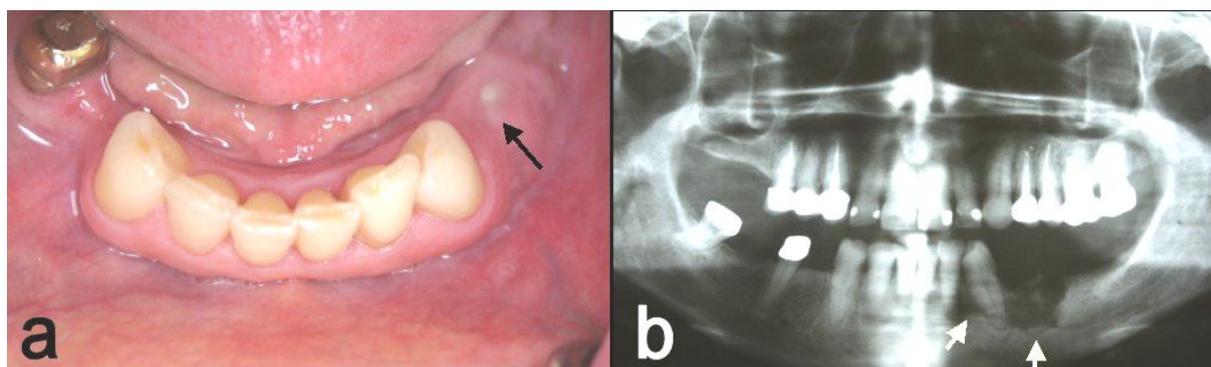


Abbildung 9: a) Intraorale Befund mit kleinem Areal freiliegendem Knochen (Pfeil); b) Panoramaschichtbild mit ausgedehnter, unscharf begrenzter Osteolyse (Pfeile)

Bei ausgedehnten Sequestern sah man in der Szintigraphie deutlich die fehlende Mehrbelegung im Bereich der Osteonekrose und die Tracermehranreicherung im Bereich des umgebenden vitalen Kieferknochens (Abbildung 10).

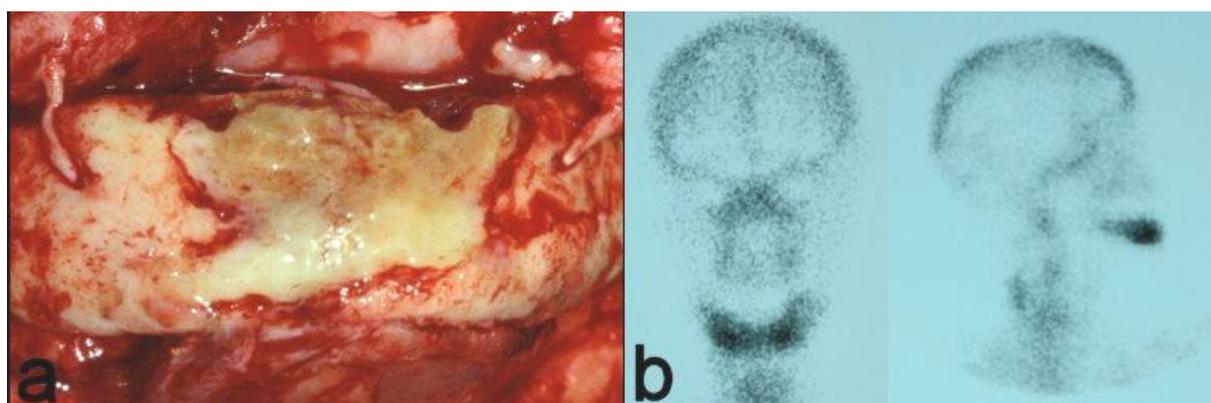


Abbildung 10: a) Intraoperativer Befund des anterioren Unterkiefers mit interforaminär lokalisiertem Sequester; b) Die Knochenszintigraphie zeigt eine deutliche Tracermehranreicherung in der Umgebung der Osteonekrose

3.3.2 Klinische Befunde

In Tabelle 12 ist die Verteilung der klinischen Befunde bei Erstvorstellung der Patienten mit BONJ in Abhängigkeit vom Stadium aufgeführt.

Tabelle 12: Klinische Befunde bei Erstvorstellung

Stadium	n	Freiliegender Knochen	Intraorale Fistel	Schmerz	Foetor ex ore	Infiltrat/Abszess	Vincent-Symptom
I	20	14	6	4	1	2	0
Anteil		70,0%	30,0%	20,0%	5,0%	10,0%	0,0%
II	52	44	8	17	10	12	0
Anteil		84,6%	15,4%	32,7%	19,2%	23,1%	0,0%
III	26	25	1	18	19	10	14
Anteil		96,2%	3,8%	69,2%	73,1%	38,5%	53,8%
Gesamt	98	83	15	39	30	24	14
Anteil		84,7%	15,3%	39,8%	30,6%	24,5%	14,3%

Intraoral wurde bei 83 Patienten (84,7 %) freiliegender Knochen gefunden. Bei den verbliebenen 15 Patienten (15,3 %) fand sich intraoral eine Mukosafistel in der betroffenen Region. Der Anteil der Patienten mit freiliegendem Knochen bei der Erstvorstellung lag im Stadium I bei 70,0 %, im Stadium II bei 84,6 % und im Stadium III bei 96,2 %.

Das zweithäufigste klinische Symptom waren Schmerzen im Kiefer-Gesichtsbereich, die von insgesamt 39 Patienten (39,8 %) bei der Erstvorstellung angegeben wurden. Im Stadium I lag der Anteil der Patienten mit Schmerzen bei 20,0 %, im Stadium II bei 32,7 % und im Stadium III bei 69,2 %.

Als dritthäufigstes klinisches Symptom war der Foetor ex ore, der bei insgesamt 30 Patienten (30,6 %) vorhanden war. Dabei trat dieses Symptom bei einem Patient (5,0 %) im Stadium I auf. Im Stadium II lag der Anteil bei 19,2 % und im Stadium III bei 73,1 %.

Ein Abszess oder ein Infiltrat waren bei insgesamt 24 Patienten (24,5 %) festgestellt worden. Zwei Patienten (10,0 %) im Stadium I hatte einen submukösen Abszess. Im Stadium II hatten 12 Patienten (23,1 %) und im Stadium III 10 Patienten (38,5 %) einen Abszess oder ein Infiltrat.

Eine Parästhesie oder Hyp- und Anästhesie im Ausbreitungsgebiet des Nervus alveolaris inferior (Vincent-Symptom) trat ausschließlich bei Patienten im Stadium III

auf. Bei insgesamt 14 Patienten im Stadium III (53,8 %) lag ein Vincent Symptom vor (Abbildung 11).

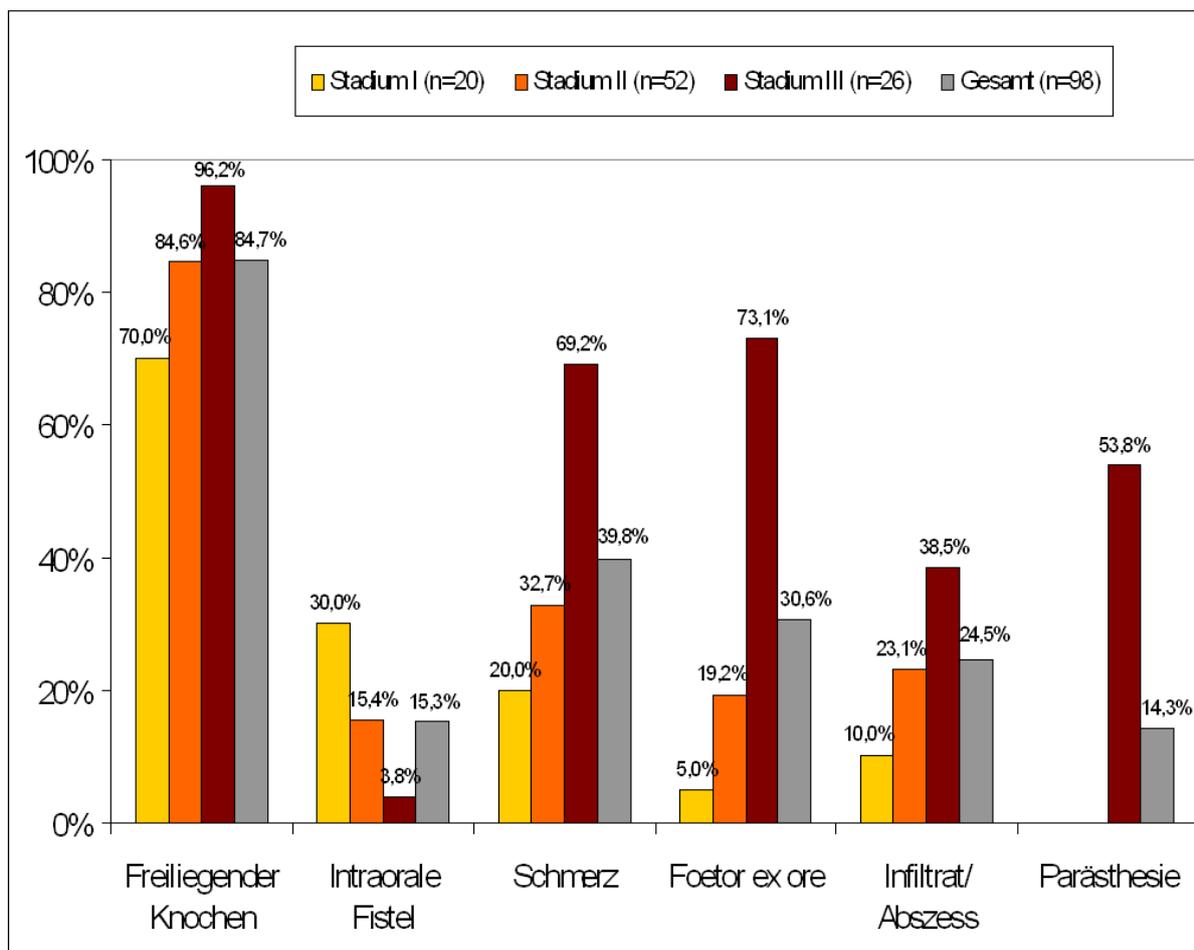


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Häufigkeit klinischer Symptome bei der Erstvorstellung der Patienten mit BONJ

3.3.3 Klinische Beispiele

Im Folgenden sind klinische Fälle der Stadien I – III exemplarisch dargestellt:

Beispiele Stadium I

In diesem Frühstadium waren die Nekrosen stets auf den Alveolarfortsatz beschränkt, eine Osteolyse war röntgenologisch nicht nachweisbar. Als fakultatives röntgenologisches Zeichen fanden sich persistierende Alveolen (Abbildung 12 a).

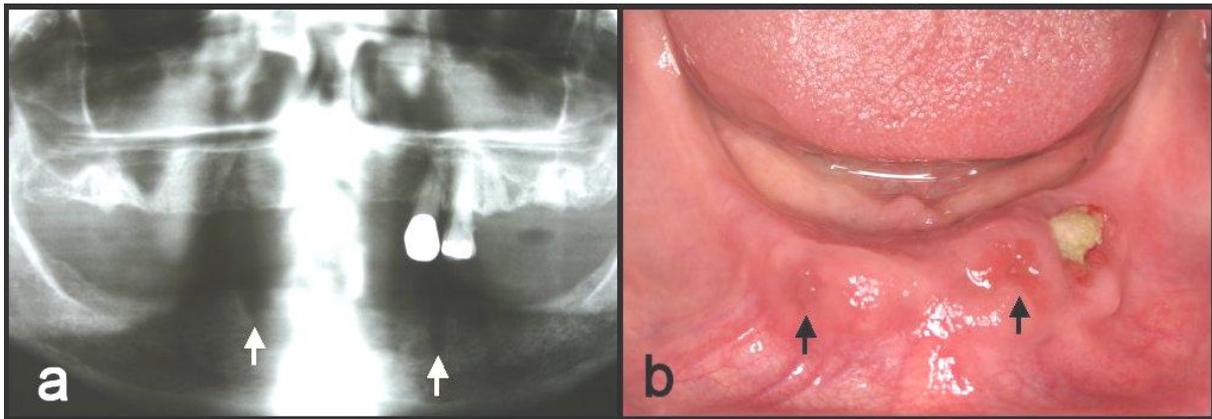


Abbildung 12: BONJ des linken Unterkiefers im Stadium I des linken Unterkiefers; a) Panoramaschichtaufnahme mit persistierenden Alveolen (weiße Pfeile); b) Intraoraler Befund mit freiliegendem nekrotischem Knochen regio 35-36 und Schleimhautfisteln (schwarze Pfeile)

Klinisch war nur in 70 % der Fälle freiliegender Knochen sichtbar (Abbildung 12 b), in den übrigen Fällen waren intraoral Mukosafisteln das einzige klinische Symptom (Abbildung 13 a). In diesen Fällen war der nekrotische Knochen erst intraoperativ nachweisbar (Abbildung 13 d). Röntgenologisch waren Sklerosierungen im Bereich der Nekrose zu sehen (Abbildung 13 b). Mehranreicherungen in der Skelettszintigraphie waren bereits im Stadium I sichtbar (Abbildung 13 c).

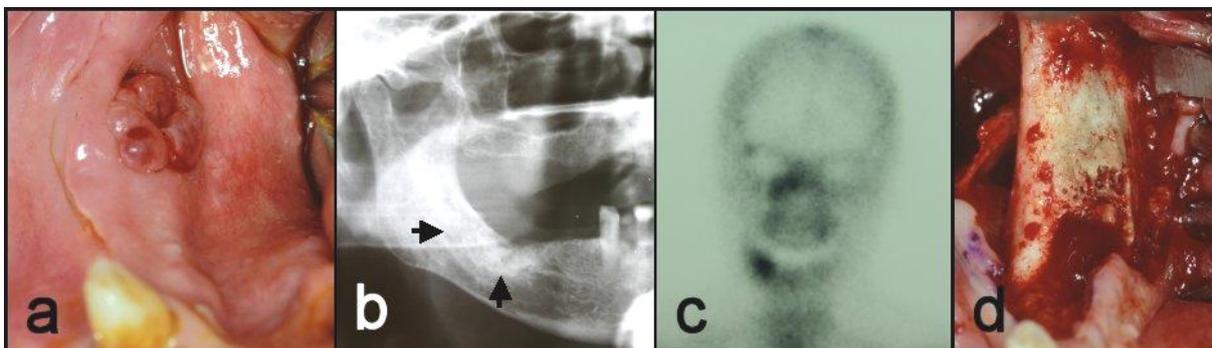


Abbildung 13: BONJ des rechten Unterkiefers im Stadium I; a) Intraoral eine putride sezernierende Fistel, die seit 8 Monaten bestand; b) Panoramaschichtaufnahme mit Zeichen der Sklerosierung ohne Osteolyse; c) Knochenszintigramm mit deutlicher Mehrbelegung im Unterkiefer rechts; d) intraoperativer Situs mit nekrotischem Knochen

Beispiele Stadium II

Läsionen des Stadiums II waren wie im Stadium I auf den Alveolarfortsatz beschränkt. Im Gegensatz dazu waren im Stadium II röntgenologisch nachweisbare Osteolysen (unregelmäßig begrenzte Aufhellungen) obligat. Ein typischer Patientenfall ist in Abbildung 14 zu sehen. Die Panoramaschichtaufnahme zeigt eine persistierende Alveole in regio 33 und direkt angrenzend eine Osteolyse (Abbildung 14 a). Klinisch fand sich hier freiliegender Knochen (Abbildung 14 b).

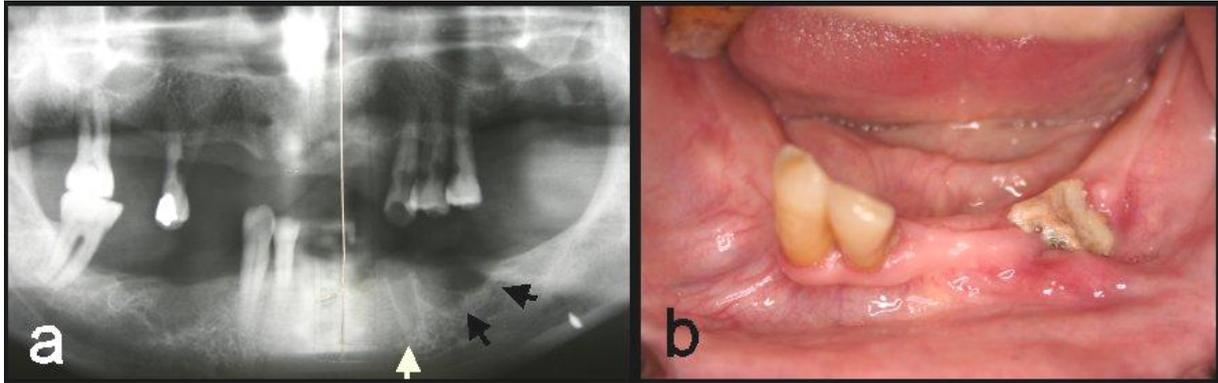


Abbildung 14: BONJ des linken Unterkiefers im Stadium II; a) Panoramiaschichtbild mit persistierender Alveole (weißer Pfeil) und Radioluzenz als Zeichen der Osteolyse (schwarze Pfeile), b) intraoraler Befund mit freiliegendem nekrotischen Knochen

Im Unterschied zu diesem Beispiel war die Osteolyse bei dem Patienten in Abbildung 15 ausgedehnter, aber ebenfalls noch auf den Alveolarfortsatz beschränkt (Abbildung 15 b), wobei der Bezirk des freiliegenden Knochens deutlich kleiner war (Abbildung 15 a). Die Knochenszintigraphie zeigte eine Tracermehranreicherung in der Umgebung der Osteonekrose (Abbildung 15 c).

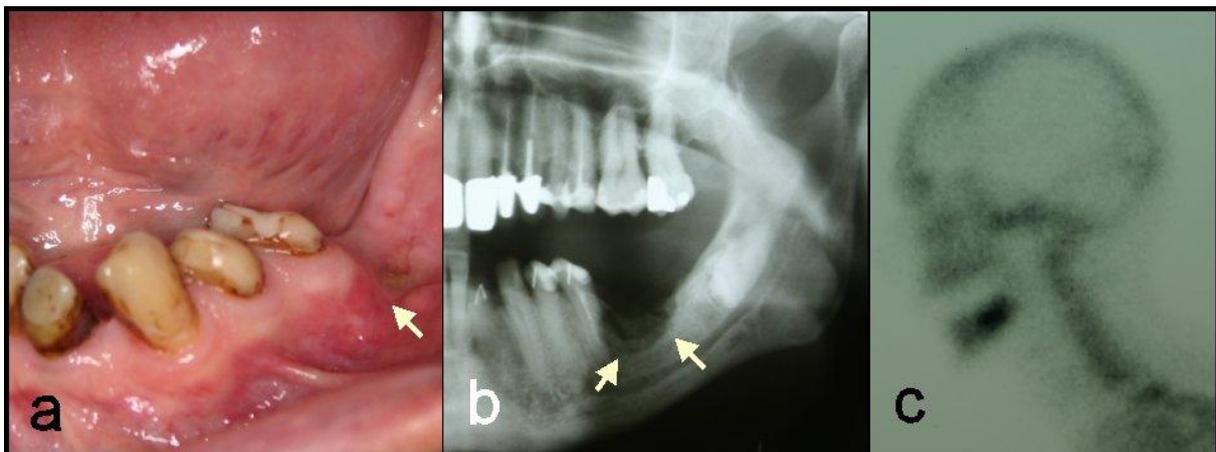


Abbildung 15: BONJ des linken Unterkiefers im Stadium II; a) klinischer Befund mit wenige Millimeter durchmessendem Bezirk freiliegenden Knochens (Pfeil); b) Ausschnitt des Panoramiaschichtbildes mit Osteolyse im Alveolarfortsatz. Der Mandibularkanal ist nicht betroffen; c) Die Knochenszintigraphie zeigt eine Mehrbelegung in der Umgebung der Läsion

Beispiele Stadium III

Entscheidendes Kriterium des Stadiums III war eine über den Alveolarfortsatz hinausreichende Osteolyse mit daraus resultierenden Komplikationen. Das Beispiel in Abbildung 16 zeigt eine pathologische Fraktur des rechten Unterkieferkörpers im Bereich einer ausgedehnten Osteonekrose.

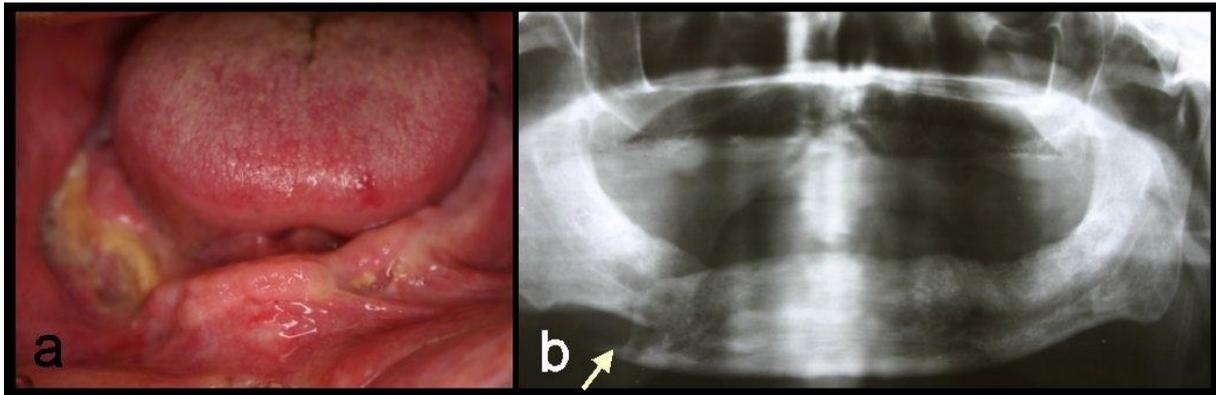


Abbildung 16: BONJ im Unterkiefer im Stadium III; a) Intraoraler Befund mit freiliegendem Knochen im Unterkiefer beidseits; b) Panoramaschichtaufnahme mit pathologischer Fraktur des rechten Unterkieferkörpers (Pfeil), die Frakturenden sind bereits abgerundet

Im Oberkiefer war die Osteonekrose im Stadium III durch ein Übergreifen auf den Nasenboden und die Nasenhaupthöhle bzw. auf die Kieferhöhlen gekennzeichnet. Bei einer Patientin mit einer Nekrose des Zwischenkiefers war der Nasenboden und die Apertura piriformis beteiligt (Abbildung 17).

In sieben Fällen mit Läsionen des Oberkiefers im Stadium III bestand eine ipsilaterale chronische oder akute Sinusitis maxillaris, in fünf Fällen sogar eine Pansinusitis (Abbildung 18 a-c).

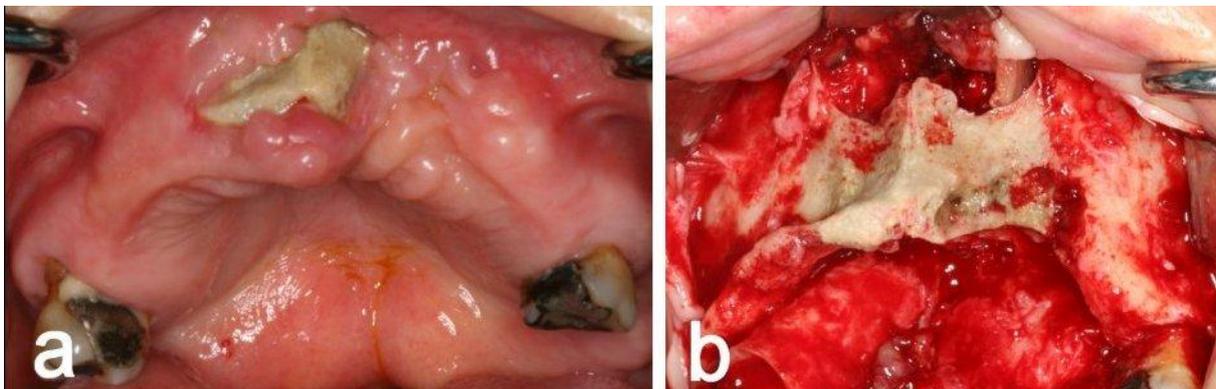


Abbildung 17: Osteonekrose im Oberkiefer Stadium III; a) Intraoraler Befund mit freiliegendem Knochen ohne entzündliche Weichgewebsreaktion; b) Intraoperativer mit sichtbarer Nekrose des gesamten Zwischenkiefers

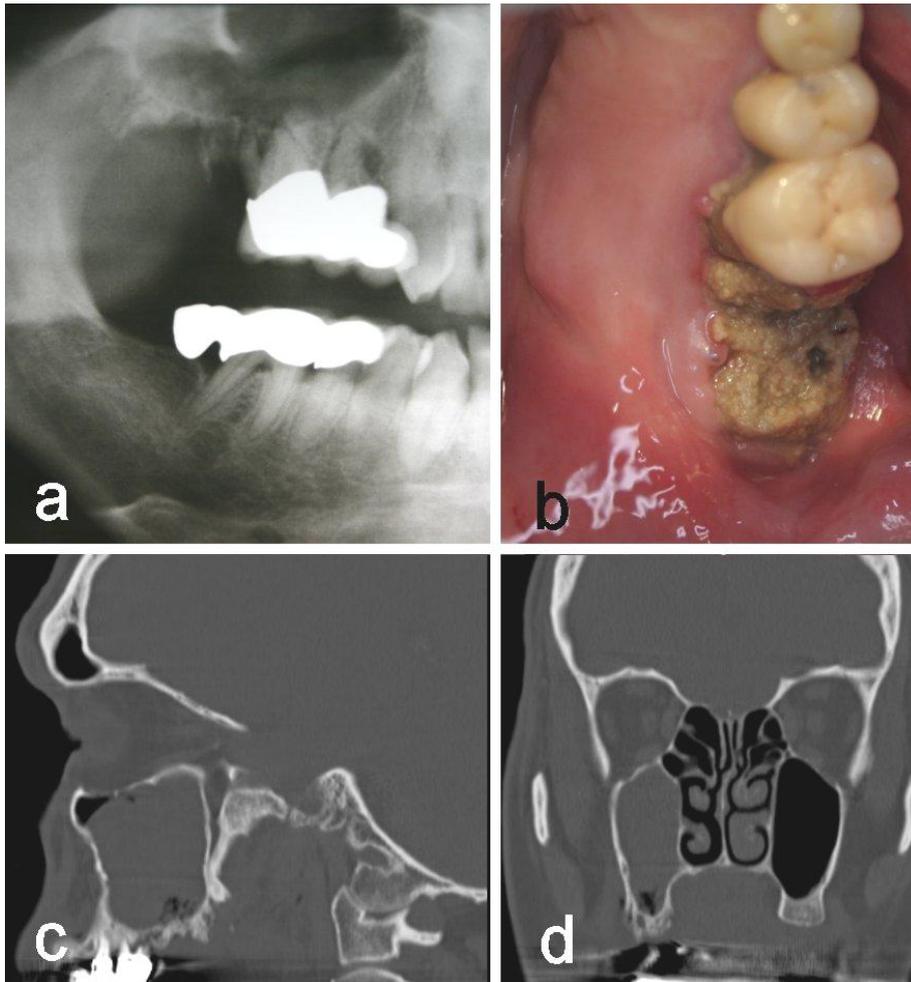


Abbildung 18: BONJ des rechten Oberkiefers im Stadium III; a) Panoramaschichtbild mit aufgelöster Struktur des Alveolarfortsatzes regio 17-18; b) Intraoraler Befund mit exponiertem Knochen; c) und d) Computertomographie mit Totalverschattung des rechten Sinus maxillaris und sichtbarem nekrotischem Alveolarfortsatzknochen

3.3.4 Stadium und Diagnosezeitpunkt

Die mittlere Dauer der Bisphosphonatmedikation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Kiefernekrose (Induktionszeit) betrug im Stadium I 22,4 Monate, im Stadium II 34,1 Monate und im Stadium III 44,2 Monate (Tabelle 13).

Tabelle 13: Dauer der BP-Medikation zum Zeitpunkt der BONJ-Erstdiagnose

Stadium	n	Mittelwert [Monate]	Standard- Abweichung	Spannweite [Monate]	25% Perzentile [Monate]	Median [Monate]	75% Perzentile [Monate]
Stadium I	20	22,4	2,75	7-58	13	19	27
Stadium II	52	34,1	3,69	4-120	12	27	45
Stadium III	26	44,2	6,32	5-120	19	37	57
Gesamt	98	34,4	2,72	4 - 120	14	27	45

Auch die mediane Induktionszeit war unterschiedlich und betrug im Stadium I 19 Monate, im Stadium II 27 Monate und im Stadium III 37 Monate.

Die Kaplan-Meier-Analyse der Induktionszeiten ist in Abbildung 19 a dargestellt. Im Log-Rank-Test ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Expositionszeiten der Stadien I und II (Abbildung 19 b) und zwischen den Stadien I und III (Abbildung 19 c). Die Induktionszeiten zwischen den Stadien II und III unterscheiden sich dagegen statistisch nicht signifikant (Abbildung 19 d).

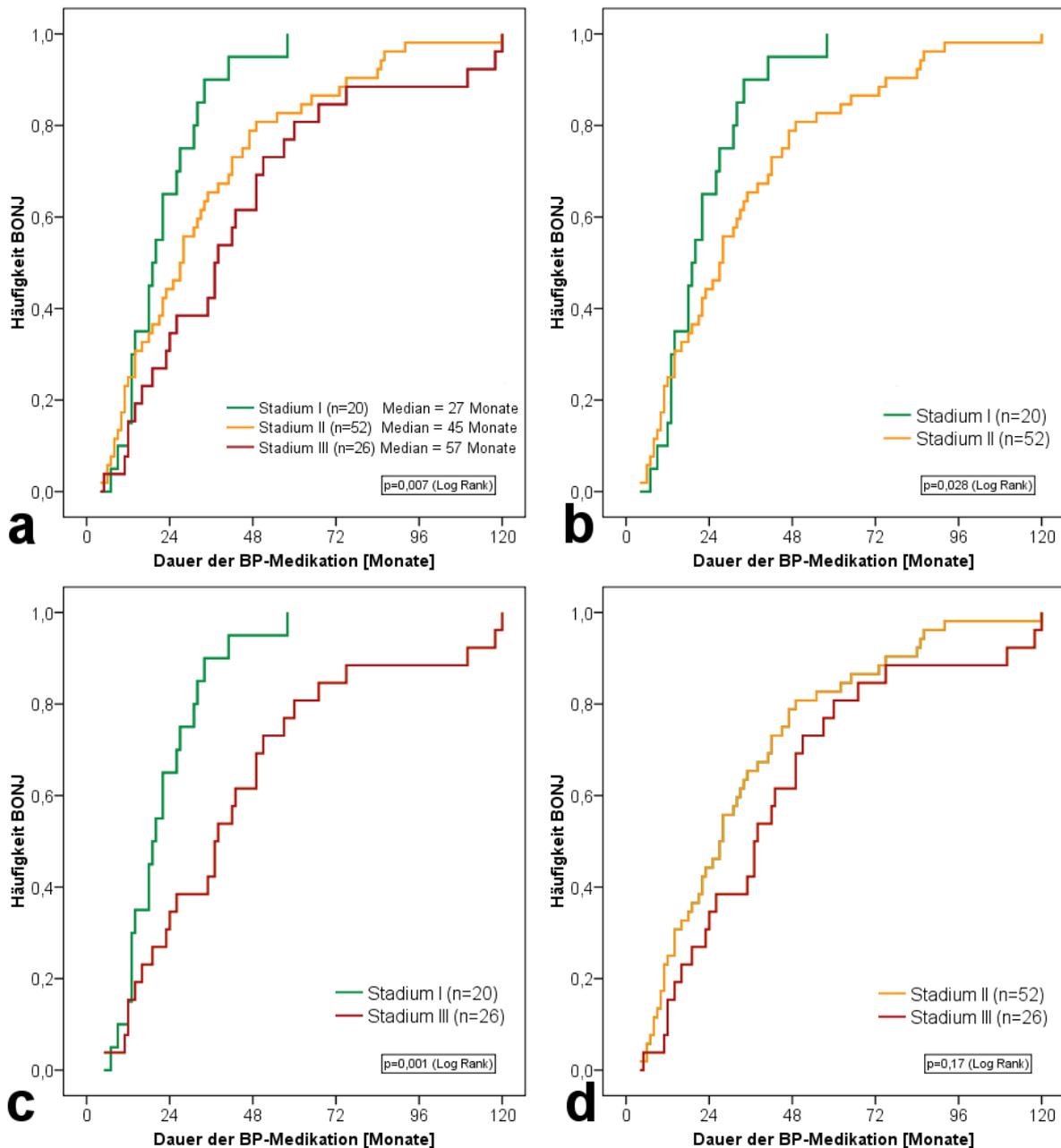


Abbildung 19: Dauer der BP-Medikation zum Zeitpunkt der BONDJ-Erstdiagnose nach Stadien. a) Vergleich der Stadien I,II und III b) der Stadien I und III c) der Stadien I und II d) der Stadien II und III

3.4 Therapie der Kiefernekrosen

Insgesamt 87 (88,5 %) der 98 Patienten mit BONJ wurden primär chirurgisch behandelt. 11 Patienten (11,5 %) wurden nicht chirurgisch, das heißt ausschließlich konservativ (antiseptische Spülungen, Antibiotika) behandelt (Tabelle 14). Die Art der Therapie variierte zwischen den Stadien und der Lokalisation der Nekrosen. So war der Anteil der nicht operierten Fälle im Stadium I mit 5,0 % am geringsten, gefolgt vom Stadium II (11,5 %) und dem Stadium III (15,4 %).

Tabelle 14: Primäre Therapie der Patienten mit BONJ

	n	Konservative Therapie	Chirurgische Therapie
Stadium I	20	1 (5,0 %)	19 (95,0 %)
Stadium II	52	6 (11,5 %)	46 (88,5 %)
Stadium III	26	4 (15,4 %)	22 (84,6 %)
Gesamt	98	11 (11,2 %)	87 (88,8 %)

Die Art der chirurgischen Therapie richtete sich nach dem Ausmaß der betroffenen Kieferanteile und beinhaltete die Entfernung des nekrotischen Knochens nach dem intraoperativen klinischen Befund. Die plastische Deckung erfolgte ausschließlich mit oralen Mukosalappen. Die Mobilisation der Lappen wurde durch Schlitzung des Periosts erreicht. In keinem Fall wurden lokoregionäre Hautlappenplastiken, Fernlappenplastiken oder freie (mikrovaskulär anastomosierte) Lappen zur Deckung der entblößten Kieferanteile bzw. der eröffneten Kiefer- oder Nasenhaupthöhle verwandt.

Tabelle 15: Verteilung der primären chirurgischen Therapie der Patienten mit BONJ

Stadium	n	Modellierende Osteotomie	Teilresektion Unterkiefer	Teilresektion Oberkiefer (ohne KH-OP)	Teilresektion Oberkiefer (mit KH-OP [*])	Kontinuitätsresektion Unterkiefer	Resektionen gesamt
I	19	19	0	0	0	0	0
II	46	22	21	3	0	0	24
III	22	0	3	2	8	9	22
Gesamt	87	38	24	5	8	9	46

^{*}Transmaxilläre Kieferhöhlenoperation inklusive Anlage eines Nasenfensters

Tabelle 16: Verteilung des Anästhesieverfahrens bei der primären chirurgischen Therapie der Patienten mit Bisphosphonatinduzierter Kiefernekrose

	n	Lokalanästhesie	Intubationsnarkose
Stadium I	19	10 (52,6 %)	9 (47,4 %)
Stadium II	46	11 (23,9 %)	35 (76,1 %)
Stadium III	22	0	22 (100 %)
Gesamt	87	21 (24,1 %)	66 (75,9 %)

Therapie im Stadium I

19 der 20 Patienten (95,0 %) im Stadium I wurden chirurgisch behandelt. Dabei erfolgte in allen Fällen eine modellierende Osteotomie (Tabelle 15). Resektionen erfolgten nicht. Bei 52,6 % dieser Patienten wurde der Eingriff unter Lokalanästhesie und bei 47,4 % der Patienten in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Therapie im Stadium II

46 der 52 Patienten (88,5 %) im Stadium II wurden chirurgisch therapiert. Davon erhielten 22 Patienten (47,8 %) eine modellierende Osteotomie und 24 (52,2 %) eine Teilresektion des betroffenen Kiefers. Ein klinisches Beispiel ist in Abbildung 20 zu sehen. In drei Fällen wurde die Resektion im Oberkiefer durchgeführt, wobei dies in zwei Fällen mit der intraoperativen Eröffnung der Kieferhöhle verbunden war, die durch einen Mukosalappen plastisch gedeckt wurde. Eine Kontinuitätsresektion des Unterkiefers war in keinem Fall nötig. Die Operationen der Patienten im Stadium II fanden in 11 Fällen (23,9 %) unter Lokalanästhesie und in 35 Fällen (76,1 %) in Intubationsnarkose statt.

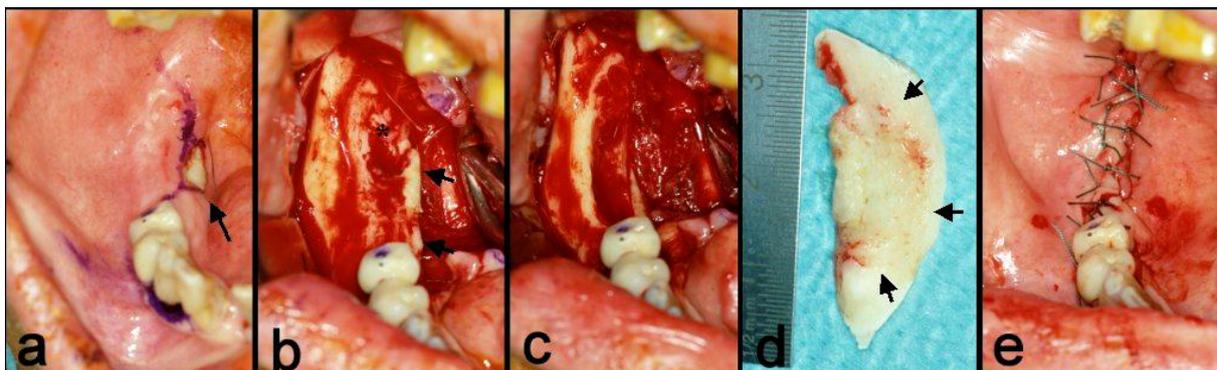


Abbildung 20: Unterkieferteilresektion bei BONJ im rechten Unterkiefer mit nekrotischem Knochen; a) Anzeichnung der Schnittführung, lingual freiliegender Knochen (Pfeil); b) intraoperativer Situs, nekrotischer Knochen (Pfeile) und persistierende Alveole (Stern); c) Situs nach Resektion; d) Resektat mit Sequester (Pfeile); e) Situs nach dichtem Wundverschluss

Therapie im Stadium III

22 der 26 Patienten (84,6 %) im Stadium III wurden chirurgisch behandelt. In allen Fällen wurde eine Resektion durchgeführt. Im Unterkiefer wurde dabei in drei Fällen eine Teilresektion ohne Kontinuitätstrennung und in neun Fällen eine Kontinuitätsresektion durchgeführt. In diesen Fällen erfolgte immer die sofortige Rekonstruktion des Unterkiefers mit einer funktionsstabilen Rekonstruktionsplatte. Bei drei dieser Fälle wurde zweizeitig die Rekonstruktion des Unterkiefers mit einem freien, autologen, kortikospongiösen Knochentransplantat vom anterioren Beckenkamm durchgeführt. In allen drei Fällen war diese Art der Unterkieferrekonstruktion erfolgreich (Abbildung 21).

Weitere 10 Patienten im Stadium III erhielten eine Oberkieferteilresektion. Dabei wurde in 8 Fällen eine Kieferhöhlenoperation mit Anlage eines Knochenfensters im unteren Nasengang zur Drainage angelegt. In den übrigen 2 Fällen erfolgte die Operation des Oberkiefers unter teilweiser Resektion des knöchernen Nasenbodens.

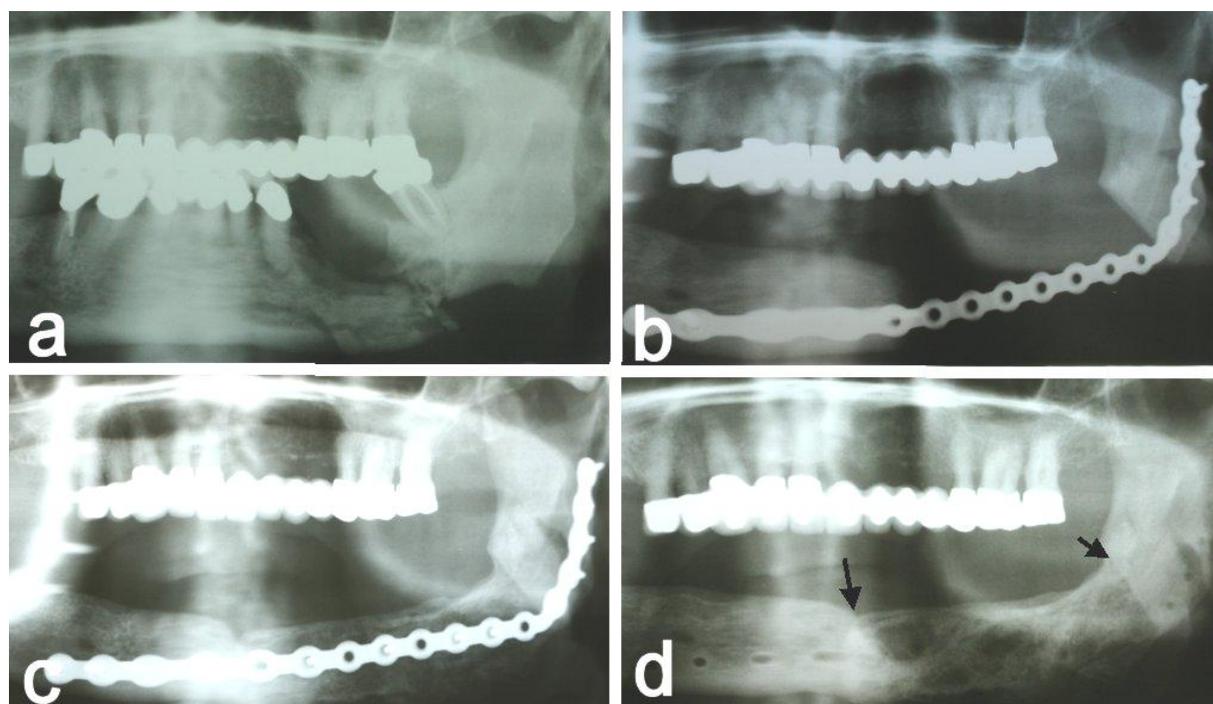


Abbildung 21: Panoramiaschichtbildauschnitte eines Patienten mit BONJ im Stadium III. a) Pathologische Fraktur linker Unterkieferkörper; b) Status nach Kontinuitätsresektion und primärer Rekonstruktion mit Osteosyntheseplatte; c) 1,5 Jahre später erfolgte Rekonstruktion mit autologem Beckenkammtransplantat; d) Komplett eingeeiltes Transplantat nach Materialentfernung 6 Monate danach

3.5 Nachbeobachtung und Verlauf

Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der primären chirurgischen (n=87) oder der rein konservativen (n=11) Therapie betrug 14,5 Monate (Spannweite 2 bis 56 Monate).

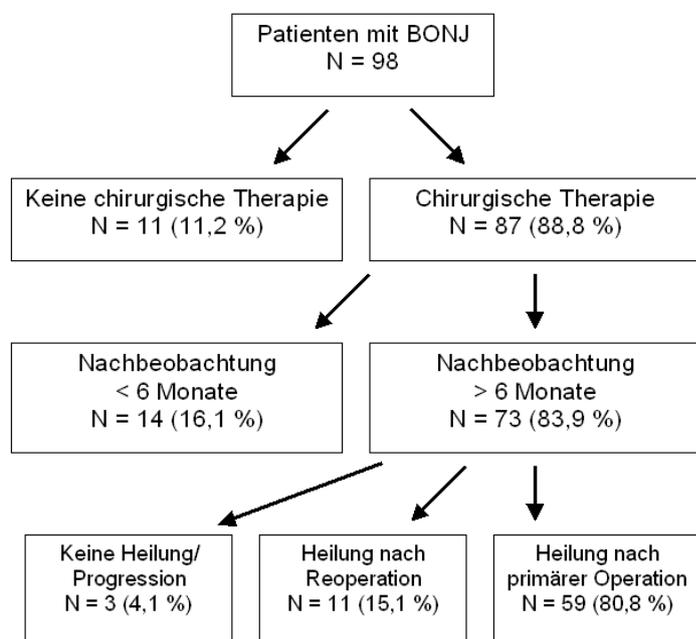


Abbildung 22: Aufteilung der Patienten nach erfolgter Therapie und Therapieergebnis

Von den 87 Patienten, die primär operiert worden sind, wurden 73 Patienten länger als 6 Monate nachbeobachtet (Abbildung 22). Bei diesen Patienten betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 16 Monate. Unter den 73 Patienten, die nach chirurgischer Therapie 6 Monate und länger nachbeobachtet wurden, waren 13 Patienten im Stadium I, 41 Patienten im Stadium II und 19 Patienten im Stadium III. Alle Patienten des Stadiums I wurden nach erfolgter Erstoperation geheilt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Reoperationen und Heilungsraten bei Patienten mit BONJ, die primär chirurgisch behandelt wurden und die Nachbeobachtungszeit länger als 6 Monate betrug

	n	Heilung nach primärer Operation	Heilung nach Reoperation	Keine Heilung /Progression
Stadium I	13	13 (100 %)	0	0
Stadium II	41	34 (82,9 %)	5 (12,2 %)	2 (4,9 %)
Stadium III	19	12 (63,2 %)	6 (31,6%)	1 (5,3 %)
Gesamt	73	59 (80,8 %)	11 (15,1 %)	3 (4,1 %)

34 Patienten (82,9 %) des Stadiums II wurden nach der ersten Operation und 5 Patienten (12,2 %) nach einer oder mehrerer Reoperationen geheilt (Abbildung 23). Bei zwei Patienten (4,9 %) kam es trotz mehrfacher Operation zu keiner vollständigen Heilung bzw. zum Lokalrezidiv. 12 Patienten (63,2 %) des Stadiums III wurden nach der ersten Operation und 6 (31,6%) Patienten nach Reoperation(en) geheilt. Bei einem Patient (5,3 %) kam es auch nach der Reoperation nicht zur Heilung.

Insgesamt wurden 95,9 % der Patienten durch die chirurgische Therapie geheilt.

3.6 Perioperative Komplikationen

Bei einer Patientin kam es bei der Unterkieferkastenresektion zu einer Fraktur des Corpus mandibulae. Drei Patienten hatten eine Nachblutung am OP-Tag, die eine Revisionsoperation erforderlich machte. Insgesamt 8 Patienten benötigten die Transfusion von bis zu zwei Erythrozytenkonzentraten postoperativ. Diese Patienten hatten aber bereits präoperativ erniedrigte Hämoglobinwerte als Folge der Tumorerkrankung bzw. der medikamentösen Tumorthherapie. Kein Patient verstarb im Zusammenhang mit der Operation.

Postoperative Infektionen traten nicht auf. Bei 14 Patienten trat postoperativ eine Wunddehiszenz auf, die aber stets mit verbliebenen nekrotischen Knochen assoziiert war. Diese Patienten wurden einer Reoperation unterzogen (Abbildung 23). Drei Patienten wurden mehr als einmal reoperiert.

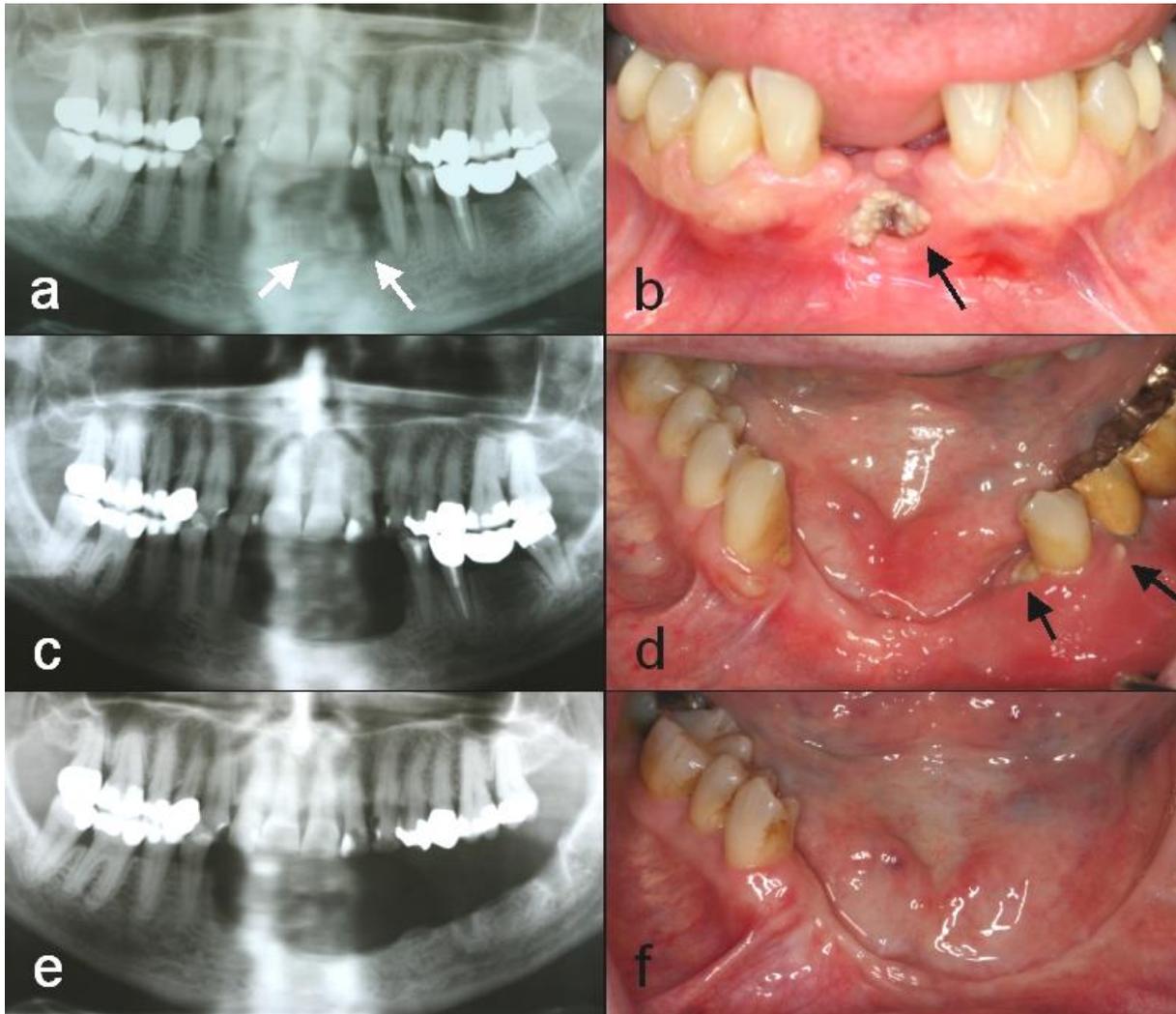


Abbildung 23: a) BONJ im Stadium II, Panoramaschichtbild mit Osteolyse; b) intraoraler Befund mit freiliegendem Knochen regio 31-41; c) postoperatives Panoramaschichtbild nach Unterkieferkastenresektion; d) intraoraler Situs 6 Wochen postoperativ, Rezidiv erkennbar an freiliegendem Knochen regio 34-35 (Pfeile); e und f) Panoramaschichtbild und intraoraler Situs nach Reoperation, komplette Heilung

3.7 Zweitläsionen

Synchrone Zweitläsionen

Bei acht der insgesamt 98 Patienten (8,2 %) waren bei der Erstvorstellung multiple Läsionen der Osteonekrose feststellbar. Diese synchronen Zweitläsionen waren bei fünf Patienten in verschiedenen Kiefen und bei drei Patienten in verschiedenen Regionen desselben Kiefers aufgetreten.

Metachrone Zweitläsionen

Im Verlauf der Nachbeobachtung traten bei einem Teil der Patienten unabhängig von der primären Läsion weitere Läsionen auf, die bei der Erstuntersuchung klinisch und

röntgenologisch nicht erkennbar waren. Insgesamt wurde bei 16 Patienten eine solche metachrone Zweitläsion festgestellt (Abbildung 24 a). Diese Zweitläsionen traten nur in den ersten zwei Jahren der Nachbeobachtung auf. In der Kaplan-Meier-Analyse wurde eine kumulative Häufigkeit von 27,6 % für diesen Zeitraum errechnet. Bei 62 Patienten (63,3 %) wurde die Bisphosphonattherapie nach der Erstdiagnose BONJ vom verschreibenden Arzt dauerhaft abgesetzt. Bei diesen Patienten traten insgesamt 9 metachrone Zweitläsionen bis zu 12 Monate nach der Erstdiagnose auf. Der kumulative Anteil der Patienten mit Zweitläsion im gesamten Beobachtungsraum betrug 18,8 %.

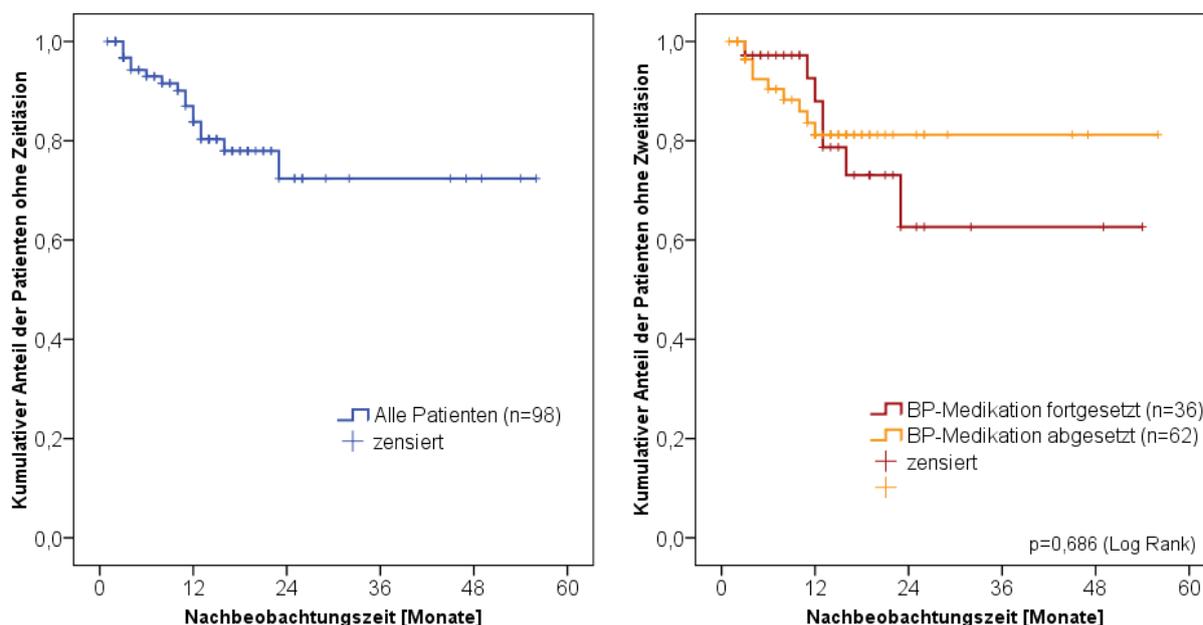


Abbildung 24: Kumulativer Anteil der Patienten (Kaplan-Meier-Analyse), die während der Nachbeobachtung ohne metachrone Zweitläsionen waren; a) 16 der 98 Patienten hatten Zweitläsionen, der kumulative Anteil betrug 27,6 %; b) bei 7 Patienten mit fortgesetzter BP-Medikation (kum. Anteil 37,4 %) und bei 9 Patienten mit abgesetzter BP-Medikation (kum. Anteil 18,8 %) wurden Zweitläsionen festgestellt.

Bei 36 Patienten (36,7 %) wurde die Bisphosphonatmedikation fortgesetzt. Die metachronen Zweitläsionen traten hier bis zu 23 Monate nach der Erstdiagnose der BONJ auf, insgesamt bei 7 Patienten. Der kumulative Anteil im Beobachtungszeitraum betrug 37,4 % und war damit fast doppelt so hoch wie der Anteil bei den Patienten mit ausgesetzter Bisphosphonattherapie (Abbildung 24 b), der Unterschied war aber im Log-Rank-Test nicht signifikant ($p=0,686$).

3.8 Gesamtüberleben

Insgesamt verstarben 40 der 98 Patienten mit BONJ im Laufe des Nachbeobachtungszeitraumes (2-56 Monate) an der Grunderkrankung. Kein Patient verstarb in Folge der BONJ. Das kumulative Gesamtüberleben des Studienkollektives betrug nach 12 Monaten 76,5 %, nach 24 Monaten 49,6 % und nach 48 Monaten 38,7 %.

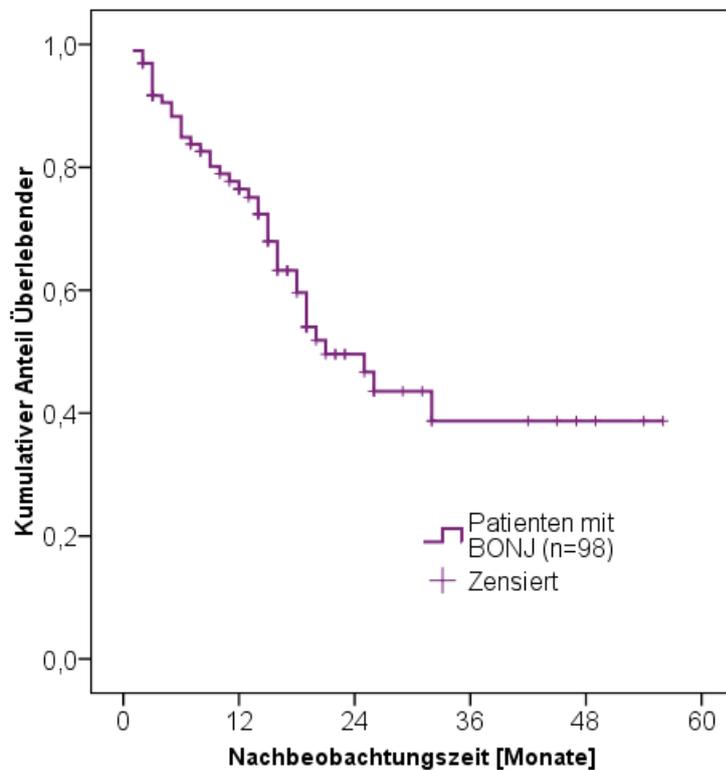


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebensfunktion. Kumulatives Gesamtüberleben der Patienten mit BONJ. Nach 12 Monaten lebten noch 76,5 %, nach 24 Monaten 49,6 % und nach 48 Monaten noch 38,7 % der Patienten.

4 Diskussion

4.1 Klinische Symptomatik der BONJ

Das Leitsymptom der BONJ ist der intraoral freiliegende, nekrotische Kieferknochen (*Marx, 2006a*). Nach anderen Autoren ist das typische klinische Erscheinungsbild der exponierte, nicht vaskularisierte Alveolarkammknochen, der von einer sekundären Infektion begleitet sein kann (*Migliorati et al., 2006*). In der vorliegenden Studie fand sich das Symptom des freiliegenden Knochens bei Diagnosestellung in 84,7 % der Fälle. In den verbliebenen 15,3 % der Fälle fanden sich intraoral Mukosafisteln- und ulzerationen, und der nekrotische Knochen wurde erst intraoperativ nachgewiesen.

Dabei war der Anteil der Patienten mit freiliegendem Knochen im klinischen Frühstadium (Stadium I) mit 70,0 % geringer als in den fortgeschrittenen Stadien II (84,6 %) und III (96,2 %). Das klinische Leitsymptom für die BONJ ist also der intraoral freiliegende Knochen, obgleich auch minimale klinische Symptome wie Mukosafisteln der einzige intraorale Befund sein können, die auf eine manifeste Kiefernekrose weisen (*Mawardi et al., 2009*).

Klinische Infektionszeichen (Abszess und Infiltrat) fanden sich im Stadium I in 10 % der Fälle und waren häufiger im Stadium II (23,1 %) und am häufigsten im Stadium III (38,5 %). Auch der Foetor ex ore war nur selten im Stadium I (5,0 %) und im Stadium II (19,2 %) zu finden. Wesentlich häufiger war dieses Symptom im Stadium III (73,1 %).

Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich waren ebenfalls seltener im Stadium I (20,0 %) als im Stadium II (32,7 %) und am häufigsten bei den Patienten im Stadium III (69,2 %). Die BONJ präsentierte sich in der vorliegenden Studie also klinisch mit sehr uneinheitlicher Symptomatik, und insbesondere das frühe Stadium I kann nach diesen Daten als regelrecht symptomarm bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu sind andere entzündliche Zustände der Kiefer, wie die Alveolitis sicca, die infizierte Osteoradionekrose und die Kieferosteomyelitis häufig durch starke Schmerzen und Infektionszeichen gekennzeichnet (*Grötz et al., 2001, Marx, 1983, Pigrau et al., 2009*). Die trockene Alveole etwa, eine lokale Osteitis, die nach Zahnextraktionen und operativen Zahnentfernungen mit einer Häufigkeit von 1 % bis 70 % auftritt, zeichnet sich gerade durch heftige Schmerzen aus, was das Synonym des „dolor post extractionem“ unterstreicht (*Blum, 2002, Klammt et al., 1985, Torres-Lagares et al., 2005*). Bei der BONJ dagegen treten Schmerzen selbst bei ausgedehnten

Läsionen im Stadium III nicht bei allen Patienten auf. Auch Patienten mit pathologischen Frakturen bei BONJ geben häufig geringe oder gar keine Schmerzen an. Die Ursache für den relativ schmerzarmen Verlauf der BONJ ist unbekannt. Wahrscheinlich ist, dass die Bisphosphonatmedikation selbst für die reduzierten Schmerzen verantwortlich ist, da Bisphosphonate als Ko-Analgetika in der Behandlung ossärer Schmerzen (insbesondere bei tumorinduzierten Knochenmetastasen) eingesetzt werden. So reduzieren Ibandronat, sowohl oral als auch intravenös appliziert, und Zoledronat signifikant die Schmerzen bei Knochenmetastasen (*Body et al., 2003, Body et al., 2004, Kohno et al., 2005*). Bei Bisphosphonaten der dritten Generation wurden bereits direkte Einflüsse auf Schmerzrezeptoren nachgewiesen, was eine weitere Ursache für die reduzierte Schmerzwahrnehmung von Patienten mit BONJ sein könnte (*Kakimoto et al., 2008*). Auch bei der diffus sklerosierenden Osteomyelitis des Unterkiefers ist im Gegensatz zur BONJ Schmerz das dominierende Symptom. Bei dieser konservativ und chirurgisch schwer beeinflussbaren chronischen Erkrankung konnten in mehreren publizierten Fällen Bisphosphonate den klinischen Verlauf günstig beeinflussen und Schmerzen deutlich reduzieren (*Compeyrot-Lacassagne et al., 2007, Just et al., 2008, Soubrier et al., 2001, Sugata et al., 2003, Yamazaki et al., 2007*).

Eine weitere Ursache für den relativen schmerzarmen Verlauf der BONJ könnte die analgetische Medikation der Patienten mit BONJ sein, da mehr als 90 % der Patienten an metastasierten Tumoren erkrankt sind und häufig bereits dauerhaft stark wirksame Opiate erhalten. Auch die Patienten, die wegen einer Osteoporose oder einer Rheumatoiden Arthritis Bisphosphonate erhalten, werden häufig dauerhaft analgetisch behandelt. So erhielten 90 % der Osteoporosepatienten in Deutschland chronisch Analgetika (*Häussler et al., 2006*).

Sensibilitätsstörungen im Ausbreitungsgebiet des Nervus alveolaris inferior fanden sich bei den Patienten der vorliegenden Studie ausschließlich im Stadium III. Par-, Hyp- und Anästhesie im Ausbreitungsgebiet des Nervus alveolaris inferior sind typische Symptome der Osteomyelitis des Unterkiefers (*Vincent, 1896*). Andere Autoren fanden dieses Vincent-Symptom in Einzelfällen bereits in Frühstadien der BONJ, so dass dies bei ansonsten symptomarmen Patienten ein Warnsignal für alle beteiligten Behandler sein sollte (*Otto et al., 2009*).

4.2 Bildgebende Befunde bei BONJ

In der vorliegenden Studie fanden sich röntgenologisch unregelmäßig begrenzte Verschattungen im Sinne einer Osteosklerose bei insgesamt 52,0 % der Patienten. Diese Osteosklerosen sind offenbar eine für die BONJ typische röntgenologisch sichtbare Erscheinung. Sklerosierungen des Kieferknochens wurde von *Phal* und Mitarbeitern an elf Patienten mit BONJ im Unterkiefer und bei vier Patienten mit BONJ im Oberkiefer beschrieben (*Phal et al.*, 2007). Andere Autoren untersuchten 33 Patienten mit BONJ sowohl mittels Computertomographie (CT) als auch mittels Kernspintomographie (MRT) (*Bisdas et al.*, 2008). Im CT fanden sie ebenfalls die genannten Osteosklerosen, und in der MRT zeigten sich Hypointensitäten in der T2-Gewichtung. Außerdem war eine Gadolinium-Mehranreicherung im umgebenden Weichgewebe als Zeichen einer entzündlichen Reaktion zu sehen.

In einer weiteren Studie wurden die Panoramaschichtbilder von 39 Patienten mit BONJ von verschiedenen Radiologen bewertet. Auch hier fanden sich Sklerosierungen signifikant häufiger in den von der Kiefernekrose betroffenen Sextanten als in den nicht betroffenen Kieferabschnitten (*Treister et al.*, 2009).

Der Erstbeschreiber der BONJ, *Robert Marx*, sieht in diesen Sklerosierungen des Kieferknochens einen Hinweis auf die Pathogenese der BONJ. Er sieht die Kiefernekrose als Endstadium einer lokal zunehmenden Osteopetrose (*Marx et al.*, 2005). Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen diese These insofern, als dass die Sklerosierungen des Kieferknochens häufiger bei Patienten des Stadiums I (70,0 %) gesehen wurden als im Stadium II (53,8 %) und III (34,6 %), hier dominierten Osteolysen das röntgenologische Erscheinungsbild.

In den vorgenannten radiologischen Studien war ein weiterer typischer Befund die sogenannte persistierende Alveole („persisting extraction socket“) mit verdickter Lamina dura der Alveolenwand. Dieser Befund wurde erstmals von *Grötz und Al-Nawas* als pathognomonisch für die BONJ beschrieben (*Groetz und Al-Nawas*, 2006). In der vorliegenden Studie fanden sich persistierende Alveolen röntgenologisch bei 25,5 % aller Patienten. Je fortgeschrittener die Kiefernekrose war, desto seltener fiel dieser Befund auf. Dies ist zu erklären aus der Tatsache, dass im Stadium II und III die fortschreitende Osteolyse des Alveolarfortsatzes und später des umgebenden Kieferknochens die sklerosierte Alveolenwand erfasst und auflöst. Radioluzenzen im Sinne einer Osteolyse fanden sich bei Kiefernekrosen im Stadium II und III. Sie waren Ausdruck der fortschreitenden Infektion des

Kieferknochens und unterstreichen die Vermutung, dass die BONJ ein dynamischer Prozess ist, bei dem es erst zur Verdichtung der Knochenstruktur (Sklerose, persistierende Alveole) und nach Superinfektion zur Osteolyse kommt. In Abbildung 26 sind die Panoramaschichtaufnahmen eines Patienten mit fortschreitender Osteonekrose dargestellt, die die Dynamik der BONJ zeigen.

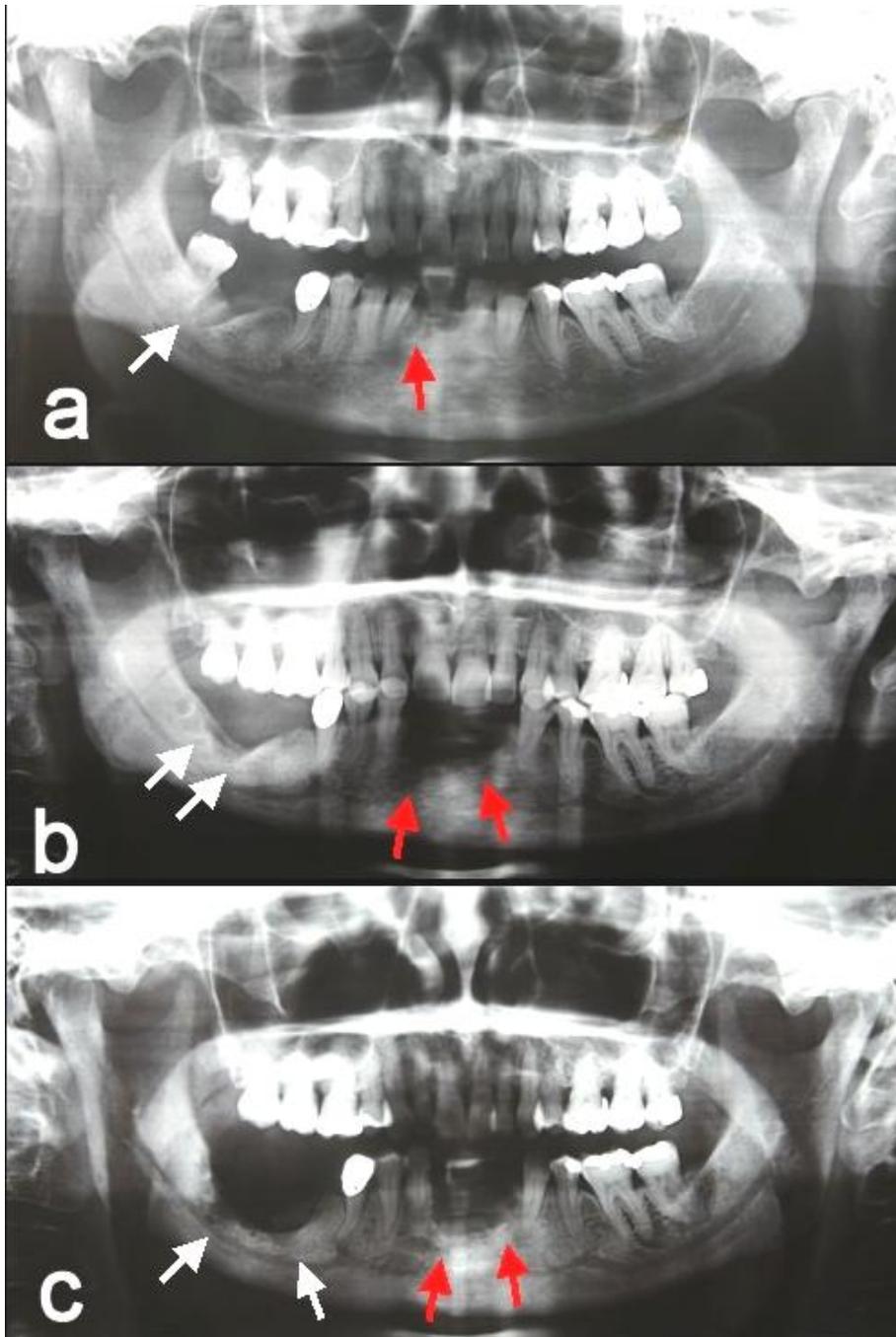


Abbildung 26: Dynamik einer Bisphosphonatinduzierten Osteonekrose; a) Panoramaschichtaufnahme 7 Monate nach Extraktion des Zahnes 47 mit persistierender Alveole (weißer Pfeil); b) 3 Monate nach Entfernung des Zahnes 48, Sklerosierung regio 47-48 (weiße Pfeile); c) Mottenfräsformige Osteolyse regio 46-48 bis zum Canalis mandibularis (weiße Pfeile), klinisch Vincent-Symptom; a-c) Parallel dazu Entwicklung einer Zweitläsion in der Unterkieferfront (rote Pfeile) mit Ausdehnung einer Osteolyse

Bei allen 79 Patienten mit BONJ, bei denen eine Skelettszintigraphie durchgeführt wurde, war eine Mehranreicherung des Tracers sichtbar. Bei der Skelettszintigraphie wird zunächst ein ^{99m}Tc -markiertes Bisphosphonat parenteral injiziert, das sich durch seine hohe Knochenaffinität auszeichnet, aber im Gegensatz zu den therapeutisch wirksamen Bisphosphonaten keinen relevanten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel ausübt. Die Mehranreicherung des Tracers in stoffwechselaktiven Knochenbereichen beruht wie bei den therapeutisch genutzten Bisphosphonaten auf der Phagozytose durch aktivierte Osteoklasten (*Brown et al.*, 1993). Da nekrotischer Knochen keinen Tracer aufnimmt, gilt dies als Hinweis auf eine entzündliche Reaktion des umgebenden, vitalen Knochens. Die histologischen Befunde bestätigen diese Annahme. Bei der BONJ findet sich neben nekrotischem Knochen histologisch entweder eine chronisch sklerosierende oder eine akut eitrige Osteomyelitis (*Hellstein und Marek*, 2005). Daneben finden sich regelmäßig Kolonisierungen mit *Actinomyces* (*Lugassy et al.*, 2004, *Marx et al.*, 2005, *Thakkar et al.*, 2006, *Zarychanski et al.*, 2006), ein Befund, der ebenso bei der infizierten Osteoradionekrose des Kiefers beobachtet wurde (*Hansen et al.*, 2006c).

4.3 Ätiologie und Pathogenese der BONJ

4.3.1 Intravenöse Bisphosphonate

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zeigte eine typische Zusammensetzung bezüglich der Verteilung der Grunderkrankungen und der involvierten Bisphosphonate. In allen größeren Fallsammlungen hatten über 90 % der von BONJ betroffenen Patienten eine maligne Grunderkrankung (*Abu-Id et al.*, 2008, *Dunstan et al.*, 2007, *Woo et al.*, 2006). Unter diesen Patienten dominierten diejenigen mit Plasmozytom, Mammakarzinom und Prostatakarzinom (Abbildung 4). Warum der Anteil der Plasmozytom-Patienten der vorliegenden Studie mit 31,6 % gegenüber den Fällen der internationalen Literatur mit 48,3 % niedriger liegt, lässt sich nicht erklären. Der Anteil der Prostatakarzinom-Patienten liegt hingegen mit 17,3 % in der vorliegenden Arbeit höher als aus den Literaturdaten erwartet wird. Eventuell lässt sich diese Diskrepanz auf unterschiedliche Standards in der Tumorthherapie der verschiedenen Herkunftsländer der Studien erklären.

Alle Patienten mit malignen Grunderkrankungen erhalten hochpotente, intravenöse, Amino-Bisphosphonate in monatlichen Abständen. Das häufigste Bisphosphonat,

das mit der Entstehung der BONJ assoziiert ist, ist Zoledronat. In der vorliegenden Studie hatten 92 der 98 Patienten (93,8 %) ein intravenöses Bisphosphonat in der Tumordosis erhalten. 65 dieser Patienten (70,6 %) wurden ausschließlich mit Zoledronat, 15 (16,3 %) ausschließlich mit Pamidronat und 3 (3,3 %) ausschließlich mit Ibandronat behandelt. Weitere 8 Patienten (8,7 %) erhielten Pamidronat gefolgt von Zoledronat und eine Patientin (1,1 %) Clodronat gefolgt von Zoledronat. Auch diese Zahlen sind mit den Literaturdaten vergleichbar (Abbildung 5). Deutlich höher als in der Literatur ist der Anteil von Zoledronat, das in der vorliegenden Studie an fast zwei Drittel aller BONJ-Fälle beteiligt war.

Außerdem traten Osteonekrosen unter Zoledronat deutlich früher auf. So betrug die mediane Induktionszeit in der vorliegenden Studie für Zoledronat 19 Monate, bei Pamidronat dagegen nur 38 Monate. Andere Autoren fanden teilweise sogar noch deutlich kürzere Induktionszeiten für Zoledronat (*Marx et al.*, 2005, *Mavrokokki et al.*, 2007). Zoledronat verursacht demnach nicht nur am häufigsten Kiefernekrosen sondern auch am schnellsten.

In einer Fall-Kontroll-Studie konnte das allgemein höhere BONJ-Risiko von Zoledronat im Vergleich zu anderen intravenösen Bisphosphonaten bei Tumorpatienten nachgewiesen werden (*Wessel et al.*, 2008). Eine weitere Studie, die retrospektiv 4019 Patienten mit Mammakarzinom und Plasmozytom in einem Zeitraum von acht Jahren untersucht hatte, zeigte ein signifikant höheres BONJ-Risiko für Zoledronat gegenüber Pamidronat (*Hoff et al.*, 2008).

Die Ursache für das offenbar höhere Risiko von Zoledronat für die Induktion von Kiefernekrosen könnte in den besonderen pharmakologischen Eigenschaften liegen. So ist Zoledronat das Amino-Bisphosphonat mit der höchsten Affinität zum Knochen und der größten relativen Potenz (*Leu et al.*, 2005). Eine weitere Ursache für die höhere ossäre Toxizität von Zoledronat könnte die vergleichbar geringere Plasmaproteinbindung sein, der auch die stärkere renale Toxizität zugeschrieben wird (*Markowitz et al.*, 2003, *Pfister et al.*, 2003). Zudem beeinflusst Zoledronat das Immunsystem stärker als Ibandronat und Pamidronat. So löst es häufiger das sogenannte „Flu-like syndrome“ (eine durch Bisphosphonate verursachte Akute-Phase-Reaktion) aus (*Adami und Zamberlan*, 1996). Zoledronat hemmt zudem die Farnesyl-Pyrophosphat-Synthetase und damit die Protein-Prenylierung bei Makrophagen deutlich stärker als Ibandronat, Pamidronat, Risedronat, Alendronat, Etidronat und Clodronat (*Dunford et al.*, 2001).

Der hohe Anteil von Patienten mit Zoledronat-Therapie an den publizierten und gemeldeten BONJ-Fällen könnte auch auf den hohen Verschreibungsanteil dieses Bisphosphonates zurückzuführen sein. Konkrete Zahlen, die den Marktanteil der verschiedenen Präparate belegen, sind leider nicht veröffentlicht. Eine Studie aus Deutschland, der die Verschreibungen einer Gesetzlichen Krankenversicherung aus den Jahren 2000 – 2006 zugrundelagen, zeigte einen Zoledronat-Anteil an den intravenösen Bisphosphonaten von 53,7 %, gefolgt von Ibandronat (25,8 %), Pamidronat (20,2 %) und Clodronat (0,3 %) (*Hoffmann et al.*, 2008). In dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass 12 Monate nach Beginn einer intravenösen Bisphosphonattherapie 40 % der Männer und 22 % der Frauen versterben. Dies bedeutet, dass Bisphosphonate, die erst nach längerer Expositionszeit Kiefernekrosen induzieren, wegen der reduzierten Lebenserwartung der überwiegend an Tumoren erkrankten Patienten, insgesamt auch seltener assoziiert sind mit der Kiefernekrosen.

4.3.2 Orale Bisphosphonate

Orale Bisphosphonate werden hauptsächlich zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt. Nach Angaben der WHO leiden etwa 30 % der postmenopausalen Frauen an Osteoporose. In Deutschland wird die Prävalenz bei Frauen im Alter von über 50 Jahren auf 6,5 Millionen und bei Männern dieser Altersgruppe auf 1,3 Millionen geschätzt (*Hausssler et al.*, 2007).

Im Jahr 2003 wurden etwa 740.000 Patienten wegen einer Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt (*Häussler et al.*, 2006). Seitdem hat sich die Zahl der Verordnungen bereits wieder fast verdoppelt, so dass in Deutschland bereits von einer siebenstelligen Zahl von Patienten mit Bisphosphonattherapie in der Osteoporosedosierung ausgegangen werden kann (*Schwabe und Ziegler*, 2004, *Schwabe und Ziegler*, 2005, *Schwabe und Ziegler*, 2006, *Schwabe und Ziegler*, 2008). Demgegenüber erhalten nach einer Hochrechnung für das Jahr 2006 etwa 86.000 Patienten intravenöse Bisphosphonate im Rahmen der Tumorthherapie in Deutschland (*Hoffmann et al.*, 2008). Das Verhältnis der Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie zu denen mit intravenöser Bisphosphonattherapie liegt also bei zirka 10:1. Demgegenüber liegt das Verhältnis der Kiefernekrose-Fälle mit vorausgegangener oraler Bisphosphonattherapie zu denen mit intravenöser Bisphosphonattherapie bei etwa 1:10.

In der vorliegenden Studie hatten 6,1 % der Patienten orale Bisphosphonate erhalten. Unter diesen sechs Patienten waren vier mit postmenopausaler Osteoporose und zwei mit einer kortikoidinduzierten Osteoporose. Eine weitere Patientin mit einer kortikoidinduzierten Osteoporose erhielt Zoledronat intravenös. Alendronat war mit 5,1 % das häufigste oral applizierte Bisphosphonat, gefolgt von Risedronat mit 1,0 %. Orales Ibandronat und Tiludronat kamen nicht vor. Für orales Ibandronat wurden bisher nur drei BONJ-Fälle in der Literatur beschrieben (*Abu-Id et al., 2008, Morris, 2005, Schirmer et al., 2005*). Der Anteil von Risedronat an den Bisphosphonaten, die mit Kiefernekrosen assoziiert waren, betrug ebenfalls nur 0,5 %. In einer Untersuchung von 30 konsekutiven BONJ-Fällen, die durch orale Bisphosphonate ausgelöst wurden, war das Verhältnis von Alendronat zu Risedronat 9:1 (*Marx et al., 2007*). Ein entscheidender Unterschied der Kiefernekrosen, die unter oralen Bisphosphonaten auftreten, besteht in der Tatsache, dass die Induktionszeit wesentlich länger als bei den intravenösen Bisphosphonaten ist und mindestens drei Jahre beträgt. In der vorliegenden Studie betrug die mediane Induktionszeit für orale Bisphosphonate 60 Monate. In einer aktuellen epidemiologischen Studie betrug die Prävalenz von Kiefernekrosen unter oralen Bisphosphonaten nach zwei und drei Therapiejahren 0,05 % und nach vier und mehr Therapiejahren 0,4 %, was das erhöhte Risiko einer langdauernden Bisphosphonatmedikation unterstreicht (*Lo et al., 2010*)

Kiefernekrosen unter oralen Bisphosphonaten treten also wesentlich seltener und auch später auf als unter intravenösen Bisphosphonaten. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer BONJ unter oralen Bisphosphonaten gelten bislang Diabetes mellitus, Kortikoidtherapie und die Rheumatoide Arthritis (*Malden und Pai, 2007, Marx et al., 2007*).

4.3.3 Lokale Risikofaktoren und Auslöser der BONJ

Die ersten Publikationen aus den Jahren 2003 und 2004 wiesen einen hohen Anteil von Nekrosen auf, die im Anschluss an Zahnextraktionen aufgetreten waren (Tabelle 7). So waren in den Fallserien von *Marx* und *Ruggiero* 78 % bzw. 86 % der Fälle nach Zahnextraktionen oder dentoalveolär-chirurgischen Eingriffen aufgetreten (*Marx, 2003, Ruggiero et al., 2004*). In späteren Publikationen (2005-2007) war dieser Anteil geringer, teilweise lag er unter 50 % (*Badros et al., 2006, Clarke et al.,*

2007, *Farrugia et al.*, 2006, *Marx et al.*, 2005, *Pozzi et al.*, 2007). In der vorliegenden Studie waren 60,2 % der Nekrosen nach Zahnextraktionen aufgetreten.

Die Eingriffe lagen oft mehrere Monate vor der Erstdiagnose der BONJ. Die spontanen Kiefernekrosen waren bei 12 Patienten im bezahnten und bei 27 Patienten im unbezahnten Kieferabschnitt aufgetreten. Ähnliche Verteilungen fanden sich auch in anderen Publikationen (*Badros et al.*, 2006, *Marx et al.*, 2005, *Pires et al.*, 2005, *Pozzi et al.*, 2007). In einer Untersuchung von 119 BONJ-Patienten wurden noch andere mögliche lokale Auslöser der Kiefernekrosen ermittelt. Hierzu gehörten Wurzelspitzenresektionen, fortgeschrittene Parodontitiden, Implantationen und invasive Parodontitis-Therapien (*Marx et al.*, 2005).

Ob Zahnextraktionen oder andere dentoalveolär-chirurgische Eingriffe als direkte Auslöser der BONJ verstanden werden können, ist bislang nicht bewiesen, da alle bisherigen Studien retrospektiv angelegt waren. Es ist also nicht klar, ob im Einzelfall eine bereits manifeste Kiefernekrose der Grund für eine Zahnlockerung war, die die Zahnextraktion erforderlich machte oder ob die Zahnextraktion die Kiefernekrose verursacht hat. Der sinkenden relative Anteil der Patienten mit vorausgegangener Zahnextraktion vor der Entstehung der Kiefernekrose in den Publikationen ab dem Jahr 2005 könnte einer erhöhten Aufmerksamkeit der beteiligten Therapeuten geschuldet sein. Gegen die Annahme, dass lokale Auslöser für die Entstehung der Kiefernekrosen notwendige Voraussetzungen sind, spricht die große Zahl von Fällen, bei denen die BONJ spontan (auch im unbezahnten, nicht Prothesen tragenden Kieferabschnitten) aufgetreten war. Eine einheitliche Vorstellung über die Pathogenese der BONJ gibt es bisher nicht, im folgenden Kapitel werden die verschiedenen Hypothesen diskutiert.

4.3.4 Pathogenese: Hypothesen zur Entstehung der BONJ

Suppression des Knochenumbaus

Über ihren direkten Einfluss auf die Osteoklasten können Bisphosphonate den Knochenumbau stark supprimieren (*Rodan und Fleisch*, 1996). Dieser Effekt wird therapeutisch bei der Behandlung der Osteoporose (*Chavassieux et al.*, 1997) und der tumorinduzierten Hyperkalzämie genutzt (*Body*, 2004). Bereits in der Osteoporosedosierung wird der Knochenumbau durch Bisphosphonate stark herabgesetzt, was auf der Gewebsebene sowohl tierexperimentell (*Allen et al.*, 2006, *Balena et al.*, 1993, *Smith et al.*, 2003) als auch am Menschen nachgewiesen

werden konnte (*Black et al., 2007, Eriksen et al., 2002*). Auch eine systemische Reduktion der Knochenumbaurate durch Bisphosphonate wurde sowohl in der Tumor- als auch in der Osteoporosedosierung gemessen (*Berenson et al., 2001, Chesnut et al., 1995*). Außerdem wurden histologisch Mikrofrakturen (microcracks) bei Hunden nachgewiesen, die über mehrere Jahre mit Etidronat oder Alendronat behandelt wurden (*Komatsubara et al., 2004, Mashiba et al., 2001b*). Diese Mikrofrakturen wurden auch in Biopsien von Patienten mit Bisphosphonattherapie nachgewiesen, schienen aber keinen Einfluss auf die Stabilität des Knochens zu haben (*Chapurlat et al., 2007, Chapurlat und Delmas, 2009, Forwood et al., 1995*). Demgegenüber stehen klinische Beobachtungen, bei denen es aufgrund einer extremen Suppression des Knochenumbaus zu schwerwiegenden Folgen für die Patienten gekommen war. So wurden Spontanfrakturen der Femura (häufig subtrochantäre, teilweise bilaterale Femurfrakturen) und gestörte Frakturheilungen bei Patienten beschrieben, die über Jahre Bisphosphonate im Rahmen der Osteoporosetherapie erhalten hatten (*Grasko et al., 2009, Odvina et al., 2005*). Eine Fallserie beschreibt 13 Frauen unter Alendronat- und Risedronattherapie, die Spontanfrakturen des Femurschaftes erlitten hatten (*Odvina et al., 2005*). In einer anderen Publikation über elf Patienten mit Plasmozytom und BONJ wurden vier Patienten mit Frakturen der langen Röhrenknochen beschrieben (*Badros et al., 2006*).

Einen weiteren Hinweis auf einen gestörten Knochenumbau liefert eine Untersuchung an Kaninchen, die Pamidronat in unterschiedlicher Dosierung erhalten hatten, nachdem ein definierter Kalottendefekt angebracht worden war. Die histologische Untersuchung zeigte dosisabhängig eine deutlich reduzierte knöcherne Konsolidierung gegenüber der Placebo-Gruppe (*Choi et al., 2007*). Bislang war man davon ausgegangen, dass Bisphosphonate die Frakturheilung nicht beeinträchtigen (*Rodan et al., 2004*).

Ob ein direkter Zusammenhang zwischen der allgemeinen Reduktion der Knochenumbaurate und der lokal auf die Kiefer begrenzten Osteonekrosen unter Bisphosphonattherapie besteht, wird allerdings noch kontrovers diskutiert. *Marx* fand bei 30 Patienten mit BONJ unter oraler Bisphosphonattherapie deutlich reduzierte Werte für den Knochenumbaumarker C-terminales Telopeptid (CTX) im Serum der betroffenen Patienten, die sich nach Bisphosphonatabstinenz nach wenigen Monaten normalisierten (*Marx et al., 2007*). Im Gegensatz dazu konnte ein anderes

Autorenteam keinen Unterschied der Serum-CTX-Spiegel von BONJ-Patienten und gesunden Patienten feststellen (*Bagan et al.*, 2008).

Besonderheiten des Kieferknochens

Die Knochenumbaurate ist je nach Zusammensetzung und Belastung des Knochens in den verschiedenen Skelettabschnitten unterschiedlich. An ovariectomierten Affen war die Knochenumbaurate am trabekulären vertebrealen Knochen doppelt so hoch wie am trabekulären Knochen von Radius und Beckenkamm (*Smith et al.*, 2003). Interessanterweise betrug die Reduktion des Knochenumbaus am Wirbel 75 %, hingegen am Radius und Beckenkamm nur 20 %. Die Unterschiede in der Knochenumbaurate betreffen auch den kortikalen Knochen und insbesondere den Kieferknochen. So konnte nachgewiesen werden, dass die kortikale Knochenumbaurate des Kieferknochens 10- bis 20-mal höher ist als die des kortikalen Beckenkammknochens (*Garetto et al.*, 1995, *Han et al.*, 1997). An Hunden konnte außerdem gezeigt werden, dass der jährliche Knochenumsatz durch hohe Dosen von Etidronat in der Kortikalis der Rippe von 15 % auf 5 % und in der Kortikalis des Unterkiefers von 40 % auf 5 % reduziert wird (*Mashiba et al.*, 2001a).

Der Alveolarfortsatz des Kiefers nimmt demnach eine außerordentliche Position innerhalb des Skelettsystems bezüglich der Umbaurate und der möglichen Suppression des Knochenumbaus durch Bisphosphonate ein. Die lokale Knochenumbaurate am Alveolarfortsatz könnte entsprechend noch größer sein bei Vorliegen von Entzündungen, Infektionen oder Traumata (z.B. nach Zahnextraktionen). Die besonders ausgeprägte Reduktion des Knochenumbaus am Kieferknochen und die damit verbundenen Mikroschäden (microcracks) könnten die ausschließliche Manifestation der Osteonekrosen am Kiefer erklären. In einer aktuellen elektronenmikroskopischen Untersuchung an Knochenproben von 35 Patienten mit BONJ wurden bei 54 % der Proben Mikrofrakturen gefunden. In der Vergleichsgruppe (Osteoporosepatienten mit Bisphosphonattherapie ohne BONJ) lag dieser Anteil mit 17 % signifikant darunter (*Hoefert et al.*, 2010). Bei den Proben von Patienten mit Osteoradionekrose und chronischer Osteomyelitis wurden in dieser Studie überhaupt keine Mikroschäden nachgewiesen. Die Autoren schreiben daher den Veränderungen in der Mikroarchitektur des Knochens eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der BONJ zu. Diese Annahme wird durch tierexperimentelle Untersuchungen gestützt. So konnte bei Hunden, die über ein bis drei Jahre

Alendronat in der Osteoporosedosierung erhalten hatten, Matrix-Nekrosen histologisch nachgewiesen werden, die ausschließlich im Alveolarfortsatz der untersuchten Unterkiefer zu finden waren (*Allen und Burr, 2008*). Die Suppression des Knochenumbaus im Alveolarknochen betrug hier 75 %. In einer Pilotstudie mit Zoledronat in der Tumordosis fanden dieselben Autoren nach drei Monaten histologisch zusätzlich avitale Osteozyten, was sie als nächsten Schritt zur Entstehung der Osteonekrose interpretierten (*Allen, 2009*).

Bisphosphonatinduzierte Osteopetrose

Die Reduktion des Knochenumbaus durch die gestörte Interaktion zwischen Osteoklasten und Osteoblasten im Kieferknochen könnte nach Meinung anderer Autoren zu einer Verdichtung der Knochenmatrix bis hin zur Entwicklung einer Osteopetrose führen, die als Ausgangspunkt für Entstehung der Osteonekrose verstanden wird (*Hellstein und Marek, 2004, Marx et al., 2005*). Das Auftreten einer Bisphosphonatinduzierten Osteopetrose am wachsenden Skelett von Kindern wurde bereits in Einzelfällen beschrieben (*Marini, 2003, Whyte et al., 2003*). Für die These der Osteopetrose als Vorstufe der Osteonekrose sprechen auch die klinischen Beobachtungen an Patienten mit der erblichen Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit, Mb. Albers-Schönberg), bei denen häufig freiliegender Kieferknochen und Kieferosteomyelitiden gefunden werden, welche vom klinischen Verlauf der BONJ gleichen (*Lam et al., 2007*). Die erbliche Osteopetrose liegt in acht verschiedenen Varianten vor, bei denen sowohl autosomal rezessive als auch autosomal dominante Gendefekte für Fehlfunktionen, verminderte Anzahl oder das völlige Fehlen der Osteoklasten verantwortlich sind (*Benichou et al., 2000*). Neben Störungen des Wachstums und der Zahneruption finden sich zahlreiche Symptome, die auf die Hypermineralisation und die stark herabgesetzte Umbaufähigkeit des Knochens zurückzuführen sind. So kommt es zur Kompression der Kopfnerven an ihren Schädelaustrittspunkten, zu Hörverlust und Sehstörungen. Durch den Verlust des Knochenmarks kommt es ferner zu einer gestörten Hämatopoese mit resultierender Panzytopenie (*Gorlen et al., 2002*). Bemerkenswerterweise gibt es bei Patienten mit erblicher Osteopetrose Osteonekrosen der Kiefer mit freiliegendem Knochen, die häufig zahlreiche Operationen (Sequestrektomien, Resektionen von Kieferabschnitten) und antibiotische Therapien notwendig machen (*Marx, 2006b*).

Die klinischen und röntgenologischen Befunde aus der vorliegenden Studie sprechen für den Mechanismus der Osteonekroseentstehung über eine pathologische Knochenverdichtung. So fanden sich vor allem bei Patienten im frühen Stadium der BONJ röntgenologisch teils ausgedehnte Sklerosierungen. Andere Studien bestätigen diese Befunde. Typischerweise wurden neben osteolytischen Arealen stets auch Bereiche mit Sklerosierungen sowohl in der Computertomographie als auch in der konventionellen Röntgendiagnostik beschrieben (*Bisdas et al.*, 2008, *Phal et al.*, 2007, *Treister et al.*, 2009). Die häufige Abwesenheit klinischer Entzündungszeichen in der Umgebung der Kiefernekrosen in den klinischen Frühstadien ist als Hinweis zu werten, dass die Osteonekrose primär entsteht und nicht Folge einer vorausgegangenen Osteomyelitis ist.

Einfluss der antiangiogenetische Wirkung

Viele Autoren verweisen auf den nachgewiesenen antiangiogenetischen Effekt der Bisphosphonate als mögliche Ursache bzw. als möglichen Kofaktor in der Pathogenese der BONJ. Tatsächlich konnte in vitro und in vivo ein antiangiogenetischer Effekt von Zoledronat nachgewiesen werden (*Fournier et al.*, 2002, *Wood et al.*, 2002). Histologisch wurde bislang aber im Gegensatz zur Osteoradionekrose keine Verminderung der Vaskularisierung des Kieferknochens gesehen (*Hansen et al.*, 2006c, *Hellstein und Marek*, 2005). Außerdem konnte in früheren Arbeiten gezeigt werden, dass Bisphosphonate die Ausbildung einer normalen Kallusformation nach einer Fraktur erlauben und dabei die Revaskularisierung nicht beeinträchtigen (*Cao et al.*, 2002, *Li et al.*, 1999, *Peter et al.*, 1996).

Rolle der Infektion

Die bakterielle Kolonisierung der Mundhöhle wird als eine Ursache für die ausschließliche orale Manifestation der Osteonekrosen gesehen. Tatsächlich kann histologisch die (Super-)Infektion der betroffenen Knochenareale nachwiesen werden. In mehreren histologische Studien zur BONJ war ein auffälliger und regelmäßiger Befund das Vorhandensein von Actinomyceskolonien in den entnommenen Knochenproben (*Abu-Id*, 2007, *Hansen et al.*, 2006c, *Lugassy et al.*, 2004, *Marx et al.*, 2005, *Merigo et al.*, 2005, *Thakkar et al.*, 2006, *Zarychanski et al.*, 2006). Actinomyceskolonien finden sich aber auch in Proben der infizierten Osteoradionekrose (*Hansen et al.*, 2006b, *Liu et al.*, 1998, *Marx*, 1983). Ebenfalls

anzutreffen sind Actinomyceten bei der chronischen, sklerosierenden Kieferosteomyelitis (Marx et al., 1994) und bei anderen Formen der Kieferosteomyelitis (Baltensperger und Eyrich, 2009). Actinomyces species kommen in der Mundhöhle saprophytär vor und sind auch bei Weichteilinfektionen (zervikomandibuläre Aktinomykose) involviert. Für die Infektion benötigen diese obligat anaeroben Bakterien geeignete Bedingungen (Eintrittspforten, traumatisiertes oder vorgeschädigtes Gewebe), die ihnen andere Keime der Mundhöhle (z.B. Staphylokokken) bereiten. Es handelt sich daher zumeist um eine Mischinfektion (Lerner, 1988).

Es ist leicht vorstellbar, dass der nekrotische Knochen als locus minoris resistentiae von Actinomyceten besiedelt wird. Klinisch zeigt sich die Infektion mit anaeroben Keimen der Mundhöhle durch den typischen fauligen Geruch. Dieser Foetor ex ore war bei den Patienten der vorliegenden Studie hauptsächlich im fortgeschrittenen klinischen Stadium III festzustellen. Auch andere Zeichen der Infektion (Schwellung, Abszedierung, Suppuration) waren in den Stadien II und III deutlich häufiger aufgetreten als im Frühstadium I. In einer mikrobiologischen Untersuchung von Proben aus Kiefernekrosen konnte gezeigt werden, dass bei der BONJ stets eine Mischinfektion mit unterschiedlichsten bakteriellen Spezies der Mundflora vorliegt. An diesen Mischinfektionen waren Fusobakterien, Bacillus spp., Actinomyces spp., Staphylokokken, Streptokokken, Treponemas spp. beteiligt (Sedghizadeh et al., 2008).

Andere potentielle Einflussfaktoren

Für die Pathogenese der BONJ werden außerdem zelluläre Effekte der Bisphosphonate auf das Immunsystem diskutiert. So konnte nachgewiesen werden, dass Zoledronat die Funktionsweise der Makrophagen beeinflusst (Dunford et al., 2001). Außerdem wurden bei BONJ-Patienten mit Plasmozytom reduzierte Werte von Interleukin 17 im Serum beschrieben (Oteri et al., 2008).

Andere Autoren wiesen in vitro eine Beeinträchtigung der Funktion von Fibroblasten und epithelialen Zellen durch Zoledronat nach (Scheper et al., 2009). Durch orale Bisphosphonate hervorgerufene orale und ösophageale Schleimhautulzerationen sind ebenfalls bekannt (Adami und Zamberlan, 1996, Bartl et al., 2006a, Gonzalez-Moles und Bagan-Sebastian, 2000). Andere Autoren konnten auch einen negativen

Effekt von Bisphosphonaten auf die Wundheilung der oralen Mukosa belegen (*Landesberg et al.*, 2008).

Einfluss der Grunderkrankung, der Komorbidität und der Komedikation

Es ist naheliegend, dass Erkrankungen oder Komedikationen, die ihrerseits einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, die Entstehung einer BONJ begünstigen. Tatsächlich wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass sowohl Diabetes mellitus als auch die Medikation mit Steroiden eine Risikoerhöhung für das Auftreten einer BONJ darstellen (*Clarke et al.*, 2007, *Khamaisi et al.*, 2007, *Tosi et al.*, 2006). Bei Patienten mit Osteoporose erhöht auch die Rheumatoide Arthritis das Risiko, an einer BONJ zu erkranken (*Grana et al.*, 2008, *Hess et al.*, 2008). Unter den malignen Grunderkrankungen BONJ dominiert das Plasmozytom, bei dem häufig Dexamethason kurzzeitig hochdosiert oder als Dauermedikation verordnet wird (*Abu-Id et al.*, 2008, *Jones et al.*, 2005, *Ortega et al.*, 2006). In einer retrospektiven Studie an 655 Patienten mit Plasmozytom, die ausschließlich mit Pamidronat behandelt worden waren, konnte ein erhöhtes Osteonekrosrisiko gefunden werden für die Patienten, die eine Cyclophosphamidtherapie, Kortikosteroidtherapie oder eine Erythropoetintherapie erhalten hatten (*Jadu et al.*, 2007). Andere Autoren fanden ein erhöhtes Risiko für Raucher (*Wessel et al.*, 2008, *Yarom et al.*, 2007).

4.4 Prävention der BONJ

4.4.1 Primäre Prävention: Prophylaxe der BONJ

Anpassung der Bisphosphonattherapie

Es konnte in Kapitel 4.3 gezeigt werden, dass sowohl die Dosierung der Bisphosphonate, die Art der Bisphosphonate und die Länge der Bisphosphonattherapie das Risiko, an einer Kiefernekrose zu erkranken, beeinflussen. Eine Möglichkeit der Reduktion der BONJ-Inzidenz könnte unter der Beachtung vergleichbarer therapeutischer Effekte daher einerseits in der Wahl der eingesetzten Bisphosphonate und andererseits in einer Veränderung des Applikationsintervalls liegen. So wurde bereits im Jahr 2006 in einer Stellungnahme US-amerikanischer Hämatologen die Empfehlungen für die Behandlung des Plasmozytoms angepasst (*Lacy et al.*, 2006). Danach wurde empfohlen, nach den ersten zwei Therapiejahren das Applikationsintervall von monatlichen auf

dreimonatliche Infusionen zu reduzieren. Außerdem wurde wegen der höheren Zahl von Nekrosen unter Zoledronat zur Behandlung des Plasmozytoms der Einsatz von Pamidronat empfohlen. In einer retrospektiven Studie an 106 Patienten konnte durch ein verlängertes Applikationsintervall nach dem ersten Therapiejahr eine Reduktion der BONJ-Inzidenz von 9,1 auf 1,6 Personen-Jahre beobachtet werden (*Corso et al.*, 2007). Prospektive Studien, die bei verlängertem Applikationsintervall sowohl eine gleichwertige therapeutische Wirksamkeit der Bisphosphonattherapie als auch die Reduktion des Risikos für BONJ belegen können, stehen aber noch aus.

Für die Anpassung der oralen Bisphosphonattherapie von Osteoporosepatienten fehlen ebenfalls Daten. Allerdings könnte die intravenöse Bisphosphonattherapie vierteljährlich (Ibandronat) bzw. jährlich (Zoledronat) ein geringeres Risiko für Kiefernekrosen beinhalten, was die retrospektive Analyse der Phase-III-Studie für Aclasta® (Zoledronat 5 mg einmal pro Jahr bei postmenopausaler Osteoporose über drei Jahre) und die nur sporadischen Meldungen von Kiefernekrosen unter Ibandronat vermuten lassen (*Grbic et al.*, 2008).

Einigkeit der Autoren besteht darüber, dass mit zunehmender Dauer der Bisphosphonattherapie das Risiko für die Entstehung einer Kiefernekrose steigt. So erhöht sich das Risiko bei intravenösen Bisphosphonaten in der Tumortherapie bereits nach dem ersten Therapiejahr deutlich (*Bamias et al.*, 2005). Bei Osteoporosepatienten beginnt das Risiko erst nach dem dritten Therapiejahr und scheint mit der individuell unterschiedlich ausgeprägten Suppression des Knochenumbaus zu variieren (*Marx et al.*, 2007).

Anpassung der zahnärztlichen Behandlung

Zwischen 40 % und 85 % der Patienten mit BONJ hatten zuvor eine Zahnextraktion oder einen dentoalveolären Eingriff (Tabelle 7). In einer australischen Population war die Häufigkeit der Kiefernekrosen sowohl bei Tumorpatienten als auch bei Osteoporosepatienten mit Bisphosphonattherapie bei zurückliegender Zahnextraktion um das Zehnfache höher (*Mavrokokki et al.*, 2007). Der Stellenwert der chirurgischen Intervention im Rahmen der Pathogenese der BONJ ist dennoch nicht vollständig geklärt (*Allen und Burr*, 2009). Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) empfiehlt daher grundsätzlich konservative dentale Behandlungen chirurgischen Behandlungen vorzuziehen (*Ruggiero et al.*, 2009). Auf dentale Implantate sollte demnach zumindest bei Tumorpatienten mit intravenöser

Bisphosphonattherapie verzichtet werden. Die Indikation zu elektiven oralchirurgischen Maßnahmen sollte aber streng gestellt werden (*Fantasia, 2009*).

Da Bisphosphonate in Regionen mit verstärktem Knochenumbau in erhöhter Konzentration aufgenommen und dort auch besonders stark wirksam werden (s. Kapitel 1.1.1), sollten insbesondere entzündliche Läsionen des Kiefers (z.B. apikale Ostitis, progressive Parodontitis) Anlass zur Sanierung geben.

Noch wichtiger ist die zahnärztliche bzw. kieferchirurgische Sanierung vor Beginn der Bisphosphonattherapie. Die Einführung präventiver Maßnahmen, zu denen die klinische und röntgenologische zahnärztliche Untersuchung sowie die zahnärztliche Therapie vor Beginn einer Bisphosphonattherapie gehörte, konnte in einer Studienpopulation von insgesamt 966 Patienten die BONJ Inzidenz von 3,2 % auf 1,3 % reduzieren (*Ripamonti et al., 2009*). Bei bereits laufender Therapie sollte in Absprache mit den verordnenden Ärzten vor der chirurgischen Therapie (z.B. Zahnextraktion) das Pausieren der Bisphosphonatmedikation erwogen werden. Außerdem sollte bei notwendigen oralchirurgischen Maßnahmen eine antibiotische Prophylaxe erfolgen, da so das Risiko für BONJ reduziert werden kann (*Montefusco et al., 2008*).

4.4.2 Sekundäre Prävention: Früherkennung der BONJ

Die Daten der vorliegenden Studie belegen, dass Kiefernekrosen im Stadium I deutlich früher diagnostiziert werden (Median = 19 Monate) als im Stadium II (27 Monate) und im Stadium III (37 Monate). Die Bedeutung der Früherkennung ergibt sich aus der Tatsache, dass bei fortgeschritteneren Läsionen radikalere chirurgische Maßnahmen notwendig sind und die Heilungsrate geringer ist. Da Kiefernekrosen in frühen Stadien klinisch und röntgenologisch symptomarm verlaufen, sind engmaschige Kontrollen durch geschultes zahnmedizinisches Personal die wichtigste Maßnahme in der sekundären Prävention. Klinische Warnsymptome sind in Tabelle 18 zusammengestellt.

Ob laborchemische Parameter einen Hinweis auf das individuelle Risiko für die Erkrankung an einer Kiefernekrose geben können, wie etwa die Bestimmung des Knochenumbaumarkers CTX (c-terminales Telozeptid), ist noch umstritten (*Bagan et al., 2008, Khosla et al., 2008, Schwartz, 2008*). In einer prospektiven Studie von 222 Patienten mit oraler und intravenöser Bisphosphonattherapie, die Zahnextraktionen erhielten, konnte ein erhöhtes Risiko für Patienten mit reduziertem CTX-

Serumspiegel (< 150 pg/ml) ermittelt werden. Nach Pausieren der Bisphosphonattherapie stieg der Spiegel monatlich um 25 pg/ml (*Kunchur et al., 2009*). Diese Studie bestätigte die Beobachtung von *Marx* und Mitarbeitern, die eine Normalisierung des CTX-Spiegels nach etwa acht Wochen Pause der oralen Bisphosphonattherapie beobachteten und daraus einen prophylaktischen Effekt des „drug holyday“ vor oralchirurgischen Maßnahmen ableiteten (*Marx et al., 2007*). Es scheint daher empfehlenswert, vor einem elektiven oralchirurgischen Eingriff die Bisphosphonatmedikation für etwa acht Wochen zu pausieren und diese erst nach erfolgter knöcherner Heilung wieder fortzusetzen.

Tabelle 18: Klinische Warnsymptome bei Patienten mit Bisphosphonattherapie

Klinisches Symptom	Bewertung	Empfehlung
Os liber*	BONJ manifest, DD#: Metastase	Bildgebende Diagnostik (Panoramaschichtaufnahme, CT, Szintigraphie)
Mukosafistel	BONJ wahrscheinlich	Bildgebende Diagnostik (Panoramaschichtaufnahme, CT, Szintigraphie)
Foetor ex ore	BONJ wahrscheinlich, DD: odontogene Infektionen	Intraorale Exploration, Bildgebende Diagnostik (Panoramaschichtaufnahme, CT, Szintigraphie)
Schmerzen im Kiefer- Gesichtsbereich	BONJ wahrscheinlich, DD: Metastase, odontogene Infektionen, Pulpitis, Cephalgien anderen Ursprungs	Intraorale Exploration, bildgebende Diagnostik,
Lockerung von Zähnen	BONJ wahrscheinlich, DD: chronische Parodontitis	Intraorale Exploration, bildgebende Diagnostik
Vincent-Symptom	BONJ wahrscheinlich, DD: Metastase	Intraorale Exploration, bildgebende Diagnostik

* intraoral freiliegender, nekrotischer Knochen, # DD: Differentialdiagnose

4.4.3 Tertiäre Prävention: Therapie der manifesten Kiefernekrose

Bislang besteht unter den Autoren und Fachleuten noch keine Einigkeit darüber, welches therapeutische Vorgehen beim Vorliegen einer BONJ zu bevorzugen ist. Aus unterschiedlichen Erfahrungen heraus bevorzugen einige Autoren einen möglichst konservativen Therapieansatz und sehen in der chirurgischen Behandlung eher Gefahren für den Patienten als Nutzen (*Infante Cossio et al., 2008, Marx et al., 2005, Migliorati et al., 2005, Ruggiero et al., 2004*). In der aktuellen Stellungnahme

der Amerikanischen Vereinigung der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen wird für die Therapie des Stadiums I und II ein konservatives Regime empfohlen, welches aus lokal antiinfektöser Therapie (Chlorhexidin-Mundspülungen), systemischer Antibiose und analgetischer Medikation besteht (*Ruggiero et al.*, 2009). Allenfalls oberflächliches Debridement wird als invasive Therapie empfohlen, und nur in fortgeschrittenen Fällen (Stadium III) wird ein chirurgisches Vorgehen (Resektionen) befürwortet. Unterstützt werden diese Empfehlungen von einer klinischen Beobachtung von 33 BONJ-Patienten, bei denen es unter ausschließlich konservativer Therapie in 53 % der Fälle zu einer mukosalen Heilung gekommen war und nur in 10 % der Fälle eine Progression aufgetreten war (*Van den Wyngaert et al.*, 2006).

Die Daten aus der vorliegenden Studie widersprechen diesen Befunden. Die insgesamt 11 Patienten, die wegen verschiedener Kontraindikationen nicht operiert werden konnten, zeigten auch nach dem Absetzen der Bisphosphonattherapie keine Heilung. Ferner konnte gezeigt werden, dass gerade die Patienten im Stadium I und II erheblich von einer chirurgischen Therapie profitieren können, da bereits nach der ersten chirurgischer Therapie alle Patienten im Stadium I und 83 % der Patienten im Stadium II geheilt werden konnten. Nur in zwei Fällen (5 %) des Stadiums II konnte auch nach wiederholter chirurgischer Intervention keine vollständige Heilung erzielt werden. Aber selbst Patienten mit ausgedehnten Läsionen im Stadium III profitieren von der chirurgischen Therapie (63 % Heilung nach primärer Operation, 32 % Heilung nach mehreren Operationen). Für das chirurgische Vorgehen spricht auch die niedrige Komplikationsrate. Folgeschwere Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Eine besondere Herausforderung stellt die Therapie der Kiefernekrose dann dar, wenn Kontinuitätsresektionen des Unterkiefers erforderlich werden. Bei neun Patienten der vorliegenden Studie war diese Therapieform notwendig geworden. Die primäre Rekonstruktion erfolgte bei allen Patienten mit einer funktionsstabilen Osteosyntheseplatte. Die sekundäre Unterkieferrekonstruktion erfolgte bei drei dieser Patienten mit einem autologen, kortikospongiösen Knochentransplantat vom anterioren Beckenkamm und war in allen Fällen erfolgreich. Auch *Marx* empfiehlt dieses zweizeitige Vorgehen (*Marx*, 2009). Bei ausgedehnten tegumentalen Defekten führte er die Weichgewebsrekonstruktion mit myokutanen Fernlappen (Pectoralis-Major-Lappen und Trapezius-Lappen) durch.

Zahlreiche andere Autoren befürworten ebenfalls das chirurgische Vorgehen bei der Behandlung der BONJ (*Adornato et al., 2007, Bagan et al., 2007, Kademani et al., 2006, Krimmel et al., 2005, Wutzl et al., 2006*). Eine praktische Schwierigkeit bei der chirurgischen Therapie stellen die klinisch meist unklaren Grenzen der Osteonekrose dar. Dies ist wahrscheinlich der Grund dafür, dass bei etwa 15 % der Patienten der vorliegenden Studie Nachresektionen wegen verbliebener nekrotischer Kieferanteile nach der primären Therapie notwendig wurden. Einige Autoren haben für dieses intraoperative Dilemma einen Lösungsvorschlag unterbreitet. So wird die Markierung des Knochens nach systemischer Gabe von Tetracyclinen empfohlen, um so mittels Fluoreszenz die Diskriminierung von vitalem und avitalem Knochen zu ermöglichen (*Fleisher et al., 2008*). Diese Methode erlaubt ein schonenderes operatives Vorgehen (*Pautke et al., 2009*).

Weitere Therapiemodifikationen der BONJ befinden sich noch im experimentellen Stadium. So wird die Biostimulation mit dem NdYAG-Laser empfohlen und soll eine bessere Heilung nach chirurgischer Therapie ermöglichen (*Vescovi et al., 2007*). Auch der Stellenwert der bei der Therapie der Kieferosteomyelitis und der infizierten Osteoradionekrose erprobten Hyperbaren Sauerstofftherapie ist derzeit noch umstritten (*Freiberger, 2009, Freiberger et al., 2007, Lugassy et al., 2004*).

Bei der Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Therapie sollten individuelle Umstände unbedingt beachtet werden. Dazu zählt nicht zuletzt die möglicherweise begrenzte Lebenserwartung der zumeist durch eine Tumorerkrankung kompromittierten Patienten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der vorliegenden Studie lag ein Jahr nach Diagnose der BONJ bei 76,5 %, nach zwei Jahren bei 49,6 % und nach vier Jahren nur noch bei 38,7 % (Abbildung 25). Bei reduziertem Allgemeinzustand, eingeschränkter Operations- und Narkosefähigkeit oder stark herabgesetzter Lebenserwartung sollte eine symptomatische, antiinfektiöse und analgetische Therapie als alleinige Maßnahme erwogen werden.

Ein wichtiger Punkt der tertiären Prävention ist die Vermeidung von Rezidiven und Zweitläsionen (Abbildung 24). In der vorliegenden Studie betrug das Risiko, eine zweite, von der Erstlokalisierung verschiedene, Kiefernekrose zu entwickeln, innerhalb der ersten zwei Jahre bei 27,6 %. Bei Patienten mit fortgesetzter Bisphosphonattherapie war das Risiko höher (37, %) als bei Patienten, bei denen dauerhaft die Bisphosphonattherapie ausgesetzt wurde (18,8 %). Diese Beobachtung spricht deutlich für die Unterbrechung der Bisphosphonattherapie nach

Manifestation einer Kiefernekrose, da nicht zuletzt auch die Heilungschancen nach Absetzen der Bisphosphonatmedikation erhöht sind (*Marx et al., 2007, Ripamonti et al., 2009, Ruggiero und Mehrotra, 2009*).

5 Zusammenfassung

Bisphosphonate wirken über die Störung der Funktion der Osteoklasten auf die Knochenresorption und reduzieren damit den Knochenumbau. Wegen ihres hohen therapeutischen Nutzens bei insgesamt geringen Nebenwirkungen werden sie in steigender Zahl in der Behandlung von Knochenmetastasen und der Osteoporose eingesetzt. Allerdings stellt die Bisphosphonatinduzierte Osteonekrose der Kiefer seit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 2003 ein zunehmendes medizinisches und zahnmedizinisches Problem dar. Epidemiologische Studien weisen auf eine Inzidenz von 1 % – 10 % bei Tumorpatienten und von 0,1 % bis 0,01 % bei Osteoporosepatienten unter entsprechender Bisphosphonatmedikation.

In der vorliegenden Arbeit wurden die anamnestischen, klinischen und paraklinischen Befunde von 98 Patienten mit dieser Erkrankung erfasst. Die mediane Nachuntersuchungszeit nach erfolgter Therapie betrug 14,5 Monate. Der Großteil der Patienten (92,9 %) erhielten Bisphosphonate wegen einer malignen Erkrankung und 7,1 % wegen einer Osteoporose. 93,9 % wurden mit intravenösen und 6,1 % mit oralen Bisphosphonaten behandelt. Nach klinischen und röntgenologischen Befunden erfolgte eine Stadieneinteilung, wonach 20,4 % der Fälle dem Frühstadium I, 53,1 % dem Stadium II und 26,5 % dem fortgeschrittenem Stadium III zugeordnet wurden. Die mediane Dauer der Bisphosphonatmedikation bei Erstdiagnose Kiefernekrose betrug im Stadium I 19, im Stadium II 27 und im Stadium III 37 Monate. Das klinische Leitsymptom der Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose war der intraoral freiliegende Knochen, der sich bei 84,7 % der Patienten fand, im Frühstadium I aber nur bei 70 % der Patienten nachweisbar war. Nur 39,8 % der Patienten gaben Schmerzen an, wobei diese Zahl im Stadium I nur bei 20 % (32,7 % im Stadium II, 69,2 % im Stadium III) liegt. Unterschiede in der Häufigkeit fanden sich auch bei klinischen Infektionszeichen. So waren Schwellung und Abszess insgesamt in 24,5 % der Fälle vorhanden, selten jedoch im Stadium I (10,0 %) und häufiger im Stadium III (38,5 %). Die relative Seltenheit klinischer Symptome in den Frühstadien sowie die unspezifische röntgenologische Symptomatik erschweren die Früherkennung. Anhand der vorliegenden Daten konnte nachgewiesen werden, dass die chirurgische Therapie im frühen Stadium weniger radikal erfolgen musste und häufiger erfolgreich war. Von den Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als sechs Monaten nach chirurgischer Therapie konnten 95,1 % geheilt

werden. Daraus leitet sich die Bedeutung der sekundären Prävention im Sinne der frühen Diagnostik der Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose ab, die durch engmaschige zahnmedizinische Kontrollen der Patienten während der Bisphosphonattherapie durch Zahnmediziner erfolgen sollte. Außerdem kann die primäre Prävention durch die Implementierung prophylaktischer Sanierungen vor Beginn der Bisphosphonattherapie verbessert werden, was erste Studien belegen können. Die interdisziplinäre Betreuung der Patienten unter Dauermedikation mit Bisphosphonaten bleibt daher das wichtigste Ziel in der Vermeidung der Bisphosphonatinduzierten Kiefernekrosen.

6 Literaturverzeichnis

Abu-Id M. H. (2007): Biphosphonatassoziierte Osteonekrosen der Kiefer: eine klinische und histologische Studie. Med. Diss., Kiel

Abu-Id M. H., Warnke P. H., Gottschalk J., Springer I., Wiltfang J., Acil Y., Russo P. A., Kreuzsch T. (2008): "Bis-phosphy jaws" - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 36 (2): 95-103

Adami S., Zamberlan N. (1996): Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 14 (3): 158-70

Addeo R., Nocera V., Faiola V., Vincenzi B., Ferraro G., Montella L., Guarrasi R., Rossi E., Cennamo G., Tonini G., Capasso E., Santini D., Caraglia M., Del Prete S. (2008): Management of pain in elderly patients receiving infusion of zoledronic acid for bone metastasis: a single-institution report. *Support Care Cancer* 16 (2): 209-14

Adornato M. C., Morcos I., Rozanski J. (2007): The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc* 138 (7): 971-7

Ali S. M., Esteva F. J., Hortobagyi G., Harvey H., Seaman J., Knight R., Costa L., Lipton A. (2001): Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 19 (14): 3434-7

Allen M. R. (2009): Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells Tissues Organs* 189 (1-4): 289-94

Allen M. R., Burr D. B. (2008): Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (5): 987-94

Allen M. R., Burr D. B. (2009): The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (5 Suppl): 61-70

Allen M. R., Iwata K., Phipps R., Burr D. B. (2006): Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. *Bone* 39 (4): 872-9

Alons K., Kuijpers S. C., de Jong E., van Merkesteyn J. P. (2009): Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107 (2): e1-7

Assael L. A. (2009): Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (5 Suppl): 35-43

Badros A., Weikel D., Salama A., Goloubeva O., Schneider A., Rapoport A., Fenton R., Gahres N., Sausville E., Ord R., Meiller T. (2006): Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 24 (6): 945-52

Bagan J., Blade J., Cozar J. M., Constela M., Garcia Sanz R., Gomez Veiga F., Lahuerta J. J., Lluch A., Massuti B., Morote J., San Miguel J. F., Solsona E. (2007): Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12 (4): E336-40

Bagan J. V., Jimenez Y., Gomez D., Sirera R., Poveda R., Scully C. (2008): Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 44 (11): 1088-9

Bagan J. V., Murillo J., Jimenez Y., Poveda R., Milian M. A., Sanchis J. M., Silvestre F. J., Scully C. (2005): Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 34 (2): 120-3

Balena R., Toolan B. C., Shea M., Markatos A., Myers E. R., Lee S. C., Opas E. E., Seedor J. G., Klein H., Frankenfield D., et al. (1993): The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry, and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J Clin Invest* 92 (6): 2577-86

Baltensperger M. M., Eyrich G. K. H. (2009): Osteomyelitis of the Jaws: Definition and Classification. In: Baltensperger MM, Eyrich GKH, (Hrsg.) *Osteomyelitis of the Jaws*. Berlin: Springer, S. 5-53

Bamias A., Kastiris E., Bamia C., Mouloupoulos L. A., Melakopoulos I., Bozas G., Koutsoukou V., Gika D., Anagnostopoulos A., Papadimitriou C., Terpos E., Dimopoulos M. A. (2005): Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23 (34): 8580-7

Bartl R., von Treschkow E., Bartl C. (2006a): Nebenwirkungen. In: Bartl R, von Treschkow E, Bartl C, (Hrsg.) *Bisphosphonat-Manual*. 1 Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, S. 76-89

Bartl R., von Treschkow E., Bartl C. (2006b): Pharmakokinetik. In: Bartl R, von Treschkow E, Bartl C, (Hrsg.) *Bisphosphonat-Manual*. 1 Aufl. Berlin Heidelberg: Springer, S. 47-58

Benichou O. D., Benichou B., Copin H., De Vernejoul M. C., Van Hul W. (2000): Further evidence for genetic heterogeneity within type II autosomal dominant osteopetrosis. *J Bone Miner Res* 15 (10): 1900-4

Berenson J. R., Lichtenstein A., Porter L., Dimopoulos M. A., Bordoni R., George S., Lipton A., Keller A., Ballester O., Kovacs M., Blacklock H., Bell R., Simeone J. F., Reitsma D. J., Heffernan M., Seaman J., Knight R. D. (1998): Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 16 (2): 593-602

Berenson J. R., Lichtenstein A., Porter L., Dimopoulos M. A., Bordoni R., George S., Lipton A., Keller A., Ballester O., Kovacs M. J., Blacklock H. A., Bell R., Simeone J., Reitsma D. J., Heffernan M., Seaman J., Knight R. D. (1996): Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 334 (8): 488-93

Berenson J. R., Vescio R. A., Rosen L. S., VonTeichert J. M., Woo M., Swift R., Savage A., Givant E., Hupkes M., Harvey H., Lipton A. (2001): A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clin Cancer Res* 7 (3): 478-85

Bisdas S., Chambron Pinho N., Smolarz A., Sader R., Vogl T. J., Mack M. G. (2008): Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 63 (1): 71-7

Black D. M., Cummings S. R., Karpf D. B., Cauley J. A., Thompson D. E., Nevitt M. C., Bauer D. C., Genant H. K., Haskell W. L., Marcus R., Ott S. M., Torner J. C., Quandt S. A., Reiss T. F., Ensrud K. E. (1996): Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348 (9041): 1535-41

Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., Reid I. R., Boonen S., Cauley J. A., Cosman F., Lakatos P., Leung P. C., Man Z., Mautalen C., Mesenbrink P., Hu H., Caminis J., Tong K., Rosario-Jansen T., Krasnow J., Hue T. F., Sellmeyer D., Eriksen E. F., Cummings S. R. (2007): Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356 (18): 1809-22

Blum I. R. (2002): Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31 (3): 309-17

Body J. J. (2004): Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 24 (1): 48-54

Body J. J., Diel I. J., Lichinitser M. R., Kreuser E. D., Dornoff W., Gorbunova V. A., Budde M., Bergstrom B. (2003): Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14 (9): 1399-405

Body J. J., Diel I. J., Lichinitzer M., Lazarev A., Pecherstorfer M., Bell R., Tripathy D., Bergstrom B. (2004): Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90 (6): 1133-7

Boonyapakorn T., Schirmer I., Reichart P. A., Sturm I., Massenkeil G. (2008): Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 44 (9): 857-69

Boyce B. F., Smith L., Fogelman I., Johnston E., Ralston S., Boyle I. T. (1984): Focal osteomalacia due to low-dose diphosphonate therapy in Paget's disease. *Lancet* 1 (8381): 821-4

Brown M. L., O'Connor M. K., Hung J. C., Hayostek R. J. (1993): Technical aspects of bone scintigraphy. *Radiol Clin North Am* 31 (4): 721-30

Cafro A. M., Barbarano L., Nosari A. M., D'Avanzo G., Nichelatti M., Bibas M., Gaglioti D., Taroni A., Riva F., Morra E., Andriani A. (2008): Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid. *Clin Lymphoma Myeloma* 8 (2): 111-6

Calvo-Villas J. M., Tapia Torres M., Govantes Rodriguez J., Carreter de Granda E., Sicilia Guillen F. (2006): [Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma during and after treatment with zoledronic acid]. *Med Clin (Barc)* 127 (15): 576-9

Cao Y., Mori S., Mashiba T., Westmore M. S., Ma L., Sato M., Akiyama T., Shi L., Komatsubara S., Miyamoto K., Norimatsu H. (2002): Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 17 (12): 2237-46

Caraglia M., Santini D., Marra M., Vincenzi B., Tonini G., Budillon A. (2006): Emerging anti-cancer molecular mechanisms of aminobisphosphonates. *Endocr Relat Cancer* 13 (1): 7-26

Cetiner S., Sucak G. T., Kahraman S. A., Aki S. Z., Kocakahyaoglu B., Gultekin S. E., Cetiner M., Haznedar R. (2009): Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 27 (4): 435-43

Chang J. T., Green L., Beitz J. (2003): Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 349 (17): 1676-9; discussion 1676-9

Chapurlat R. D., Arlot M., Burt-Pichat B., Chavassieux P., Roux J. P., Portero-Muzy N., Delmas P. D. (2007): Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 22 (10): 1502-9

Chapurlat R. D., Delmas P. D. (2009): Bone microdamage: a clinical perspective. *Osteoporos Int* 20 (8): 1299-308

Chapurlat R. D., Meunier P. J. (2000): Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14 (2): 385-98

Chavassieux P. M., Arlot M. E., Reda C., Wei L., Yates A. J., Meunier P. J. (1997): Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 100 (6): 1475-80

Chesnut C. H., 3rd, McClung M. R., Ensrud K. E., Bell N. H., Genant H. K., Harris S. T., Singer F. R., Stock J. L., Yood R. A., Delmas P. D., et al. (1995): Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 99 (2): 144-52

Choi J. Y., Kim H. J., Lee Y. C., Cho B. O., Seong H. S., Cho M., Kim S. G. (2007): Inhibition of bone healing by pamidronate in calvarial bony defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103 (3): 321-8

Civitelli R., Napoli N., Armamento-Villareal R. (2007): Use of intravenous bisphosphonates in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 5 (1): 8-13

Clarke B. M., Boyette J., Vural E., Suen J. Y., Anaissie E. J., Stack B. C., Jr. (2007): Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136 (3): 396-400

Coleman R. E. (1997): Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80 (8 Suppl): 1588-94

Compeyrot-Lacassagne S., Rosenberg A. M., Babyn P., Laxer R. M. (2007): Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol* 34 (7): 1585-9

Corso A., Varettoni M., Zappasodi P., Klersy C., Mangiacavalli S., Pica G., Lazzarino M. (2007): A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 21 (7): 1545-8

Cummings S. R., Black D. M., Thompson D. E., Applegate W. B., Barrett-Connor E., Musliner T. A., Palermo L., Prineas R., Rubin S. M., Scott J. C., Vogt T., Wallace R., Yates A. J., LaCroix A. Z. (1998): Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama* 280 (24): 2077-82

Dannemann C., Zwahlen R., Gratz K. (2006): Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly* 136 (31-32): 504-9

Delmas P. D., Meunier P. J. (1997): The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 336 (8): 558-66

Delmas P. D., Recker R. R., Chesnut C. H., 3rd, Skag A., Stakkestad J. A., Emkey R., Gilbride J., Schimmer R. C., Christiansen C. (2004): Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 15 (10): 792-8

Diel I. J., Body J. J., Lichinitser M. R., Kreuser E. D., Dornoff W., Gorbunova V. A., Budde M., Bergstrom B. (2004): Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 40 (11): 1704-12

Diel I. J., Jaschke A., Solomayer E. F., Gollan C., Bastert G., Sohn C., Schuetz F. (2008): Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 19 (12): 2007-11

Diel I. J., Solomayer E. F., Bastert G. (2000): Bisphosphonates and the prevention of metastasis: first evidences from preclinical and clinical studies. *Cancer* 88 (12 Suppl): 3080-8

Diel I. J., Solomayer E. F., Costa S. D., Gollan C., Goerner R., Wallwiener D., Kaufmann M., Bastert G. (1998): Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 339 (6): 357-63

Dimitrakopoulos I., Magopoulos C., Karakasis D. (2006): Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35 (7): 588-93

Dimopoulos M. A., Kastiris E., Anagnostopoulos A., Melakopoulos I., Gika D., Mouloupoulos L. A., Bamia C., Terpos E., Tsionos 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 (7): 968-71

Dunford J. E., Thompson K., Coxon F. P., Luckman S. P., Hahn F. M., Poulter C. D., Ebetino F. H., Rogers M. J. (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 (2): 235-42

Dunstan C. R., Felsenberg D., Seibel M. J. (2007): Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 4 (1): 42-55

Durie B. G., Katz M., Crowley J. (2005): Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353 (1): 99-102; discussion 99-102

Eastell R., Adams J. E., Coleman R. E., Howell A., Hannon R. A., Cuzick J., Mackey J. R., Beckmann M. W., Clack G. (2008): Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 26 (7): 1051-7

Edwards B. J., Gounder M., McKoy J. M., Boyd I., Farrugia M., Migliorati C., Marx R., Ruggiero S., Dimopoulos M., Raisch D. W., Singhal S., Carson K., Obadina E., Trifilio S., West D., Mehta J., Bennett C. L. (2008): Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 9 (12): 1166-72

Eriksen E. F., Melsen F., Sod E., Barton I., Chines A. (2002): Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 31 (5): 620-5

Estilo C. L., Van Poznak C. H., Williams T., Evtimovska E., Tkach L., Halpern J. L., Tunick S. J., Huryn J. M. (2004): Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients treated with bisphosphonates: A retrospective study. *J Clin Oncol* 22 (suppl 14): 747 (abstract)

Fantasia J. E. (2009): Bisphosphonates--what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (5 Suppl): 53-60

Farrugia M. C., Summerlin D. J., Krowiak E., Huntley T., Freeman S., Borrowdale R., Tomich C. (2006): Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. *Laryngoscope* 116 (1): 115-20

Felsenberg D., Hoffmeister B., Amling M., Mundlos, Seibel, Fratzl P. (2006): Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie. *Dtsch Arztebl* 103 (46): A 3078-80

Fitton A., McTavish D. (1991): Pamidronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 41 (2): 289-318

Fleisch H. (1998): Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 19 (1): 80-100

Fleisch H. (2002): Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 4 (1): 30-4

Fleisch H., Russell R. G., Francis M. D. (1969): Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 165 (899): 1262-4

Fleisher K. E., Doty S., Kottal S., Phelan J., Norman R. G., Glickman R. S. (2008): Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (12): 2646-53

Forwood M. R., Burr D. B., Takano Y., Eastman D. F., Smith P. N., Schwardt J. D. (1995): Risedronate treatment does not increase microdamage in the canine femoral neck. *Bone* 16 (6): 643-50

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 (22): 6538-44

Fraunfelder F. W., Fraunfelder F. T. (2004): Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 111 (7): 1275-9

Freiberger J. J. (2009): Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (5 Suppl): 96-106

Freiberger J. J., Padilla-Burgos R., Chhoeu A. H., Kraft K. H., Boneta O., Moon R. E., Piantadosi C. A. (2007): Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 65 (7): 1321-7

Garcia Saenz J. A., Lopez Tarruella S., Garcia Paredes B., Rodriguez Lajusticia L., Villalobos L., Diaz Rubio E. (2007): Osteonecrosis of the jaw as an adverse

bisphosphonate event: three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12 (5): E351-6

Garetto L. P., Chen J., Parr J. A., Roberts W. E. (1995): Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent* 4 (4): 235-43

Glorieux F. H., Bishop N. J., Plotkin H., Chabot G., Lanoue G., Travers R. (1998): Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339 (14): 947-52

Gnant M., Mlineritsch B., Schippinger W., Luschin-Ebengreuth G., Postlberger S., Menzel C., Jakesz R., Seifert M., Hubalek M., Bjelic-Radisic V., Samonigg H., Tausch C., Eidtmann H., Steger G., Kwasny W., Dubsy P., Fridrik M., Fitzal F., Stierer M., Rucklinger E., Greil R., Marth C. (2009): Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360 (7): 679-91

Gonzalez-Moles M. A., Bagan-Sebastian J. V. (2000): Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 29 (10): 514-8

Gorlen R. J., Cohen Jr. M. M., Hennekam R. C. M. (2002): Syndromes affecting bone: Craniotubular bone disorders. In: Gorlen RJ, Cohen Jr. MM, Hennekam RCM, (Hrsg.) *Syndromes of the Head and Neck*. 4 Aufl. New York: Oxford Univ Press, S. 285-286

Grana J., Mahia I. V., Meizoso M. O., Vazquez T. (2008): Multiple osteonecrosis of the jaw, oral bisphosphonate therapy and refractory rheumatoid arthritis (Pathological fracture associated with ONJ and BP use for osteoporosis). *Clin Exp Rheumatol* 26 (2): 384-5

Grasko J. M., Herrmann R. P., Vasikaran S. D. (2009): Recurrent low-energy femoral shaft fractures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (3): 645-9

Grauer A., Abendroth K., Heller M., Kruse H.-P., Minne H. W., Ringe J. D., Sado D., Schulz A., Semler J. (1998): Der Morbus Paget des Knochens: Epidemiologie, Diagnostik und Vorschläge für die Therapie. *Dtsch Arztebl* 95 (34-35): A2021-26

Grbic J. T., Landesberg R., Lin S. Q., Mesenbrink P., Reid I. R., Leung P. C., Casas N., Recknor C. P., Hua Y., Delmas P. D., Eriksen E. F. (2008): Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 139 (1): 32-40

Green J. R. (2003): Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 97 (3 Suppl): 840-7

Green J. R., Muller K., Jaeggi K. A. (1994): Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 9 (5): 745-51

- Groetz K. A., Al-Nawas B. (2006): Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 64 (10): 1571-2
- Grötz A., Al-Nawas B., Kutzner J., Brahm R., Kuffner H.-D., Wagner W. (2001): Ätiologie der infizierten Osteoradionekrose des Kiefer-Gesichts-Bereichs. *Dtsch Zahnärztl Z* 56: 43-46
- Guarneri V., Donati S., Nicolini M., Giovannelli S., D'Amico R., Conte P. F. (2005): Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 Years. *Oncologist* 10 (10): 842-8
- Gucalp R., Ritch P., Wiernik P. H., Sarma P. R., Keller A., Richman S. P., Tauer K., Neidhart J., Mallette L. E., Siegel R., et al. (1992): Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 10 (1): 134-42
- Guisse T. A. (2006): Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist* 11 (10): 1121-31
- Han Z. H., Palnitkar S., Rao D. S., Nelson D., Parfitt A. M. (1997): Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss. *J Bone Miner Res* 12 (4): 498-508
- Hansen T., Kirkpatrick C. J., Walter C., Kunkel M. (2006a): Increased numbers of osteoclasts expressing cysteine proteinase cathepsin K in patients with infected osteoradionecrosis and bisphosphonate-associated osteonecrosis--a paradoxical observation? *Virchows Arch* 449 (4): 448-54
- Hansen T., Kunkel M., Kirkpatrick C. J., Weber A. (2006b): Actinomyces in infected osteoradionecrosis--underestimated? *Hum Pathol* 37 (1): 61-7
- Hansen T., Kunkel M., Weber A., James Kirkpatrick C. (2006c): Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35 (3): 155-60
- Harinck H. I., Papapoulos S. E., Blanksma H. J., Moolenaar A. J., Vermeij P., Bijvoet O. L. (1987): Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J (Clin Res Ed)* 295 (6609): 1301-5
- Harris S. T., Watts N. B., Genant H. K., McKeever C. D., Hangartner T., Keller M., Chesnut C. H., 3rd, Brown J., Eriksen E. F., Hoesly M. S., Axelrod D. W., Miller P. D. (1999): Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama* 282 (14): 1344-52
- Hausler B., Gothe H., Gol D., Glaeske G., Pientka L., Felsenberg D. (2007): Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18 (1): 77-84

Häussler B., Gothe H., Mangiapane S., Glaeske G., Pientka L., Felsenberg D. (2006): Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland: Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Dtsch Arztebl* 103 (39): A 2452-8

Hellstein J. W., Marek C. L. (2004): Bis-phossy jaw, phossy jaw, and the 21st century: bisphosphonate-associated complications of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 62 (12): 1563-5

Hellstein J. W., Marek C. L. (2005): Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 63 (5): 682-9

Hess L. M., Jeter J. M., Benham-Hutchins M., Alberts D. S. (2008): Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 121 (6): 475-483 e3

Hoefert S., Schmitz I., Tannapfel A., Eufinger H. (2010): Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig* 14 (3): 271-84

Hoff A. O., Toth B. B., Altundag K., Johnson M. M., Warneke C. L., Hu M., Nooka A., Sayegh G., Guarneri V., Desrouleaux K., Cui J., Adamus A., Gagel R. F., Hortobagyi G. N. (2008): Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23 (6): 826-36

Hoffmann F., Jung T. I., Felsenberg D., Glaeske G. (2008): Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17 (9): 896-903

Hom-Lay W., Daniel W., Laurie K. M. (2007): Effect of Long-Term Oral Bisphosphonates on Implant Wound Healing: Literature Review and a Case Report. *J Periodontol* 78 (3): 584-594

Hortobagyi G. N., Theriault R. L., Porter L., Blayney D., Lipton A., Sinoff C., Wheeler H., Simeone J. F., Seaman J., Knight R. D. (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 (24): 1785-91

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 (3): 330-6

Infante Cossio P., Cabezas Macian A., Perez Ceballos J. L., Palomino Nicas J., Gutierrez Perez J. L. (2008): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 13 (1): E52-7

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 (12): 2015-9

Jeffcoat M. K. (2006): Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 21 (3): 349-53

Jones G. R., Lehtinen F. E., Riphagen F. E., von Roemeling R. (2005): Adverse event (AE) reporting of oral clodronate with emphasis on osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 23 (suppl 1): 799

Just A., Adams S., Brinkmeier T., Barsegian V., Lorenzen J., Schilling F., Frosch P. (2008): Successful treatment of primary chronic osteomyelitis in SAPHO syndrome with bisphosphonates. *J Dtsch Dermatol Ges* 6 (8): 657-60

Kademani D., Koka S., Lacy M. Q., Rajkumar S. V. (2006): Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 81 (8): 1100-3

Kakimoto S., Nagakura Y., Tamura S., Watabiki T., Shibasaki K., Tanaka S., Mori M., Sasamata M., Okada M. (2008): Minodronic acid, a third-generation bisphosphonate, antagonizes purinergic P2X(2/3) receptor function and exerts an analgesic effect in pain models. *Eur J Pharmacol* 589 (1-3): 98-101

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 (3): 1172-5

Khosla S., Burr D., Cauley J., Dempster D. W., Ebeling P. R., Felsenberg D., Gagel R. F., Gilsanz V., Guise T., Koka S., McCauley L. K., McGowan J., McKee M. D., Mohla S., Pendrys D. G., Raisz L. G., Ruggiero S. L., Shafer D. M., Shum L., Silverman S. L., Van Poznak C. H., Watts N., Woo S. B., Shane E. (2008): Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (6): 1320-1; author reply 1321-2

Kim H. K., Sanders M., Athavale S., Bian H., Bauss F. (2006): Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head. *Bone* 39 (1): 205-12

King L. E., Grynepas M. D., Tomlinson G., Vieth R. (1997): Pamidronate content and turnover in sternum, vertebral body, and iliac bones of dogs. *Bone* 20 (5): 405-11

Klammt J., Gansicke A., Gansicke W., Kunkel J., Muller U., Pingel G., Scheibner B., Scheibner F., Schubert F. (1985): [Risk of alveolitis after dental extraction]. *Stomatol DDR* 35 (10): 586-93

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 (15): 3314-21

Komatsubara S., Mori S., Mashiba T., Li J., Nonaka K., Kaji Y., Akiyama T., Miyamoto K., Cao Y., Kawanishi J., Norimatsu H. (2004): Suppressed bone turnover by long-term bisphosphonate treatment accumulates microdamage but maintains intrinsic material properties in cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Res* 19 (6): 999-1005

Krimmel M., Ferring I., Hoffmann J., Gülicher D., Reinert S. (2005): Klinischer Verlauf und Strategien in der Behandlung der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose der Kiefer. *Dtsch Zahnärztl Z* 60 (suppl): A93

Kubalek I., Fain O., Paries J., Kettaneh A., Thomas M. (2001): Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases. *Rheumatology (Oxford)* 40 (12): 1394-7

Kunchur R., Need A., Hughes T., Goss A. (2009): Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (6): 1167-73

Lacy M. Q., Dispenzieri A., Gertz M. A., Greipp P. R., Gollbach K. L., Hayman S. R., Kumar S., Lust J. A., Rajkumar S. V., Russell S. J., Witzig T. E., Zeldenrust S. R., Dingli D., Bergsagel P. L., Fonseca R., Reeder C. B., Stewart A. K., Roy V., Dalton R. J., Carr A. B., Kademani D., Keller E. E., Viozzi C. F., Kyle R. A. (2006): Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 81 (8): 1047-53

Lam D. K., Sandor G. K., Holmes H. I., Carmichael R. P., Clokie C. M. (2007): Marble bone disease: a review of osteopetrosis and its oral health implications for dentists. *J Can Dent Assoc* 73 (9): 839-43

Landesberg R., Cozin M., Cremers S., Woo V., Kousteni S., Sinha S., Garrett-Sinha L., Raghavan S. (2008): Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (5): 839-47

Lane N., Armitage G. C., Loomer P., Hsieh S., Majumdar S., Wang H. Y., Jeffcoat M., Munoz T. (2005): Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 76 (7): 1113-22

Lerner P. I. (1988): The lumpy jaw. Cervicofacial actinomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2 (1): 203-20

Leu C.-T., Luegmayer E., Freedman L. P., Rodan G. A., Reszka A. A. (2005): Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 38 (5): 628-36

Li J., Mori S., Kaji Y., Mashiba T., Kawanishi J., Norimatsu H. (1999): Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. *J Bone Miner Res* 14 (6): 969-79

- Lin J. H. (1996): Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18 (2): 75-85
- Liu C. J., Chang K. M., Ou C. T. (1998): Actinomycosis in a patient treated for maxillary osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 56 (2): 251-3
- Lo J. C., O'Ryan F. S., Gordon N. P., Yang J., Hui R. L., Martin D., Hutchinson M., Lathon P. V., Sanchez G., Silver P., Chandra M., McCloskey C. A., Staffa J. A., Willy M., Selby J. V., Go A. S. (2010): Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68 (2): 243-53
- Lugassy G., Shaham R., Nemets A., Ben-Dor D., Nahlieli O. (2004): Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 117 (6): 440-1
- Maconi G., Porro G. B. (1995): Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *Am J Gastroenterol* 90 (10): 1889-90
- Maerevoet M., Martin C., Duck L. (2005): Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353 (1): 99-102; discussion 99-102
- Major P., Lortholary A., Hon J., Abdi E., Mills G., Menssen H. D., Yunus F., Bell R., Body J., Quebe-Fehling E., Seaman J. (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 (2): 558-67
- Malden N. J., Pai A. Y. (2007): Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: three case reports. *Br Dent J* 203 (2): 93-7
- Marini J. C. (2003): Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 349 (5): 423-6
- Markowitz G. S., Fine P. L., Stack J. I., Kunis C. L., Radhakrishnan J., Palecki W., Park J., Nasr S. H., Hoh S., Siegel D. S., D'Agati V. D. (2003): Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 64 (1): 281-9
- Marx R. E. (1983): Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg* 41 (5): 283-8
- Marx R. E. (2003): Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61 (9): 1115-7
- Marx R. E. (2006a): Description and History of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. In: Marx RE, (Hrsg.) *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment: History, Etiology, Prevention and Treatment*. 1 Aufl. Chicago: Quintessence Pub, S. 1-7
- Marx R. E. (2006b): Osteopetrosis: A genetic analogue to Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. In: Marx RE, (Hrsg.) *Oral & Intravenous*

Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment: History, Etiology, Prevention and Treatment. 1 Aufl. Chicago: Quintessence Pub, S. 39-47

Marx R. E. (2009): Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (5 Suppl): 107-19

Marx R. E., Carlson E. R., Smith B. R., Toraya N. (1994): Isolation of *Actinomyces* species and *Eikenella corrodens* from patients with chronic diffuse sclerosing osteomyelitis. *J Oral Maxillofac Surg* 52 (1): 26-33; discussion 33-4

Marx R. E., Cillo J. E., Jr., Ulloa J. J. (2007): Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 65 (12): 2397-410

Marx R. E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. (2005): Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 63 (11): 1567-75

Mashiba T., Turner C. H., Hirano T., Forwood M. R., Jacob D. S., Johnston C. C., Burr D. B. (2001a): Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone* 29 (3): 271-8

Mashiba T., Turner C. H., Hirano T., Forwood M. R., Johnston C. C., Burr D. B. (2001b): Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 28 (5): 524-31

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 (3): 415-23

Mawardi H., Treister N., Richardson P., Anderson K., Munshi N., Faiella R. A., Woo S. B. (2009): Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 67 (3): 593-601

Merigo E., Manfredi M., Meleti M., Corradi D., Vescovi P. (2005): Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 34 (10): 613-7

Mian M., Beghe F., Caprio A., Aloj R., Bertelli A. (1991): Tolerability and safety of clodronate therapy in bone diseases. *Int J Clin Pharmacol Res* 11 (2): 107-14

Migliorati C. A., Schubert M. M., Peterson D. E., Seneda L. M. (2005): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104 (1): 83-93

Migliorati C. A., Siegel M. A., Elting L. S. (2006): Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 7 (6): 508-14

Mönkkönen J. (1988): A one year follow-up study of the distribution of ¹⁴C-clodronate in mice and rats. *Pharmacol Toxicol* 62 (1): 51-3

Montefusco V., Gay F., Spina F., Miceli R., Maniezzo M., Teresa Ambrosini M., Farina L., Piva S., Palumbo A., Boccadoro M., Corradini P. (2008): Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 49 (11): 2156-62

Morris M. (2005): Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: experience with ibandronate. *Eur J Cancer Suppl* 3 (2): 372

Musto P., Petrucci M. T., Bringhen S., Guglielmelli T., Caravita T., Bongarzone V., Andriani A., D'Arena G., Balleari E., Pietrantuono G., Boccadoro M., Palumbo A. (2008): A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer* 113 (7): 1588-95

N.N. (2007): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65 (3): 369-76

Odvina C. V., Zerwekh J. E., Rao D. S., Maalouf N., Gottschalk F. A., Pak C. Y. (2005): Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (3): 1294-301

Ortega C., Faggiuolo R., Vormola R., Montemurro F., Nanni D., Goia F., Aglietta M. (2006): Jaw complications in breast and prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Acta Oncol* 45 (2): 216-7

Ortega C., Montemurro F., Faggiuolo R., Vormola R., Nanni D., Goia F., Gilardino M. O., Aglietta M. (2007): Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 46 (5): 664-8

Oteri G., Allegra A., Bellomo G., Alonci A., Nastro E., Penna G., Catalfamo L., Cicciu D., De Ponte F. S., Musolino C. (2008): Reduced serum levels of Interleukin 17 in patients with osteonecrosis of the jaw and in multiple myeloma subjects after bisphosphonates administration. *Cytokine* 43 (2): 103-4

Otto S., Hafner S., Grotz K. A. (2009): The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (3): 589-92

Paterson A. H., Powles T. J., Kanis J. A., McCloskey E., Hanson J., Ashley S. (1993): Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 11 (1): 59-65

Pautke C., Bauer F., Tischer T., Kreutzer K., Weitz J., Kesting M., Holzle F., Kolk A., Sturzenbaum S. R., Wolff K. D. (2009): Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (3): 471-6

Peter C. P., Cook W. O., Nunamaker D. M., Provost M. T., Seedor J. G., Rodan G. A. (1996): Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 14 (1): 74-9

Pfister T., Atzpodien E., Bauss F. (2003): The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 191 (2-3): 159-67

Phal P. M., Myall R. W., Assael L. A., Weissman J. L. (2007): Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 (6): 1139-45

Pigrau C., Almirante B., Rodriguez D., Larrosa N., Bescos S., Raspall G., Pahissa A. (2009): Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28 (4): 317-23

Pires F. R., Miranda A., Cardoso E. S., Cardoso A. S., Fregnani E. R., Pereira C. M., Correa M. E., Almeida J. P., Alves Fde A., Lopes M. A., de Almeida O. P. (2005): Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. *Oral Dis* 11 (6): 365-9

Powles T., Paterson S., Kanis J. A., McCloskey E., Ashley S., Tidy A., Rosenqvist K., Smith I., Ottestad L., Legault S., Pajunen M., Nevantaus A., Mannisto E., Suovuori A., Atula S., Nevalainen J., Pylkkanen L. (2002): Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 20 (15): 3219-24

Pozzi S., Marcheselli R., Sacchi S., Baldini L., Angrilli F., Pennese E., Quarta G., Stelitano C., Caparotti G., Luminari S., Musto P., Natale D., Broglia C., Cuoghi A., Dini D., Di Tonno P., Leonardi G., Pianezze G., Pitini V., Polimeno G., Ponchio L., Masini L., Musso M., Spriano M., Pollastri G. (2007): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma* 48 (1): 56-64

Reginster J., Minne H. W., Sorensen O. H., Hooper M., Roux C., Brandi M. L., Lund B., Ethgen D., Pack S., Roumagnac I., Eastell R. (2000): Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 11 (1): 83-91

Reid I. R. (2003): Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol* 15 (4): 458-63

Reinholz G. G., Getz B., Pederson L., Sanders E. S., Subramaniam M., Ingle J. N., Spelsberg T. C. (2000): Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 60 (21): 6001-7

Ripamonti C. I., Maniezzo M., Campa T., Fagnoni E., Brunelli C., Saibene G., Bareggi C., Ascani L., Cislighi E. (2009): Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour

patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 20 (1): 137-45

Rocha M. L., Malacara J. M., Sanchez-Marin F. J., Vazquez de la Torre C. J., Fajardo M. E. (2004): Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 75 (12): 1579-85

Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R. (2004): Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 20 (8): 1291-300

Rodan G. A., Fleisch H. A. (1996): Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 97 (12): 2692-6

Rogers M. J., Gordon S., Benford H. L., Coxon F. P., Luckman S. P., Mönkkönen J., Frith J. C. (2000): Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88 (12 Suppl): 2961-78

Rosen L. S., Gordon D., Kaminski M., Howell A., Belch A., Mackey J., Apffelstaedt J., Hussein M. A., Coleman R. E., Reitsma D. J., Chen B. L., Seaman J. J. (2003): Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98 (8): 1735-44

Rosen L. S., Gordon D., Tchekmedyian N. S., Yanagihara R., Hirsh V., Krzakowski M., Pawlicki M., De Souza P., Zheng M., Urbanowitz G., Reitsma D., Seaman J. (2004): Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100 (12): 2613-21

Ruggiero S. L., Dodson T. B., Assael L. A., Landesberg R., Marx R. E., Mehrotra B. (2009): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (5 Suppl): 2-12

Ruggiero S. L., 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 (4): 433-41

Ruggiero S. L., Mehrotra B. (2009): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med* 60: 85-96

Ruggiero S. L., Mehrotra B., Rosenberg T. J., Engroff S. L. (2004): Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62 (5): 527-34

Russell R. G., Fleisch H. (1970): Pyrophosphate, phosphonates and pyrophosphatases in the regulation of calcification and calcium homeostasis. *Proc R Soc Med* 63 (9): 876

Saad F., Gleason D. M., Murray R., Tchekmedyian S., Venner P., Lacombe L., Chin J. L., Vinholes J. J., Goas J. A., Chen B. (2002): A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94 (19): 1458-68

Saarto T., Blomqvist C., Virkkunen P., Elomaa I. (2001): Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 19 (1): 10-7

Sanna G., Preda L., Bruschini R., Rocca M. C., Ferretti S., Adamoli L., Verri E., Franceschelli L., Goldhirsch A., Nole F. (2006): Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 17 (10): 1512-6

Santini D., Vespasiani Gentilucci U., Vincenzi B., Picardi A., Vasaturo F., La Cesa A., Onori N., Scarpa S., Tonini G. (2003): The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol* 14 (10): 1468-76

Sato M., Grasser W., Endo N., Akins R., Simmons H., Thompson D. D., Golub E., Rodan G. A. (1991): Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 88 (6): 2095-105

Scheper M. A., Badros A., Chaisuparat R., Cullen K. J., Meiller T. F. (2009): Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 144 (5): 667-76

Schirmer I., Peters H., Reichart P. A., Durkop H. (2005): [Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 9 (4): 239-245

Schwabe U., Ziegler R. (2004): Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D, (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2004*. Berlin Heidelberg: Springer, S. 697-710

Schwabe U., Ziegler R. (2005): Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D, (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2005*. Berlin Heidelberg: Springer, S. 755-756

Schwabe U., Ziegler R. (2006): Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D, (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2006*. Berlin Heidelberg: Springer, S. 745-763

Schwabe U., Ziegler R. (2008): Mineralstoffpräparate und Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D, (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2008*. Berlin Heidelberg: Springer, S. 745-757

Schwartz H. C. (2008): Serum CTX testing. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (6): 1319-20; author reply 1320

Sedghizadeh P. P., Kumar S. K., Gorur A., Schaudinn C., Shuler C. F., Costerton J. W. (2008): Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (4): 767-75

Sedghizadeh P. P., Stanley K., Caligiuri M., Hofkes S., Lowry B., Shuler C. F. (2009): Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 140 (1): 61-6

Shahinian V. B., Kuo Y. F., Freeman J. L., Goodwin J. S. (2005): Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 352 (2): 154-64

Siris E. S. (1993): Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 341 (8842): 436-7

Smith M. R., McGovern F. J., Zietman A. L., Fallon M. A., Hayden D. L., Schoenfeld D. A., Kantoff P. W., Finkelstein J. S. (2001): Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345 (13): 948-55

Smith S. Y., Recker R. R., Hannan M., Muller R., Bauss F. (2003): Intermittent intravenous administration of the bisphosphonate ibandronate prevents bone loss and maintains bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone* 32 (1): 45-55

Soubrier M., Dubost J. J., Ristori J. M., Sauvezie B., Bussiere J. L. (2001): Pamidronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92 (6): 637-40

Sugata T., Fujita Y., Myoken Y., Kiriama T. (2003): Successful management of severe facial pain in patients with diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible using disodium clodronate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32 (5): 574-5

Thakkar S. G., Isada C., Smith J., Karam M. A., Reed J., Tomford J. W., Englund K., Richmond M., Licata A., Hatch C., Hussein M. A. (2006): Jaw complications associated with bisphosphonate use in patients with plasma cell dyscrasias. *Med Oncol* 23 (1): 51-6

Torres-Lagares D., Serrera-Figallo M. A., Romero-Ruiz M. M., Infante-Cossio P., Garcia-Calderon M., Gutierrez-Perez J. L. (2005): Update on dry socket: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 10 (1): 81-5; 77-81

Tosi P., Zamagni E., Cangini D., Tacchetti P., Di Raimondo F., Catalano L., D'Arco A., Ronconi S., Cellini C., Offidani M., Perrone G., Ceccolini M., Brioli A., Tura S., Baccarani M., Cavo M. (2006): Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood* 108 (12): 3951-2

Treister N., Sheehy N., Bae E. H., Friedland B., Lerman M., Woo S. (2009): Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 15 (1): 88-92

Van den Wyngaert T., Huizing M. T., Vermorcken J. B. (2006): Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Ann Oncol* 17 (8): 1197-204

Vescovi P., Merigo E., Meleti M., Fornaini C., Nammour S., Manfredi M. (2007): Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the

jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 45 (8): 628-32

Vincent B. (1896): Sur un signe precoce de certaines osteites du maxillaire inferieur de terminant par necrose. *Rev Trimestr Suisse d'Odontol* 6: 148

Virtanen S. S., Vaananen H. K., Harkonen P. L., Lakkakorpi P. T. (2002): Alendronate inhibits invasion of PC-3 prostate cancer cells by affecting the mevalonate pathway. *Cancer Res* 62 (9): 2708-14

Walter C., Al-Nawas B., du Bois A., Buch L., Harter P., Grotz K. A. (2009): Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 115 (8): 1631-7

Walter C., Al-Nawas B., Grotz K. A., Thomas C., Thuroff J. W., 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 (5): 1066-72

Walter C., Grotz K. A., Kunkel M., Al-Nawas B. (2007): Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 15 (2): 197-202

Wang E. P., Kaban L. B., Strewler G. J., Raje N., Troulis M. J. (2007a): Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 65 (7): 1328-31

Wang H. L., Weber D., McCauley L. K. (2007b): Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol* 78 (3): 584-94

Wessel J. H., Dodson T. B., Zavras A. I. (2008): Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (4): 625-31

Whyte M. P., Wenkert D., Clements K. L., McAlister W. H., Mumm S. (2003): Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 349 (5): 457-63

Wilkinson G. S., Kuo Y. F., Freeman J. L., Goodwin J. S. (2007): Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 99 (13): 1016-24

Wilkinson J. M., Stockley I., Peel N. F., Hamer A. J., Elson R. A., Barrington N. A., Eastell R. (2001): Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 16 (3): 556-64

Woo S. B., Hellstein J. W., Kalmar J. R. (2006): Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 144 (10): 753-61

Wood J., Bonjean K., Ruetz S., Bellahcene A., Devy L., Foidart J. M., Castronovo V., Green J. R. (2002): Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302 (3): 1055-61

Wutzl A., Eisenmenger G., Hoffmann M., Czerny C., Moser D., Pietschmann P., Ewers R., Baumann A. (2006): Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr* 118 (15-16): 473-478

Yamazaki Y., Satoh C., Ishikawa M., Notani K., Nomura K., Kitagawa Y. (2007): Remarkable response of juvenile diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible to pamidronate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104 (1): 67-71

Yarom N., Yahalom R., Shoshani Y., Hamed W., Regev E., Elad S. (2007): Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 18 (10): 1363-70

Zarychanski R., Elphee E., Walton P., Johnston J. (2006): Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 81 (1): 73-5

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 (6): 620-3

7 Danksagung

In erster Linie möchte ich meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Kreuzsch, Chefarzt der Abteilung für Mund-, Kiefer – und Gesichtschirurgie der Asklepios Klinik Nord in Hamburg, danken, der mich ausgebildet und mich stets motiviert hat.

Außerdem möchte ich meinen Kollegen und den Zahnmedizinischen Fachangestellten der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie für die Unterstützung in der Behandlung, der Organisation und Durchführung der Nachsorge der Kiefernekrosepatienten danken.

Für den intensiven wissenschaftlichen Dialog und Erfahrungsaustausch sowie der Mitarbeit an gemeinsamen Publikationen zu dem Thema möchte insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Patrick Warnke vom Universitätsklinikum Kiel danken.

Lebenslauf

Name	A b u – I d
Vorname	Mario Hakim
Geburtsdatum-, ort	01.12.1971 in Dresden
Familienstand	verheiratet

Schulbildung	1978 bis 1988 57. Polytechnische Oberschule Dresden
Gymnasialbildung	1988 bis 1990 Erweiterte Oberschule „Kreuzschule“ Dresden
Zivildienst	1990 bis 1991 Institut für Gerichtliche Medizin der TU Dresden
Tätigkeit als Sektionsassistent	1991 bis 1992 Institut für Gerichtliche Medizin der TU Dresden
Medizinstudium	1992 bis 1994 Medizinische Fakultät „Charité“ der HU Berlin Abschluss Ärztliche Vorprüfung
	1994 bis 1998 Medizinische Fakultät „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden Abschluss Ärztliche Prüfung
Zahnmedizin- medizinstudium	1997 bis 2001 Medizinische Fakultät „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden Abschluss Zahnärztliche Prüfung Approbation als Zahnarzt am 23.10.2001
Zahnärztliche Assistenz	01.12.2001 bis 28.02.2002 Zahnarztpraxis U. Abu-Id und Dr. U. Rübling, Dresden

Arzt im Praktikum	01.03. 2002 bis 14.07.2002 Praxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Dr. Dr. K. Reichert, Radebeul
	15.07. 2002 bis 31.08.2003 Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Nord – Heidberg, Hamburg, Chefarzt Prof. Dr. Dr. Th. Kreuzsch Approbation als Arzt am 01.09.2003
Tätigkeit als Assistenzarzt	seit 01.09.2003 Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Asklepios Klinik Nord – Heidberg, Hamburg (Chefarzt Prof. Dr. Dr. Th. Kreuzsch)
	19.07. 2006 Anerkennung als Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Ärztchammer Hamburg)
	28.02. 2007 Promotion zum Doktor der Medizin in Kiel
Tätigkeit als Leitender Oberarzt	19.07. 2006 bis 31.03. 2009 Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Asklepios Klinik Nord – Heidberg, Hamburg (Chefarzt Prof. Dr. Dr. Th. Kreuzsch)
Niederlassung	seit 01.04. 2009 In Gemeinschaftspraxis mit Frau Ulrike Abu-Id und Dr. Uwe Rübling, Dresden

Veröffentlichungen

Abu-Id M. H., Warnke P. H., Gottschalk J., Springer I., Wiltfang J., Acil Y., Russo P. A., Kreusch T. (2008): "Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 36 (2): 95-103

Abu-Id M. H., Warnke P. H., Wiltfang J., Kreusch T. (2007): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (ONJ): staging and surgical therapy. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 36 (11): 1043

Dannemann S., **Abu-Id M. H.**, Kreusch T. (2007): Die zweizeitige Unterkieferrekonstruktion mit einer 2,7-mm-Überbrückungsplatte. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11 (6): 339-43

Zwenger S., **Abu-Id M. H.**, Kreusch T. (2007): Langzeitergebnisse nach der Insertation von subperiostalen Gerüstimplantaten: Bericht über zwölf Patientenfälle. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11 (6): 359-62

Abu-Id M. H., Acil Y., Gottschalk J., Kreusch T. (2006): Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10 (2): 73-81

Abu-Id M. H., Kreusch T., Bruscke C. (2005): Glanduläre Odontogene Zyste des Unterkiefers. Ein Fallbericht. *Mund Kiefer Gesichtschir* 9 (3): 188-92

Abu-Id M. H., Kreusch T., Gottschalk J., Acil Y. (2005): Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 34 (Suppl.1): 87-88

Kreusch T., **Abu-Id M. H.**, Jeschke J. (2005): Harvesting iliac crest bone with low morbidity—A new method. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 34 (Suppl.1): 57

Steiner G., Shaw A., Choo-Smith L. P., **Abuid M. H.**, Schackert G., Sobottka S., Steller W., Salzer R., Mantsch H. H. (2003): Distinguishing and grading human gliomas by IR spectroscopy. *Biopolymers* 72 (6):464-71

Richter T., Steiner G., **Abu-Id M. H.**, Salzer R., Bergmann R., Rodig H., Johannsen B. (2002): Identification of tumor tissue by FTIR spectroscopy in combination with Positron Emission Tomography. *Vibrational Spectroscopy* 28: 103-110