

Meinen Eltern

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Geschäftsführender Direktor: Dr. med. Dr. med. dent. Christian Zahl)
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Risikofaktoren für die Entstehung von bisphosphonatassoziierten Kiefernekrosen
und Rezidiven nach chirurgischer Intervention**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Andreas Schütze
Stendal
2017

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Schütze, Andreas:

Risikofaktoren für die Entstehung von bisphosphonatassoziierten Kiefernekrosen und Rezidiven nach chirurgischer Intervention

- 2017 – 86 Blatt (Bl.), 33 Abbildungen (Abb.), 8 Tabellen (Tab.)

Kurzreferat:

Sämtliche an der Klinik für MKG-Chirurgie stationär in den Jahren 2004 bis 2013 behandelten Patienten mit dem Krankheitsbild Kiefernekrose wurden im Rahmen einer retrospektiven Studie erfasst und speziell die Fälle mit Bisphosphonatassoziation statistisch ausgewertet. Über den genannten Zeitraum ist es zu einer Zunahme an Kiefernekrosen relativ und absolut bei in der Klinik versorgten Patienten gekommen.

Neben der Bestätigung von aus der Literatur bekannten, risikobehafteten Faktoren konnten für das Auftreten eines Rezidivs Osteoporose, Nierenzellkarzinom, Kortikoid-Medikation, Applikationsform (per os vs. intravenös), Lokalisation und Behandlungsjahr als signifikante Einflussgrößen identifiziert werden.

Das chirurgische Behandlungsregime wurde und wird ständig optimiert, sodass über den Beobachtungszeitraum eine Senkung der klinikinternen Rezidivquote erreicht werden konnte.

Trotz des mittlerweile bekannten Krankheitsbildes sind regelmäßige Weiterbildungen bei Zahnärzten sowie bisphosphonatverordnenden Ärzten bezüglich Prophylaxe und Therapie der medikamentinduzierten Kiefernekrose nach wie vor angezeigt.

Insbesondere bei der anhaltenden Dynamik der Entwicklung hochpotenter Medikamente für antiproliferative Therapien ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Vermeidung komplikativer Verläufe unbedingt erforderlich.

Schlüsselwörter

Bisphosphonat

Kiefernekrose

Risikofaktoren

Mammakarzinom

Prostatakarzinom

Multiples Myelom

Osteoporose

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	I
Schlüsselwörter	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Bisphosphonate	1
1.1.1 Substanzcharakteristik und Wirkmechanismus	1
1.1.2 Anwendungsgebiete	3
1.1.3 Allgemeine Nebenwirkungen	4
1.2 Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose	4
1.2.1 Stadien und klinische Manifestation	5
1.2.2 Diagnostik	6
1.2.3 Pathogenese	6
1.2.4 Therapie der BRONJ	7
1.2.5 Risikofaktoren	8
1.3 Fragestellung	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Patienten	10
2.2 Datenerfassung und -verarbeitung	11
3 Ergebnisse	13
3.1 Entwicklung der Behandlungszahlen	13
3.2 Beschreibung aller Patienten	15
3.3 Beschreibung der Rezidivfälle	23

3.4 Zweitnekrose-Fälle	27
3.5 Ergebnisse der statistischen Analysen	28
3.6 Fallbeispiele	32
4 Diskussion	37
4.1 Allgemeine Daten	40
4.1.1 Grundgesamtheit	40
4.1.2 Rezidivpatienten	41
4.2 Pathogenesemodelle	43
4.3 Diagnostik	45
4.4 Therapie	45
4.5 Prophylaxe	47
5 Zusammenfassung	50
6 Literaturverzeichnis	51
Danksagung	67
Ehrenerklärung	68
Lebenslauf und Bildungsweg	69
Anhang	71

Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Abb.	Abbildung
B(R)ONJ	bisphosphonate-associated (related) osteonecrosis of the jaw
CT	Computertomographie
CTX	c-terminales Telopeptid
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
DVT	Digitale Volumentomographie
EDV	elektronische Datenverarbeitung
FDI	Fédération Dentaire Internationale
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
ITN	Intubationsnarkose
i. v.	intravenös
LA	Lokalanästhesie
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MRONJ	Medication related osteonecrosis of the jaw
MRT	Magnetresonanztomographie
n	numerus (Anzahl)
NNT	number needed to treat
OK	Oberkiefer
OP	Operation
OPG (P1)	Orthopantomogramm (Programm1)

OR	Odds Ratio
Pat.	Patient
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
RANK(L)	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B (Ligand)
Tab.	Tabelle
UK	Unterkiefer

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Klinische Bilder der Nekrose-Stadien 1, 2 und 3.....	6
Abb. 2: Anzahl der im Kalenderjahr durchgeführten Eingriffe.....	13
Abb. 3: Rezidiveingriffe im jeweiligen Kalenderjahr	14
Abb. 4: Anzahl der Rezidiv-Operationen bis zur Ausheilung der Nekrose.....	14
Abb. 5: Altersverteilung mit Darstellung der ältesten und jüngsten Patienten sowie des Mittelwertes.....	15
Abb. 6: Geschlechtsverteilung.....	16
Abb. 7: Grunderkrankung bzw. Verordnungsgrund.....	17
Abb. 8: Ursachen der Nekrose.....	18
Abb. 9: Bisphosphonatmedikation orale Präparate *-markiert.....	19
Abb. 10a: Lokalisation von Nekrosen im Oberkiefer.....	20
Abb. 10b: Lokalisation von Nekrosen im Unterkiefer.....	20
Abb. 11: Narkoseform.....	21
Abb. 12: Ausgewählte Komorbiditäten - absolute Anzahl.....	22
Abb. 13: Altersverteilung der Rezidivpatienten.....	23
Abb. 14: Geschlechterverteilung Rezidivfälle.....	24
Abb. 15: Verteilung der Grunderkrankungen der Rezidivpatienten.....	24
Abb. 16: Bisphosphonatmedikation der Rezidivpatienten.....	25
Abb. 17a: Lokalisation der Rezidive im Oberkiefer.....	26
Abb. 17b: Lokalisation der Rezidive im Unterkiefer.....	26
Abb. 18: Narkoseform der Rezidivoperationen.....	27

Abb. 19: OPG präoperativ, Sequester im Unterkiefer rechts.....	31
Abb. 20: Klinisches Bild vor und nach Aufklappung.....	31
Abb. 21: Unterkiefer ohne Nekrose und Wundverschluss mit Drainage.....	31
Abb. 22: OPG (P1) postoperativ.....	32
Abb. 23: OPG (P1) präoperativ.....	32
Abb. 24: Nekrosen im Unterkiefer und Oberkiefer.....	33
Abb. 25: Situs nach Extraktion und Alveolotomie – Totalnekrose.....	33
Abb. 26: Kontinuitätsresektion und Resektat.....	33
Abb. 27: Fixateur extern in situ.....	33
Abb. 28: OPG (P1) postoperativ.....	34
Abb. 29: OPG (P1) präoperativ.....	35
Abb. 30: Nach Nekroseumschneidung; nach Sequesterotomie und Alveolotomie (Problem des fehlenden Vestibulums bei primärem Verschluss).....	35
Abb. 31: Nasolabiallappen angezeichnet und mobilisiert (*=Arterie).....	35
Abb. 32: Lappen in situ vernäht und extraorale Naht.....	36
Abb. 33: OPG (P1) postoperativ.....	36

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: In Deutschland zugelassene Bisphosphonate.....	2
Tab. 2: BRONJ-Stadien nach Ruggiero et al. mit Therapieempfehlung der AAOMS.....	5
Tab. 3: Zahnschema der FDI zur Lokalisationsbeschreibung der Nekrosen.....	11
Tab. 4: Unadjustierte Signifikanzwerte der univariaten Analyse der Merkmale mit $p < 5 \%$, Odds ratio und 95 %- Konfidenzintervall.....	29
Tab. 5: Unadjustierte Signifikanzwerte der univariaten Analyse der Merkmale mit $p < 5 \%$, Odds ratio, 95 %- Konfidenzintervall -Zweitnekrose.....	30
Tab. 6: Einflussgrößen für das Auftreten eines Kiefernekrose-Rezidives bei multivariater Analyse mit p-Wert.....	31
Tab. 7: Übersicht sämtlicher Merkmale mit Ergebnissen der univariaten Analyse für das Auftreten von Rezidiven.....	71
Tab. 8: Übersicht sämtlicher Merkmale mit Ergebnissen der univariaten Analyse für das Auftreten von Zweitnekrosen.....	74

1. Einleitung und Fragestellung

Im ausgehenden 19. Jahrhundert gab es bereits die 1. „Epidemie“ der Kiefernekrosen bei Zündholzfabrikarbeitern [93]. Damals wie heute litten die betroffenen Personen erheblich unter den Folgen der Erkrankung. Nicht wenige starben. Wir stehen dieser Tage vor einem neuerlichen epidemischen Auftreten des Krankheitsbildes.

Die Osteochemonekrose, speziell die bisphosphonatassoziierte Nekrose des Kiefers, ist eine in der letzten 15 Jahren weltweit zunehmende Erkrankung [72], die nach wie vor Gegenstand der Forschung hinsichtlich Pathogenese, Diagnostik, Therapie sowie Prophylaxe ist.

1.1 Bisphosphonate

1.1.1 Substanzcharakteristik und Wirkmechanismus

Bisphosphonate sind synthetische Analoga des physiologischen Pyrophosphats, welches im zellulären Energiekreislauf eine zentrale Rolle spielt und unter anderem als endogener Regulator der Knochenmineralisation wirkt [127]. Statt der P-O-P Säureanhydridbindung findet sich in der Grundstruktur jedes Bisphosphonates eine P-C-P-Bindung. Dies macht die Substanzklasse überaus stabil gegen hydrolytische oder enzymatische Spaltung, wobei die Phosphatgruppen eine hohe Affinität zum Kalzium-Ion des Hydroxylapatits aufweisen. Unterschiedliche Seitenketten bedingen die Unterschiede in der pharmakologischen Potenz der verschiedenen Präparate. Nach den stickstofffreien Bisphosphonaten der 1. Generation (Etidronat, Clodronat) - auch als Alkyl-Bisphosphonate bezeichnet - enthalten alle aktuell zugelassenen Medikamente der 2. und 3. Generation mindestens ein Stickstoffatom und werden daher auch als Amino-Bisphosphonate beschrieben.

Bisphosphonate werden praktisch nicht metabolisiert. Über die kovalente Bindung [121] an Knochenoberflächen resultiert bereits hier eine Halbwertszeit von bis zu 200 Stunden. Im kompakten Knochen eingebaut ergibt sich eine Eliminationshalbwertszeit von Jahren [10]. Im sauren Milieu ist die Bindungskapazität erhöht. Dies ist auch in den durch aktivierte Osteoklasten

geschaffenen Howship'schen Lakunen der Fall, sodass die Konzentration an Bisphosphonat ein Vielfaches gegenüber Knochen ohne Umbauaktivität beträgt [102]. Klinische Anwendung findet dieser Umstand in der Knochenszintigraphie mittels Technetium 99 markierten Bisphosphonat [40]. Die orale Bioverfügbarkeit ist gering [87]. Die Ausscheidung erfolgt renal [10].

In Deutschland sind die in Tabelle 1 mit ihren Handelsnamen (Auswahl) und Applikationsformen aufgeführten Bisphosphonate zugelassen.

Wirkstoff	Handelsname	Verabreichungsform (oral / intravenös)
Alendronat	Fosamax® Fosavance® Tevabone®	oral
Clodronat	Ostac® Bonafos®	oral und i. v.
Etidronat	Etidronat®	oral
Ibandronat	Bondronat® Bonviva®	oral und i. v.
Pamidronat	Aredia® Axidronat® Pamifos®	i. v.
Risedronat	Actonel®	oral
Zoledronat	Zometa® Aclasta®	i. v.

Tab. 1: In Deutschland zugelassene Bisphosphonate [123]

Bilden Alkyl-Bisphosphonate zytotoxische Adenosintri-phosphat-Analoga, die apoptotische Vorgänge in den reifen Osteoklasten anstoßen und damit deren Aktivität hemmen [39], so wirken Amino-Bisphosphonate auch auf Osteoklastenvorstufen [10] durch Hemmung der Farnesylpyrophosphat-synthetase, welche für den Umbau Guanosintri-phosphat -bindender Moleküle erforderlich ist. Diese wiederum sind für den Aufbau des Zytoskeletts notwendig [35]. Auch die Verhinderung der Prenylierung von Signalproteinen führt zur

Inaktivierung der Zelle und letztlich zur Apoptose [128]. Insbesondere die jüngsten, sogenannten heterozyklischen Amino-Bisphosphonate (Risedronat und Zoledronat) weisen eine deutliche Wirkungssteigerung in diesem Punkt auf [128]. Zwar werden die beschriebenen Stoffwechselfvorgänge in allen Zellen gehemmt, jedoch resultiert aus der chemischen Affinität an knöchernen Oberflächen und der aktiven Aufnahme in Osteoklasten die besonders hohe Konzentration der Bisphosphonate in diesen sogenannten Target-Zellen. In Osteoblasten kommt es zu einer verminderten RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand)-Expression, was wiederum eine verminderte Aktivierung von Osteoklasten bedeutet [128]. Der antiproliferative Effekt ist auch auf Tumorzellen übertragbar, welche mit der Freisetzung osteoklastenaktivierender Stoffe in ihrer Wirkung direkt antagonisiert werden [10].

Diese Wirkungen, die letztlich eine verminderte Knochenresorptions- und umbaurate bedeuten, werden in dem breiten therapeutischen Anwendungsgebiet genutzt.

1.1.2 Anwendungsgebiete

An erster Stelle sind sämtliche ossär metastasierende, mit osteolytischen Tochtergeschwülsten einhergehende Malignome zu nennen [118]. Auf Tumoren mit osteoblastischen Metastasen wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

Neben dem Plasmozytom auch als multiples Myelom bekannt, im weiteren Sinne eine primäre Knochenerkrankung, sind das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom mit geschlechtsgebundener Häufung sowie Schilddrüsen-, Blasen-, Nieren-, Bronchialkarzinom und malignes Melanom als weitere Entitäten zu nennen [26].

Insbesondere die tumorinduzierte Hyperkalzämie, mit den für die Patienten gravierenden Symptomen Übelkeit, Krämpfe, neurologische und psychiatrische Defizite, war vor der Bisphosphonatära schwer zu beeinflussen. Auch werden pathologische Frakturen verhindert [13, 61, 130]. Nicht zuletzt wird durch die Minderung tumorbedingter Knochenschmerzen eine Reduktion des Bedarfes an Opiaten im Sinne eines Koanalgetikums erreicht [3, 13, 32].

Die zweite Hauptindikation stellt die Osteoporose dar [118]. Die Wirksamkeit insbesondere zur Verhinderung pathologischer Wirbelkörperfrakturen wurde in zahlreichen Studien belegt (FIT VFA 1996 [15], VERT-NA 1999 [58], BONE 2004 [31], HORIZON-PFT 2007 [16]).

Von Bedeutung sind Bisphosphonate schließlich auch bei der Behandlung des Morbus Paget [57], verschiedenen Arthritisformen [115], der Osteogenesis imperfecta [48], dem Morbus Sudeck [80] und weiteren Störungen des Knochenstoffwechsels [144].

1.1.3 Allgemeine Nebenwirkungen

Insgesamt erschienen Bisphosphonate nebenwirkungsarm. Bedeutsam im Zuge einer parenteralen Applikation ist ein akutes Nierenversagen, dass bei zu rascher Infusion [2, 10] auftreten kann. Okuläre Reizungen zeigten sich nach Absetzen reversibel [44, 136]. Ulzerationen des oberen Gastrointestinaltraktes unter oraler Applikation sind seit 1995 bekannt [88]. Darüber hinaus sind weitere unspezifische Nebenwirkungen wie Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Kopf-, Bauch- und Muskelschmerzen bekannt [10].

1.2 Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose

Eine schwerwiegende Nebenwirkung stellt die bisphosphonatinduzierte Kiefernekrose dar. War die Osteoradionekrose ein seit Langem [84] bekanntes und auch aktuell beforschtes [109], aber seltenes Krankheitsbild mit relativ umschriebener Risikopopulation, so ist die medikamentassoziierte Kiefernekrose – in der angelsächsischen Literatur als MRONJ (Medication related osteonecrosis of the jaw) bezeichnet - ein sowohl quantitativ als auch qualitativ zunehmendes Problem. Die ersten Beschreibungen finden sich zur Jahrtausendwende [90, 124]. Die Indikationen zum Einsatz antiresorptiver Medikamente werden fortwährend angepasst und stellen für die Patienten häufig eine wesentliche Säule eines multimodalen Therapieansatzes dar [17, 139, 149]. Gleichwohl müssen sich Kieferchirurgen in zunehmendem Maße der primär zwar seltenen, aufgrund der entsprechenden Verordnungsdichte aber immer häufiger manifesten Komplikation der Kiefernekrose stellen.

1.2.1 Stadien und klinische Manifestation

Definiert wird die BRONJ (bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw) über das Kardinalsymptom des freiliegenden Knochens – os liber, mit einer Persistenz von 8 Wochen bei stattgehabter oder laufender Medikation mit Bisphosphonaten unter Ausschluss metastatischen Geschehens, sowie lokaler Strahlentherapie [5]. Nach klinisch-radiologischen Aspekten lässt sich das Krankheitsbild auf Empfehlung von Ruggiero in vier Stadien einteilen (Tab. 2, [126])

Nekrose-Stadium	Merkmal	Therapie
Stadium 0	unspezifische Symptome, keine Nekrose	konservativ
Stadium 1	Nekrose, keine Infektion	konservativ
Stadium 2	Nekrose, Schmerzen, perifokale Entzündung	operativ
Stadium 3	ausgedehnte Nekrose, ggf. mit pathologischer Fraktur, Mund-Antrum-Verbindung, extraoraler Fistel, Schmerzen, perifokale Entzündung	operativ

Tab. 2: BRONJ-Stadien nach Ruggiero et al. mit Therapieempfehlung der AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons), beides 2009

Neben den unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen (Abb. 1a-c) stellt sich auch die Symptomatologie vielfältig dar – von asymptomatisch bis zu stärksten Schmerzen sowie der Verlust der Sensibilität bei Affektion des Nervus alveolaris inferior (Vincent-Zeichen) [33, 59, 161]. Neben chronischen, den Patienten teils wenig belastenden Verläufen, sind akute putride Exazerbationen mit Fistelungen nach intra- und extraoral sowie Ausbildung von Abszessen möglich [33, 90, 91]. Neben Einzelläsionen sind auch multilokuläre Defekte beschrieben. Der Unterkiefer ist häufiger als der Oberkiefer betroffen [10].

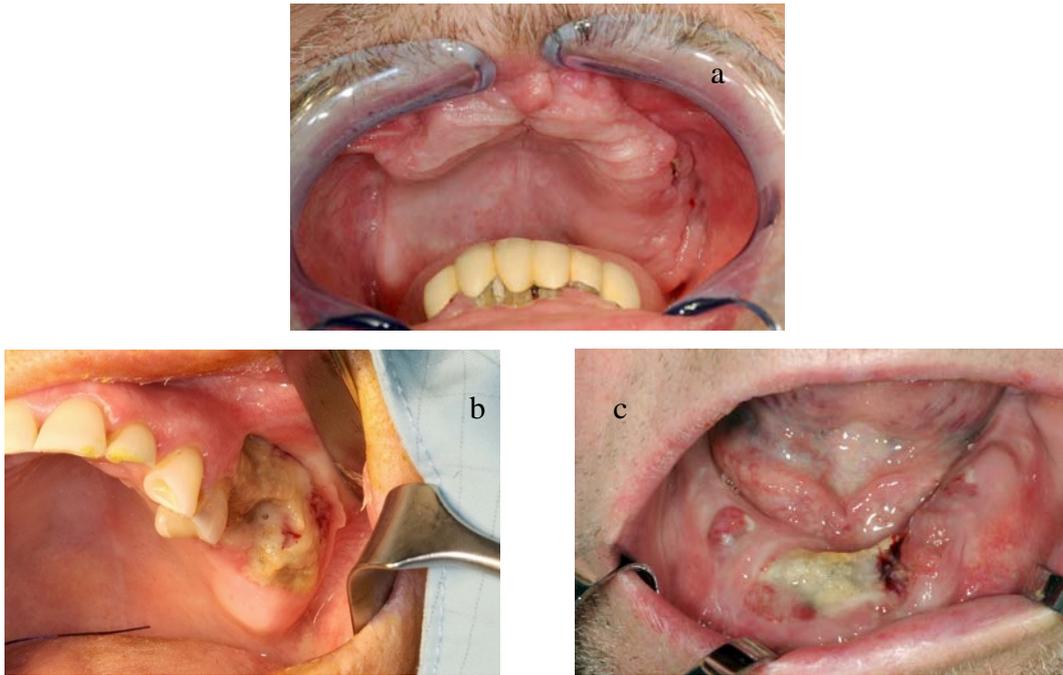


Abb. 1a-c: Stadium 1, keine Infektionszeichen (a); Stadium 2, putride Infektion (b); Stadium 3, UK-Totalnekrose (c)

1.2.2 Diagnostik

Neben der klinischen Untersuchung ergänzt die radiologische Bildgebung die Diagnostik. Initial finden sich oft keine oder nur uncharakteristische Zeichen [52], wie z. B. ein Sklerosesaum um die Nekrose.

Die Frage der optimalen Bildgebung wird nach wie vor untersucht und diskutiert [68, 76, 150]. Preiswert und rasch verfügbar liefert das OPG (Orthopantomogramm) gegenüber CT (Computertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) zwar deutlich weniger sensitive Ergebnisse, doch konnten selbst modernste Bildgebungsverfahren nur zu 50 % mit dem intraoperativ-klinischen Befund in Korrelation gebracht werden [125, 138].

1.2.3 Pathogenese

Bislang sind nicht alle Mechanismen zur Entstehung der BRONJ verstanden, sodass es international intensive Forschungen mit Schwerpunkt der Simulation der Kiefernekrose im Tiermodell gibt. Vorwiegend werden Ratten [65, 70, 75, 97, 135, 159, 160], aber auch Schafe [151], Mäuse [101], Kaninchenzellen [162] oder Hunde [4] eingesetzt. Neben der Darstellung zellulärer Mechanismen und

Stoffwechselfvorgänge bei der Entstehung einer Kiefernekrose sind auch Diagnostik, Therapiemodulation und Prophylaxemaßnahmen Bestandteil dieser tierexperimentellen Arbeiten.

Hauptthesen sind dabei folgende:

- Bisphosphonatbedingte Hemmung von Osteoklasten und –blasten führt zu einem gestörten Knochenumbau mit konsekutiv gestörter Knochenheilung [91]
- Bisphosphonate verursachen eine direkte (toxische) Epithelschädigung mit sekundär freiliegendem Knochen [116, 117]
- Bisphosphonate besitzen eine antiangiogenetische Potenz durch Inhibition intraossärer Endothelzellen [42, 98, 157]
- Bisphosphonate bewirken eine kompromittierte Infektabwehr in der Mundschleimhaut [116, 156]

1.2.4 Therapie der BRONJ

Konservative Maßnahmen wie antiseptische Mundspülung, und antimikrobielle Pharmakotherapie sind für das Stadium 0 angezeigt. Extensive Nekrektomien, z. B. mit Kontinuitätsresektion des Unterkiefers sind im Stadium 3 indiziert. Zwar gibt es Hinweise darauf, dass eine Ausheilung nach chirurgischer Intervention eher zu erwarten ist [113], jedoch herrscht bzgl. des Umfangs insbesondere bei den Stadien 1 und 2 ein kontroverser Streit. Werden zum einen Laser bei der Abtragung eingesetzt [148], so favorisieren andere Kliniken fluoreszenzgestützte Osteonekroseabtragungen [112]. Auch der Einsatz hyperbarer Sauerstofftherapie steht im Fokus therapeutischen Bemühens [45, 135]. Dies zeigt jedoch, dass aktuell kein allgemeingültiger – sogenannter Goldstandard in der Therapie zu finden ist. Einzig eine suffiziente Naht im Sinne eines speicheldichten Wundverschlusses wird einhellig gefordert [67, 74, 96, 126].

1.2.5 Risikofaktoren

Substanz, Art der Applikation, sowie Dauer der Anwendung haben Einfluss auf die Entwicklung einer BRONJ [1, 19, 152]. So steigt das Risiko mit der Dauer [100] bei intravenöser Verabreichung sowie bei Verwendung hochwirkpotenter Vertreter (Zoledronat) [6, 33]. Als systemischer Risikofaktor muss der Verordnungsgrund, d.h. das Vorhandensein eines Malignoms angesehen werden [19]. Eine Komedikation mit Kortikoiden ebenso Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus [34, 71] stellen weitere Risikoerhöhungen dar. Lokale Risikofaktoren wie mangelhafte Mundhygiene, Parodontopathien [78, 132, 142, 143] und Rauchen [155] ergänzen das individuelle Risikoprofil, auf welches auch im Rahmen therapeutischer Überlegungen eingegangen werden muss. Insbesondere als Auslöser für eine BRONJ sind personenbezogene Eingriffe wie Zahnextraktionen [7, 54, 74] und parodontalchirurgische Eingriffe aber auch Prothesendruckstellen und endodontische Behandlungen zu nennen [1, 10, 19, 71, 91, 117, 152]. Es ist jedoch nicht immer ein solches Ereignis eruierbar [38].

1.3 Fragestellung

Die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ist ein überregionales Zentrum unter anderem für die Behandlung primärer und sekundärer Erkrankungen der Kiefer. Die Kiefernekrose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die unabhängig von ihrer Genese besondere Herausforderungen an den Behandler stellt.

In der vorliegenden Arbeit wurden über den Zeitraum von 2004 bis 2013 sämtliche Patienten mit manifester bisphosphonatassoziierter Kiefernekrose erfasst und neben der Vorgeschichte die klinischen Verläufe ausgewertet.

Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Wie hat sich das Krankheitsbild im Untersuchungszeitraum quantitativ entwickelt?
2. Entspricht die Zusammensetzung des Patientenkollektives den bislang bekannten epidemiologischen Daten?
3. Können bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer bisphosphonatassozierten Kiefernekrose nachvollzogen werden?
4. Gibt es besondere Risikomarker, die mit dem Auftreten eines Rezidives vergesellschaftet sind?
5. Sind für die Behandlung ggf. auch für die Prophylaxe konkrete Handlungsempfehlungen ableitbar?

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Unter Nutzung der Klinikums-EDV (elektronische Datenverarbeitung) wurden retrospektiv alle Patienten (Pat.) der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. mit der postoperativen ICD 10 (International Classification of Diseases, 10. Revision) Diagnose K10.28 (Kiefernekrose) und/oder M87.18 (Knochennekrose durch Arzneimittel) identifiziert, welche sich zwischen dem 01.01.2004 und dem 31.12.2013 in stationärer Behandlung befanden.

Die Datensätze – 602 für K10.28 und 301 für die Abfrage M87.18 wurden untereinander abgeglichen. Bei 95 Patienten wurden beide Diagnoseschlüssel verwendet. Ebenso traten bei Rezidiv oder Zweiterkrankung Doppelungen auf, die entsprechend zusammengeführt wurden. Im letzten Schritt wurden die zugehörigen Krankenakten ausgewertet. Zwei Patienten waren bereits 2002 und ein Patient 2003 in Behandlung, jedoch allesamt mit Rezidiven auch 2004.

Einschlusskriterien waren:

- Stattgehabte oder fortgesetzte Bisphosphonatmedikation
- Mindestens Stadium 1 der Kiefernekrose entsprechend der Einteilung nach Ruggiero [126]

Ausschlusskriterien:

- Stattgehabte Radiatio im Bereich der Kiefer
- Fehlende Bisphosphonatmedikation

175 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, da es nach Aktendurchsicht noch zu weiteren Ausschlüssen kam. Es fanden sich fünf Patienten mit Osteochemonekrose ohne Bisphosphonatmedikation (zweimal Methotrexat, je einmal Avastin, Pemetrexed/Platin, Denusomab). Im Rahmen zahnärztlicher Sanierungen (30 Pat.) oder dentoalveolärer Traumata (30 Pat.) wurde der ICD Code K10.28 verwendet. Unter dieser Diagnosenummer werden regulär auch

akute und chronische Osteomyelitis (60 Pat.), Osteoradionekrose (37 Pat.), Wundheilungsstörungen (22 Pat.) sowie Kieferabszess (87 Pat.) subsummiert. Bei sechs Patienten erfolgte keine chirurgische Intervention aufgrund erheblich reduzierten Allgemeinzustandes oder Ablehnung der OP (Operation).

50 Patienten erlitten ein- oder mehrmals ein Rezidiv. Dies führte zu 99 Datensätzen.

Wesentliches Kriterium für das Vorliegen einer Kiefernekrose war bei der klinischen Untersuchung ein sichtbar exponierter Knochen. Zusätzlich wurden radiologische Bildgebung (OPG (P1), im Einzelfall auch zusätzlich CT oder DVT (digitale Volumetomographie)) eingesetzt, um das Ausmaß der Nekrose abzuschätzen.

2.2 Datenerfassung und -verarbeitung

Die patientenbezogenen Daten wurden selbständig in eine Excel®-Tabelle übertragen und dann mittels Microsoft® Excel 2008 für Mac und Microsoft® Word 2008 für Mac bearbeitet und grafisch aufbereitet.

Erfasst wurden neben Alter, Geschlecht, Grunderkrankung bzw. Verordnungsgrund, Nebenerkrankungen, das Bisphosphonat-Präparat mit Applikationsform, Beginn der Bisphosphonat-Medikation sowie Zeitpunkt des Auftretens der Kiefernekrose, Lokalisation der Nekrose bzw. des Rezidives (Tab. 3), ggf. vorhandene Kortikoid-Komedikation, sofern bekannt der Zeitpunkt der Zahnextraktion durch den Hauszahnarzt, Präparate und Dauer der antimikrobiellen Begleittherapie, Narkoseverfahren, Operateur, Tod innerhalb des Untersuchungszeitraumes bzw. symptomfreies Intervall.

Seitenzahnbereich rechts	Frontzahnbereich	Seitenzahnbereich links
oben	oben	oben
18 17 16 15 14	13 12 11 21 22 23	24 25 26 27 28
48 47 46 45 44	43 42 41 31 32 33	34 35 36 37 38
unten	unten	unten

Tab. 3: Zahnschema der FDI (Fédération Dentaire Internationale) zur Lokalisationsbeschreibung der Nekrosen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Biometrie und medizinische Statistik der medizinischen Fakultät der Otto-von Guericke-Universität Magdeburg.

Die in der Excel®-Tabelle erfassten Daten wurden danach in eine SPSS-Datei umgewandelt (IBM SPSS Statistics in der Version 22, IBM Corp., NY, USA).

Die weitere statistische Analyse erfolgte dann mit der Statistik-Software SAS (SAS for Windows, Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Auf Grund von Mehrfachbehandlungen wurden verallgemeinerte lineare gemischte Modelle für die Analysen benutzt. Zielgröße war das Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Zweit-Kiefernekrose. Die verschiedenen Einflussfaktoren wurden nacheinander in getrennten Analysen jeweils als feste Effekte modelliert, zusätzlich wurde ein zufälliger Patienteneffekt in das Modell einbezogen. Die Ergebnisse der einzelnen Analysen wurden als Rezidiv-Wahrscheinlichkeiten für die einzelnen Faktorstufen, als Odds Ratio (mit 95 % - Konfidenzintervall) und als p-Werte für den Test auf den Einfluss des jeweiligen Faktors angegeben.

Aufgrund der Vielzahl der parallel durchgeführten Tests mit den verschiedenen Faktoren wurde zusätzlich zu den unadjustierten p-Werten aus den Einzeltests (bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %) jeweils eine Bonferroni-korrigierte Signifikanzprüfung vorgenommen. Die in den unadjustierten Einzelvergleichen signifikanten Einflussfaktoren wurden zusätzlich gemeinsam in einer multifaktoriellen Analyse untersucht, um zu überprüfen, inwieweit signifikante Effekte eines Faktors evtl. nur durch die Korrelation mit einem anderen signifikanten Faktor entstanden sein können.

3. Ergebnisse

3.1 Entwicklung der Behandlungszahlen

Seit 2004 wurden die Behandlungsdiagnosen der stationären Patienten mit der gegenwärtigen EDV erfasst und stehen so einer elektronischen Auswertung zur Verfügung. Seinerzeit fanden sich lediglich vier Patienten mit den o. g. Einschlusskriterien. Bei stetigem Anstieg zeigte sich ein Maximum von 42 Eingriffen im Jahr 2011. Die Entwicklung der Fallzahlen zeigt Abb. 2.

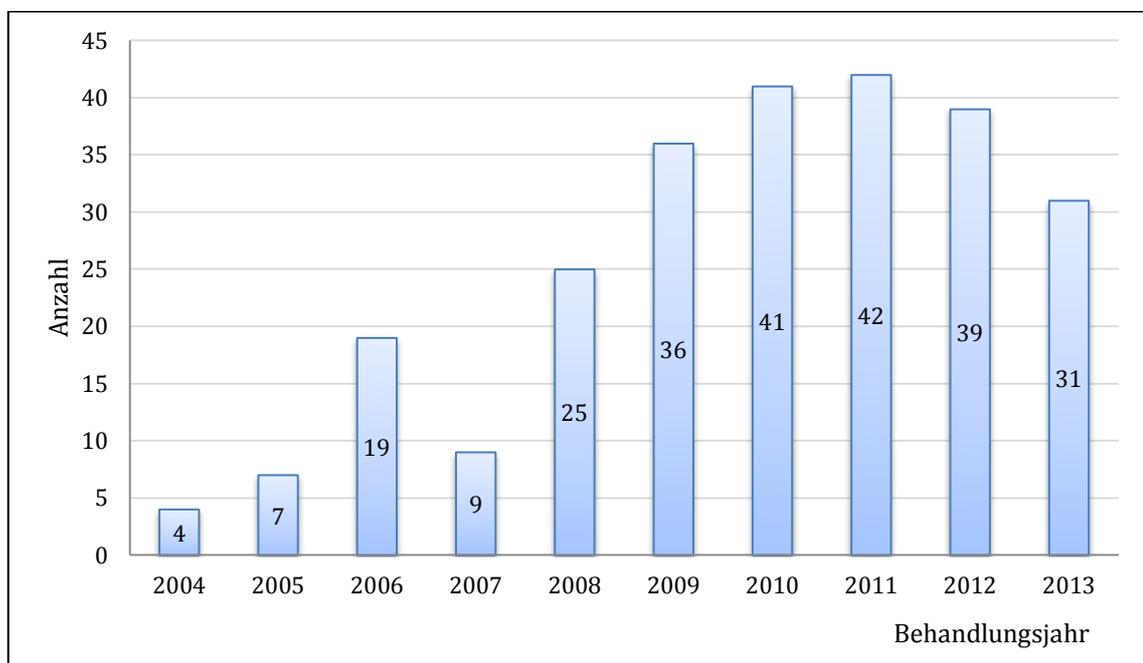


Abb. 2: Anzahl (n) der im Kalenderjahr durchgeführten Eingriffe

Auch für die Entwicklung der Rezidiveingriffe, welche in Abb. 3 dargestellt ist, ist ein ähnlicher Trend auszumachen.

So waren zwei der vier Patienten aus 2004 noch im selben Jahr mit Rezidiv erneut in Behandlung. Im Vergleich dazu resultierten aus den 37 Patienten aus 2011 mit insgesamt 42 operativen Nekrosebehandlungen 15 Rezidiveingriffe (zehn Patienten).

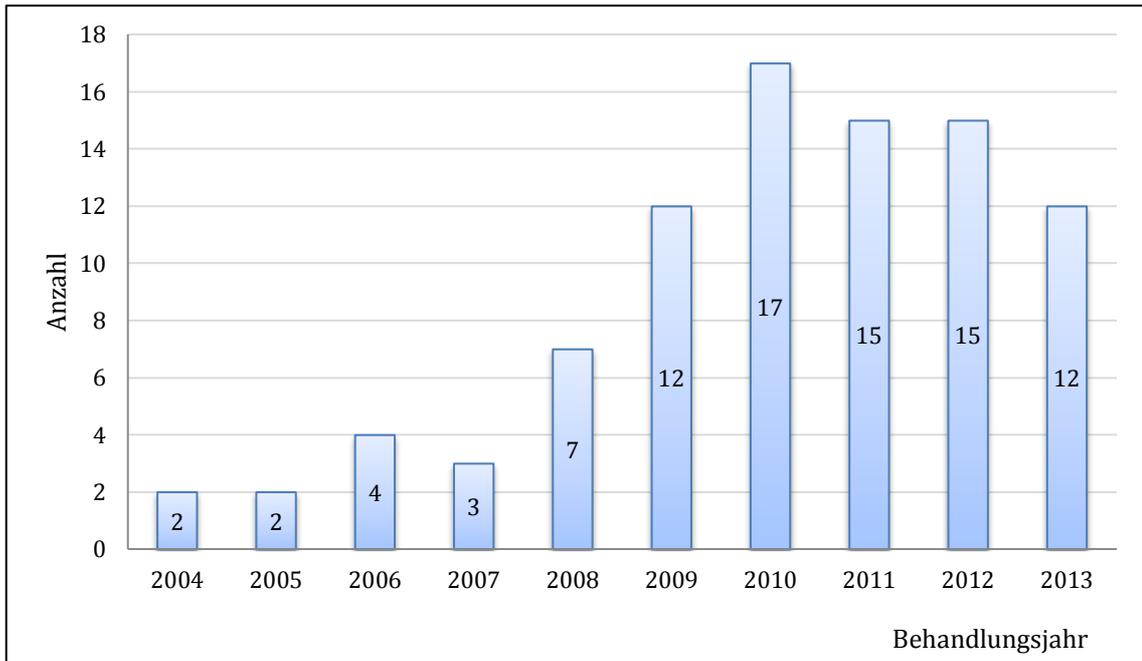


Abb. 3: Rezidiveingriffe im jeweiligen Kalenderjahr

Die Hälfte der 48 Rezidivpatienten zeigte nach der Zweit-OP keine erneute Kiefernekrose mehr, bei 14 Patienten konnte nach der 3. OP eine Heilung erzielt werden. Im Einzelfall wurde erst mit der 7. OP (Unterkieferkontinuitätsresektion) ein stabiler klinischer Zustand erreicht.

In der Abb. 4 ist die Verteilung der OP-Häufigkeit innerhalb der Rezidiv-Gruppe prozentual dargestellt.

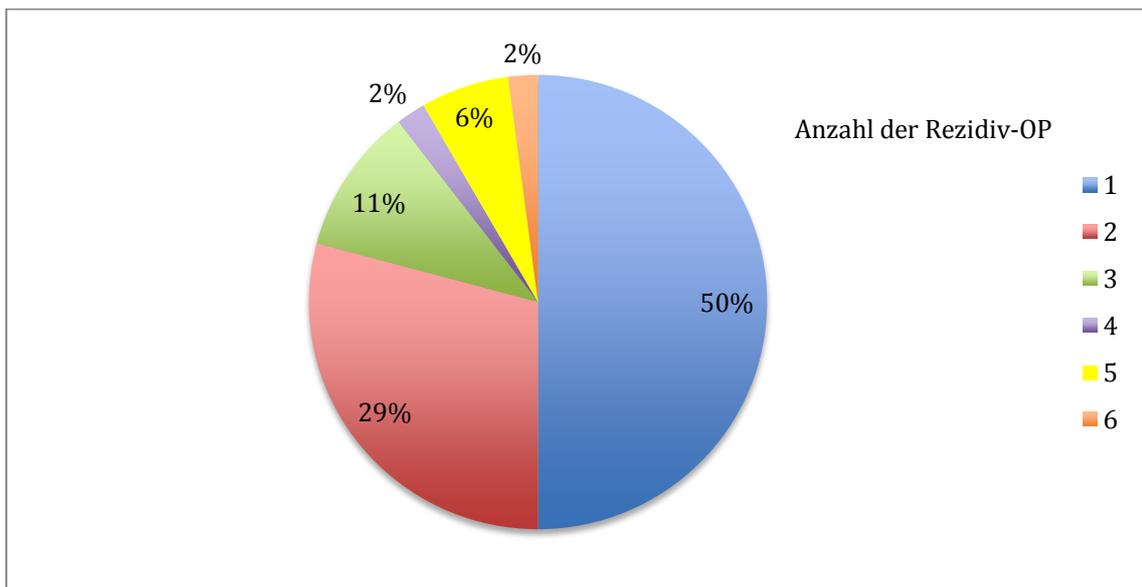


Abb. 4: Anzahl der Rezidiv-Operationen bis zur Ausheilung der Nekrose (n = 97)

3.2 Beschreibung aller Patienten

Im Folgenden werden zunächst die erhobenen Daten aller Patienten demonstriert. In gleicher Weise kommen dann die Rezidivgruppendaten zur Darstellung. Die erhobenen Daten zeigen, dass das Krankheitsbild erst ab der 6. Lebensdekade häufiger vertreten ist, jedoch reicht die Spanne von 40 bis 85 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 67,5 Jahren und einem Median von 68 Jahren für Männer und 40 bis 90 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 70,6 Jahren und einem Median von 72 Jahren für Frauen. Die Werte sind in Abb. 5 dargestellt.

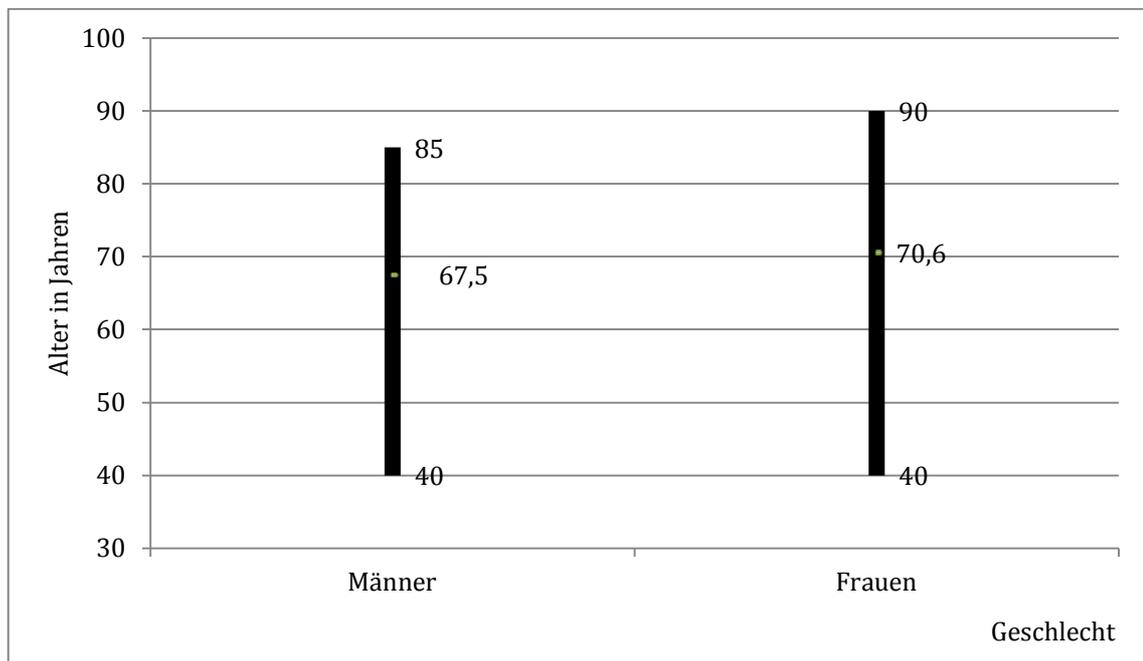


Abb. 5: Altersverteilung mit Darstellung der ältesten und jüngsten Patienten, sowie des Mittelwertes

Bei der Verteilung der Patienten nach Geschlecht fanden sich 98 Männer und 78 Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,25 : 1 oder 55 % vs. 45 %. Abb. 6 zeigt diese Verteilung.

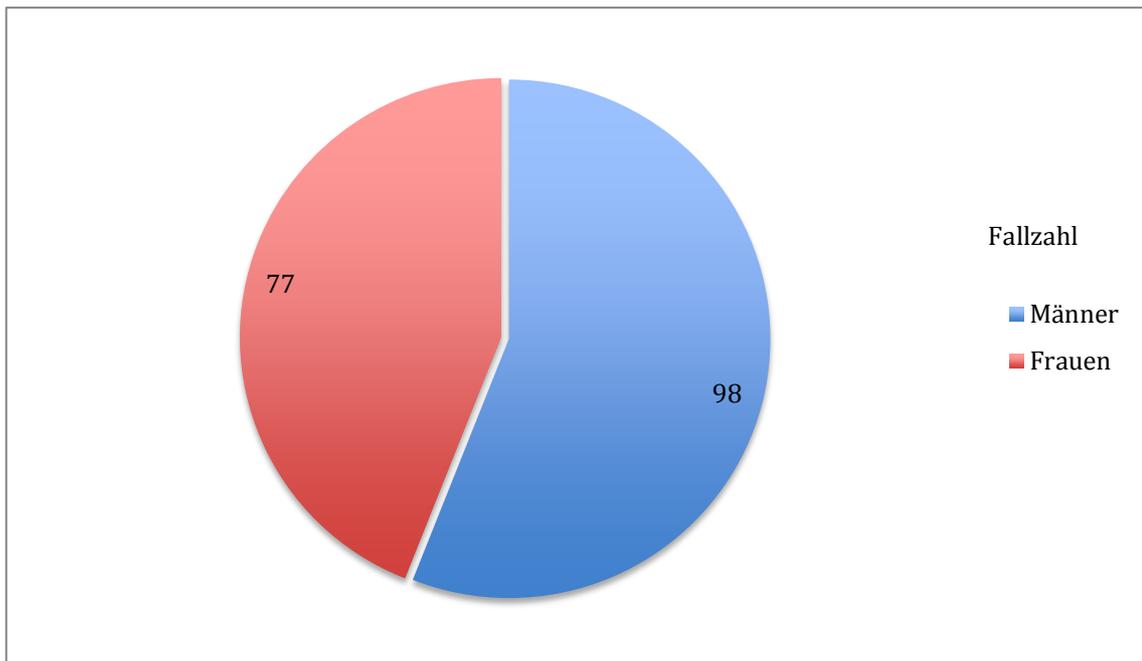


Abb. 6: Geschlechtsverteilung (n = 175)

Wesentlicher Bestandteil der Datenerhebung war die Analyse der Grunderkrankung bzw. der Verordnungsgrund für die Bisphosphonatmedikation. Es zeigte sich, dass die malignen Erkrankungen dominieren, insbesondere das multiple Myelom/Plasmozytom (49 Pat.), das Mammakarzinom (37 Pat., incl. drei Männer) und das Prostatakarzinom (44 Pat.) machen knapp 75 % der Gesamtheit aus. Eine Osteoporose findet sich bei 33 Patienten. Da jedoch eine Plasmozytompatientin mit symptomatischer Form und neun weitere Patienten mit malignen Grunderkrankungen und Osteoporose als Nebendiagnose behandelt wurden, sinkt der Anteil ausschließlich an Osteoporose erkrankter Patienten am Gesamtkollektiv auf 12 %.

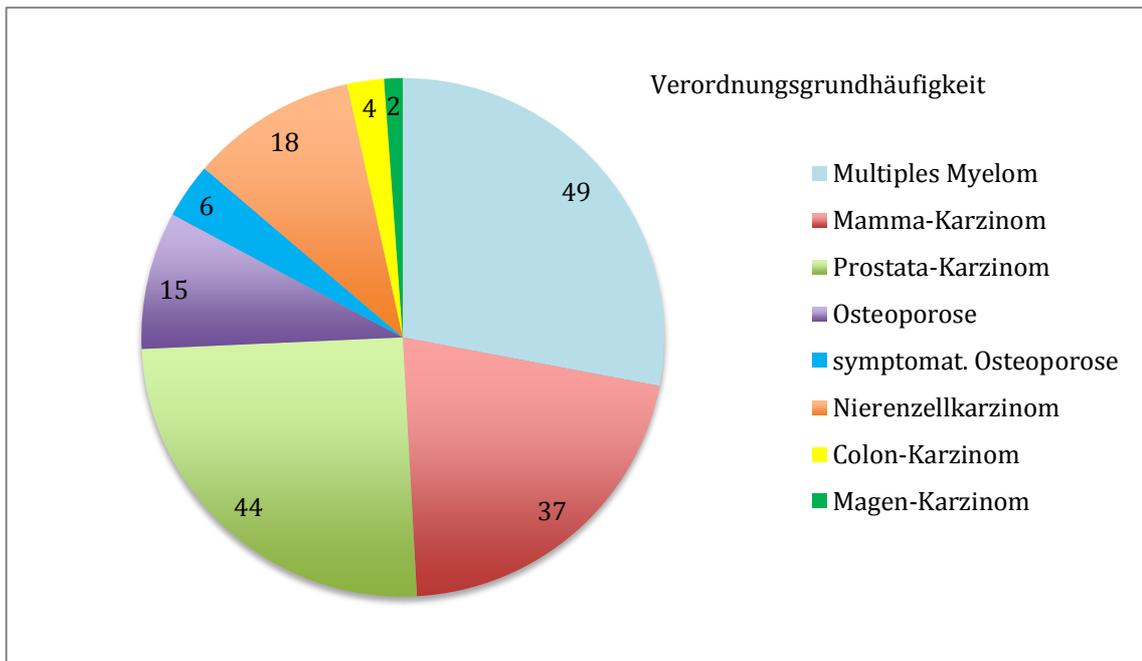


Abb. 7: Grunderkrankung bzw. Verordnungsgrund (n = 175)

Mit maligner Grunderkrankung fanden sich vier Kolonkarzinompatienten, zwei Magenkarzinompatienten und 18 Nierenkarzinompatienten (11 % der Grundgesamtheit). In Abb. 7 werden diese Gruppen dargestellt.

Sofern aus den klinischen Verläufen, bzw. der Anamnese eruiert, wurde in knapp $\frac{3}{4}$ aller Fälle ein konkreter Anlass für die Entstehung einer Kiefernekrose ermittelt. 68 Extraktionen (39 %), 17 Prothesendruckstellen (10 %), sowie 15 sanierungsbedürftige Gebissbefunde (9 %) stellen den zahnärztlich bedingten bzw. zahnärztlich primär zu behandelnden Fokus dar. Jedoch wurden auch chirurgische Maßnahmen im dentoalveolären Bereich (25 Eingriffe oder 14 %) wie Wurzelspitzenresektion, Osteotomien retinierter und/oder verlagertes Zähne oder beim Extraktionsversuch frakturierte Wurzeln als Auslöser einer Nekrose identifiziert. 48 Patienten oder 28 % wiesen keine entsprechenden anamnestischen Besonderheiten auf. Abb. 8 fasst diese Daten zusammen.

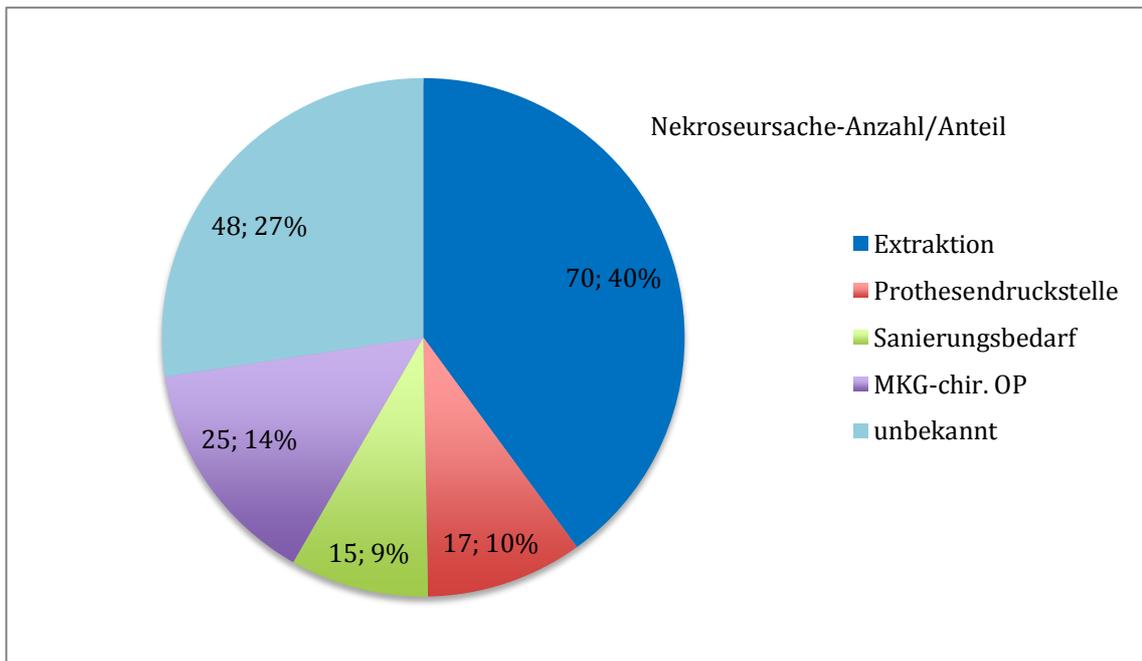


Abb. 8: Ursachen der Nekrose (n = 175)

Die Analyse der Applikationsform zeigte ein deutliches Überwiegen der i. v.-Medikation gegenüber der oralen Verabreichungsform.

Neben dem häufigsten Vertreter Zometa® [Firma Novartis Pharma, Wirkstoff: Zoledronsäure, (113 x)], sowie Kombinationen mit Zometa® (14 x) sind in dieser Gruppe noch Bondronat® [Firma Roche Pharma AG, Wirkstoff: Ibandronsäure (13 x)] und Aredia® [Firma: Novartis Pharma, Wirkstoff: Pamidronsäure(10 x)] zu nennen.

In der Gruppe der oralen Verabreichung finden sich Fosamax® [Firma Merck, Wirkstoff Alendronsäure, (21 x)], Actonel® [Firma: Sanofi-Aventis, Wirkstoff: Risedronsäure, (3 x)], Bonviva® [Firma Roche Pharma AG, Wirkstoff: Ibandronsäure, (1 x)] und Etidronat® [Firma Jenapharm, Wirkstoff: Etidronsäure, (1 x)].

Es resultiert daher ein Verhältnis intravenöser zu oraler Anwendung von 5,8:1.

In Abb. 9 sind alle Bisphosphonatmedikationen dargestellt.

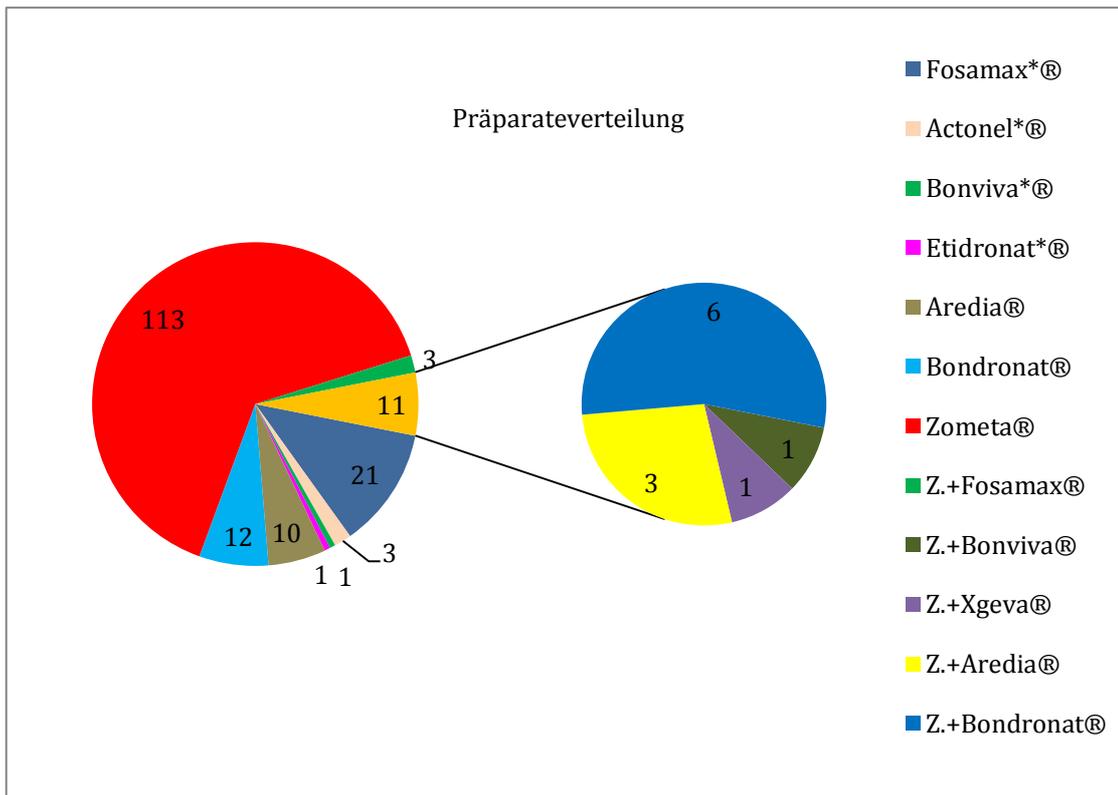


Abb. 9: Bisphosphonatmedikation (n = 175), orale Präparate *-markiert

Die Erfassung der Lokalisation der Nekrosen konnte eine relative und absolute Häufung um regio 35-37 bzw. 45-47 nachweisen.

Statistisch signifikant war die Lokalisation des Frontzahnbereiches mit einem halb so großen Risiko für das Auftreten einer Rezidivnekrose gegenüber dem Seitenzahngebiet. In den Abb. 10a (für den Oberkiefer) und 10b (für den Unterkiefer) wurde analog dem Zahnschema der FDI das absolute Auftreten von Nekrosen summarisch aufgetragen. Am häufigsten war regio 37 mit 41 Nekrosen vertreten. Am seltensten fanden sich Nekrosen im Bereich der mittleren Oberkieferinzisivi mit vier (rechts) bzw. fünf (links) positiven Befunden. Bei ausgedehnten Befunden wurde jede Region, in der nekrotischer Knochen nachweisbar war, mitgezählt.

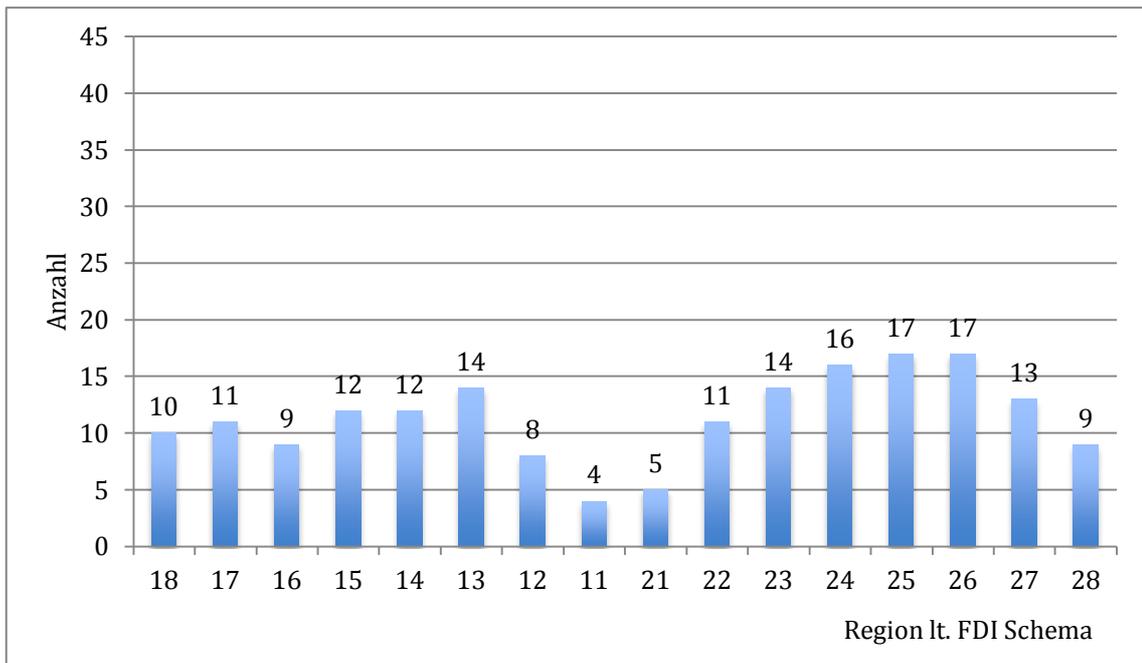


Abb. 10a: Lokalisation von Nekrosen im Oberkiefer

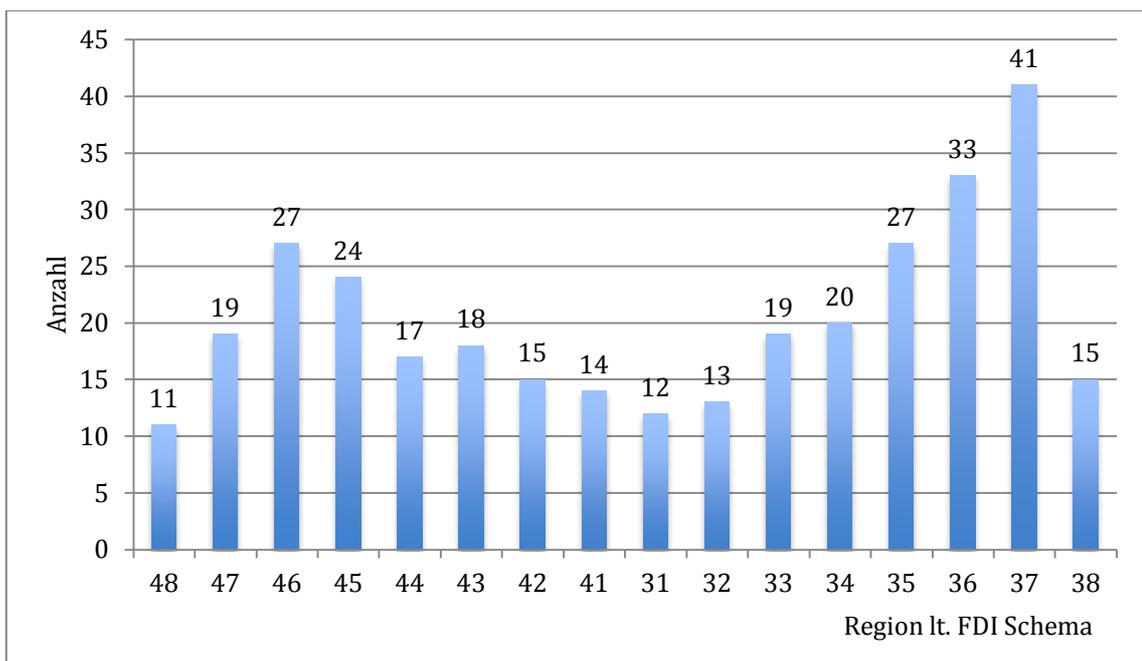


Abb. 10b: Lokalisation von Nekrosen im Unterkiefer

Moderne Chirurgie, insbesondere die heutige Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, ist vielfach erst durch die Entwicklung suffizienter Analgesieformen möglich geworden. Insofern stellt die aus der Zahnmedizin bewährte Lokalanästhesie (LA) – in der Untersuchung überwiegend und

praktischer Weise als Leitungsanästhesie ausgeführt, ein für den Patienten schonendes Verfahren dar. Gleichwohl sind ausgedehnte Resektionen teilweise nur in Allgemeinanästhesie - hier in Intubationsnarkose (ITN) möglich.

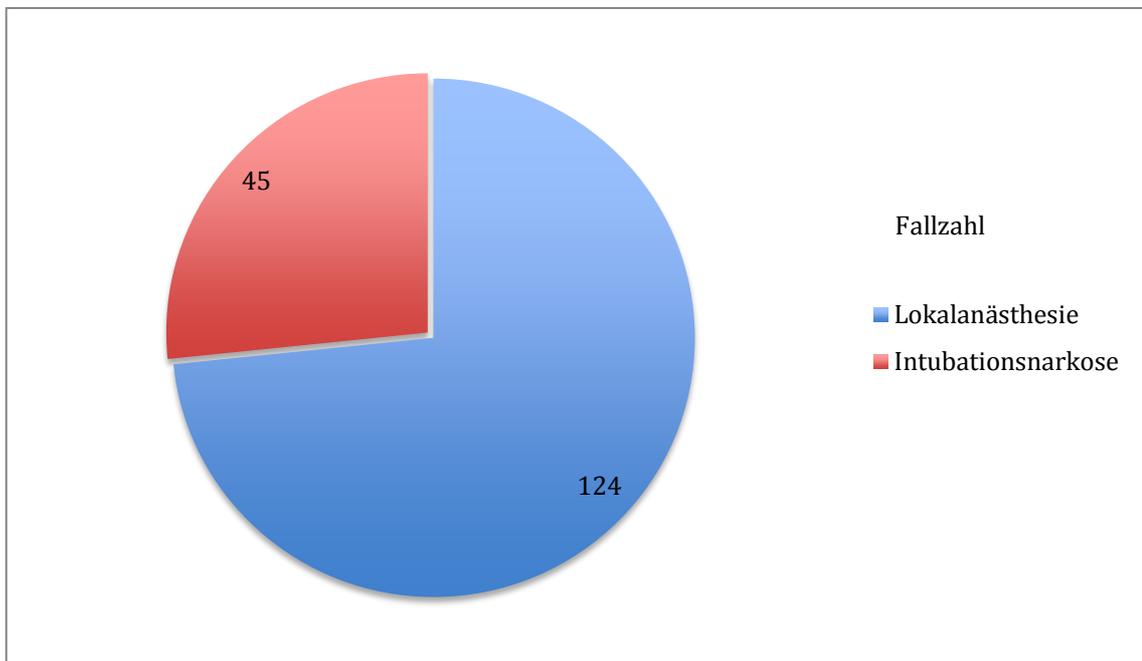


Abb. 11: Narkoseform (n = 169)

Bei 124 Patienten oder 73 % konnte die erste Operation in Lokalanästhesie erfolgen, bei 45 Patienten (27 %) war primär eine Intubationsnarkose erforderlich. Bei sechs Patienten erfolgte kein operativer Eingriff, da dieser abgelehnt wurde oder der Allgemeinzustand bereits erheblich reduziert war. Abb. 11 verdeutlicht die Verteilung.

Im Rahmen der regulären Anamneseerhebung wurden darüber hinaus noch weitere, üblicherweise auch medikamentös mitbehandelte Erkrankungen aufgenommen. Mit besonderer Häufung stellten sich arterielle Hypertonie (58 Patienten), Diabetes mellitus (37 Patienten), sowie Hypothyreose (acht Patienten) dar. Vaskuläre Erkrankungen lagen bei acht Patienten vor - vier Schlaganfälle, fünf Herzinfarkte.

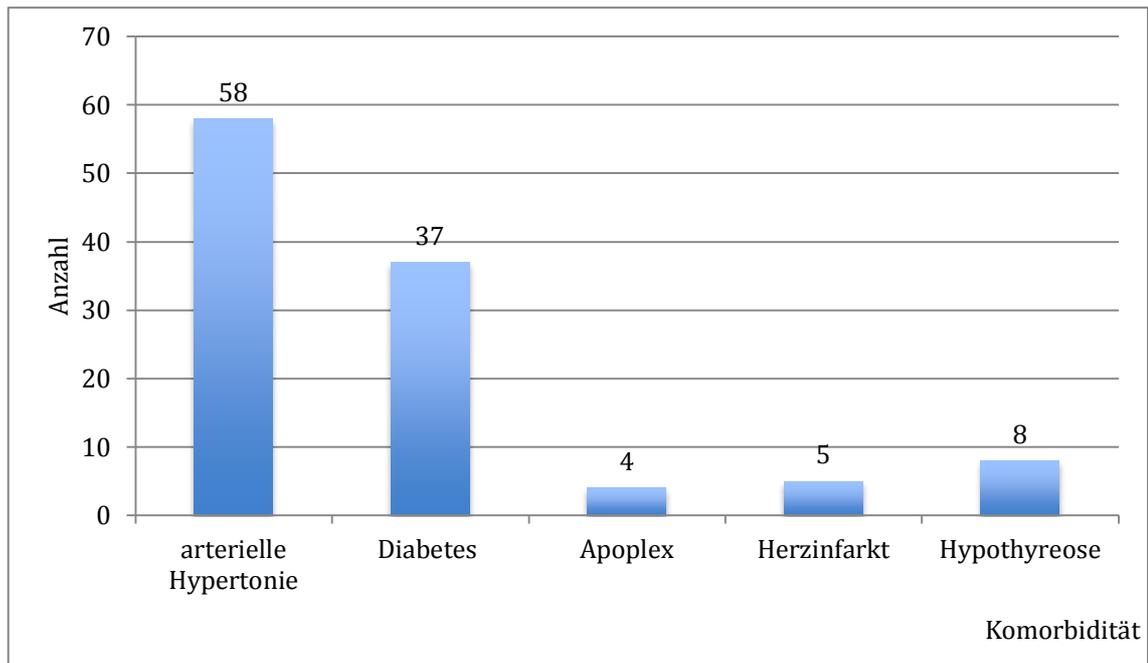


Abb. 12: Ausgewählte Komorbiditäten - absolute Anzahl

Zwei der Schlaganfallpatienten litten zusätzlich an arterieller Hypertonie, einer hatte ebenfalls einen Herzinfarkt überlebt. Abbildung 12 zeigt die Komorbiditäten.

Bezüglich der Mortalität lässt sich grundsätzlich festhalten, dass 32 der nur einmalig operierten Patienten (98 ohne Rezidiv), jedoch 21 der 48 Rezidivpatienten im Beobachtungszeitraum verstarben.

Die Latenz von zahnärztlichem Eingriff bis zum Auftreten einer Kiefernekrose reicht von zwei Wochen bis zu fünf Jahren.

Bezüglich der Verordnungsdauer der antimikrobiellen Therapie konnte nur eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,10$) für das Auftreten einer Nekrose nachgewiesen werden. Das relative Risiko einer Nekrose bei i. v.-Medikation unter vier Tage war gut zweieinhalbfach erhöht.

Bei 23 Patienten kam es im Verlauf zu Zweitnekrosen, die ihrerseits zu zwölf Rezidiven führten.

Ein operateurbezogenes Rezidivrisiko konnte aufgrund der insgesamt 22 zu berücksichtigenden Kollegen nicht statistisch ermittelt werden.

3.3 Beschreibung der Rezidivfälle

Eine Übersicht über die Entwicklung der Rezidiveingriffe gibt Abb. 3 (Seite 14).

Die Altersverteilung unterscheidet sich kaum von der des Gesamtkollektives. So sind die Werte bei den Männern zwischen 47 und 85 Jahren mit einem Durchschnitt von 66,8 Jahren und einem Median von 68 Jahren und bei den Frauen zwischen 42 und 85 Jahren mit einem Durchschnitt von 70,2 Jahren und einem Median von 70 Jahren. Abb. 13 veranschaulicht dies.

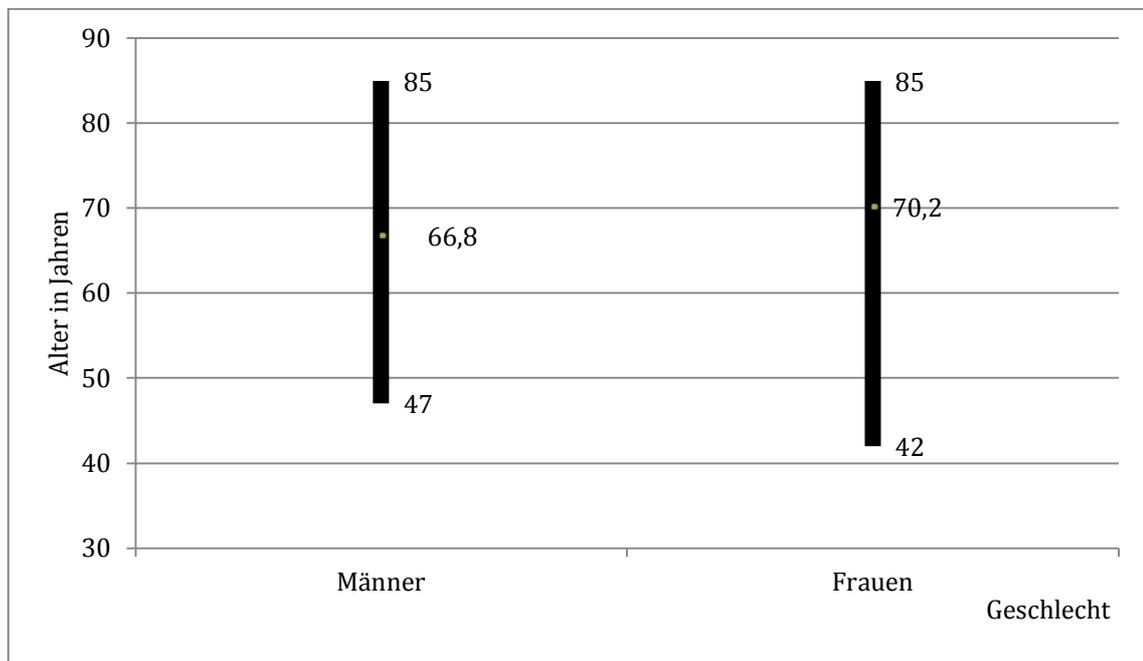


Abb. 13: Altersverteilung der Rezidivpatienten mit Darstellung der ältesten und jüngsten Patienten, sowie des Mittelwertes

Bei den Rezidivfällen kam es zu einer Zunahme des Männeranteils auf 65 % von zuvor 55 %. Absolut stehen diesen 65 Männern 32 Frauen gegenüber. Dieser prozentuale Anstieg ist signifikant. Abb. 14 zeigt die entsprechende Geschlechtsverteilung.

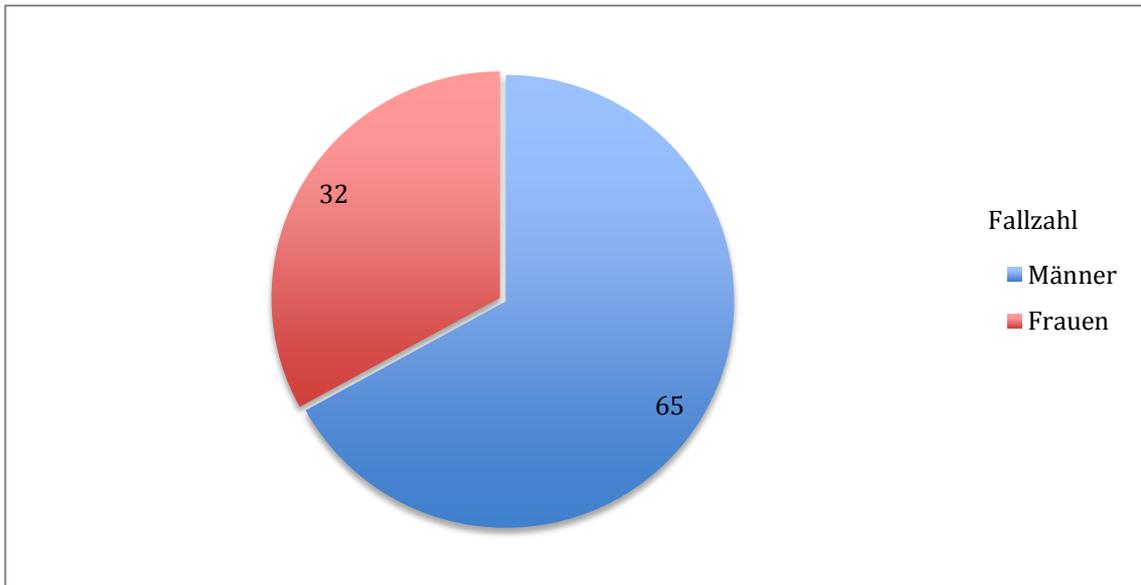


Abb. 14: Geschlechterverteilung Rezidivfälle (n = 97)

Auch bei den Grunderkrankungen dominieren die malignen Prozesse wie schon in der Grundgesamtheit, auffällig gering ist jedoch der Anteil mit Osteoporose – zwei Fälle ohne Fraktur und drei Fälle mit pathologischer Fraktur; gleichbedeutend mit 5 % der Rezidive. Je eine Mammakarzinom- bzw. Plasmozytompantin hatte jedoch noch eine nebenbefundliche Osteoporose. Die Abb. 15 zeigt die Zuordnung für multiples Myelom (30 Fälle), Mammakarzinom (19 Fälle), Prostatakarzinom (19 Fälle), Nierenzellkarzinom (22 Fälle) und Kolonkarzinom (zwei Fälle) – in Summe 95 %.

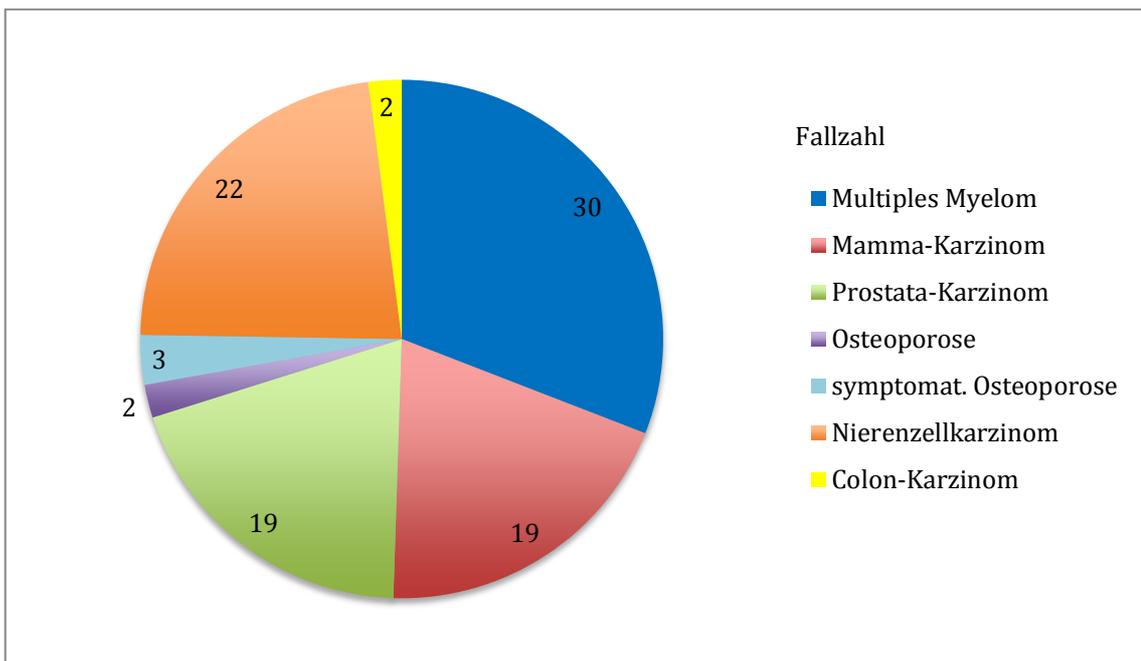


Abb. 15: Verteilung der Grunderkrankungen der Rezidivfälle (n = 97)

Bei der zu Grunde liegenden Medikation kommen weniger Kombinationen zur Anwendung. Der Anteil parenteral verabreichter Stoffe beträgt 95 %. Der Hauptanteil liegt erneut bei Zoledronsäure als Monotherapie mit 75 % oder 73 Fällen, weitere zehn Fälle in Kombination mit Pamidronsäure (11 %) und neun Fälle in Kombination mit Ibandronsäure (9 %). Lediglich fünf Fälle mit Risedronsäure als orales Medikament - entsprechen 5 % - stehen dem gegenüber. Die entsprechende Grafik wird in Abb. 16 gezeigt.

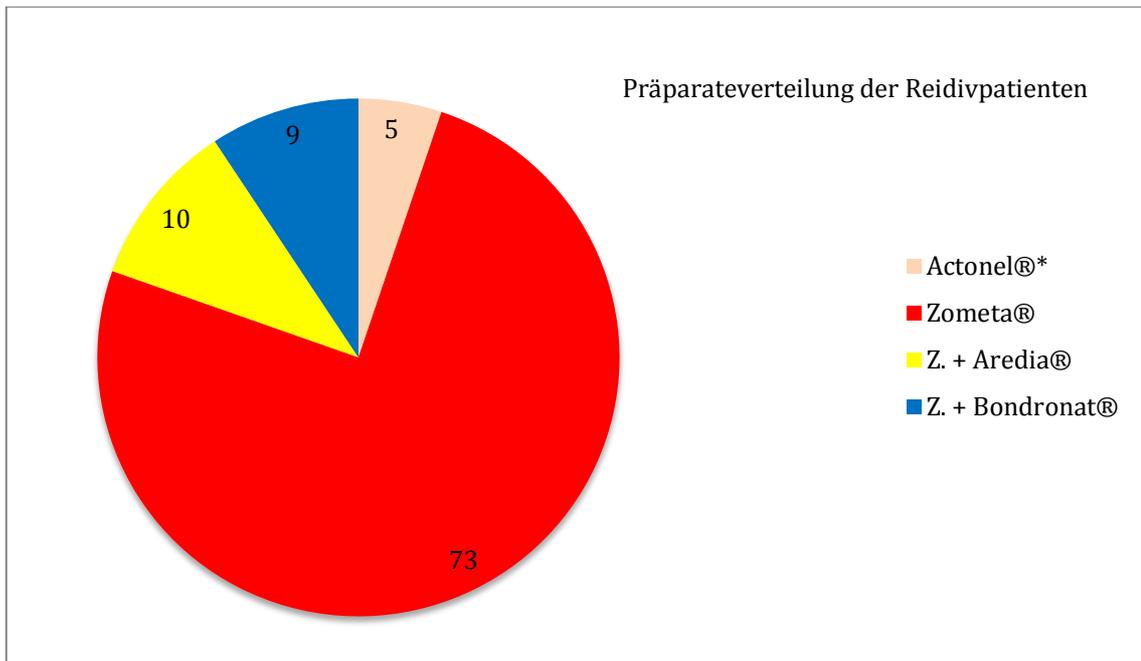


Abb. 16: Bisphosphonatmedikation der Rezidivfälle (n = 97),
orale Medikation *-markiert

Die bereits in der Gesamtheit gefundene Häufung an Nekrosen im Unterkiefer bestätigt sich auch bei der Analyse der Rezidivfälle, wobei auch innerhalb des Unterkiefers die Molarenregion beidseits deutlicher gegenüber der Frontzahnregion heraussticht.

Die unterschiedlichen Lokalisationen im Oberkiefer weisen keine Signifikanz für das Auftreten einer Nekrose auf.

In Abb. 17a (Oberkiefer) und 17b (Unterkiefer) sind die Lokalisationen der Rezidivkiefernekrosen in ihrer absoluten Häufung analog dem Zahnschema der FDI aufgetragen. Abermals sind ausgedehnte Befunde in allen entsprechenden Regionen erfasst.

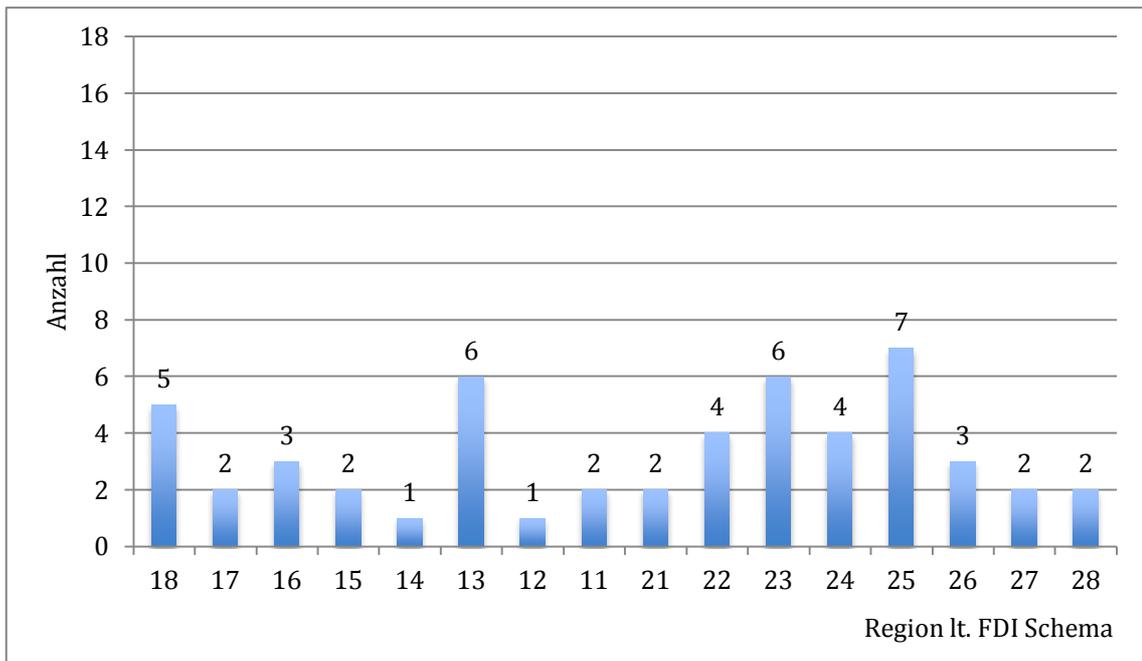


Abb. 17a: Lokalisation der Rezidive im Oberkiefer

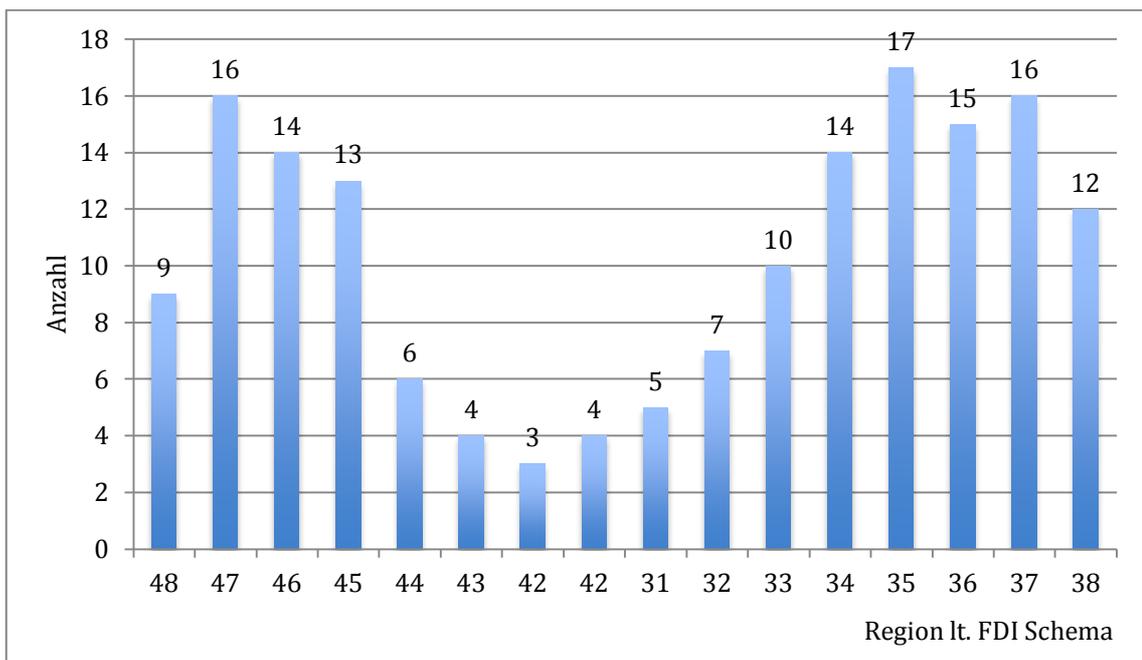


Abb. 17b: Lokalisation der Rezidive im Unterkiefer

Wie schon beim Primäreingriff, wird auch bei Folgeeingriffen, neben den Erfordernissen des operativen Zugangs, das anästhesiologische Risiko neu evaluiert. Insofern favorisieren wir, sofern umsetzbar, die Lokalanästhesie. Die Notwendigkeit ausgedehnterer Resektionen, insbesondere beim Rezidiveingriff führt jedoch zu einer Zunahme der Behandlung unter Allgemeinanästhesie.

Die oben dargestellte Nekrosehäufung im Molarenbereich, besonders distal mit teils schwierigen anatomischen Verhältnissen, zwingt bei weiteren Faktoren wie Würgereiz oder eingeschränkte aktive Mundöffnung des Patienten zu diesem Vorgehen. Der Anteil in Intubationsnarkose durchgeführter Operationen stieg von 27 % auf 33 % gering an. Die Verteilung der Narkoseform beim Folgeeingriff zeigt Abb. 18.

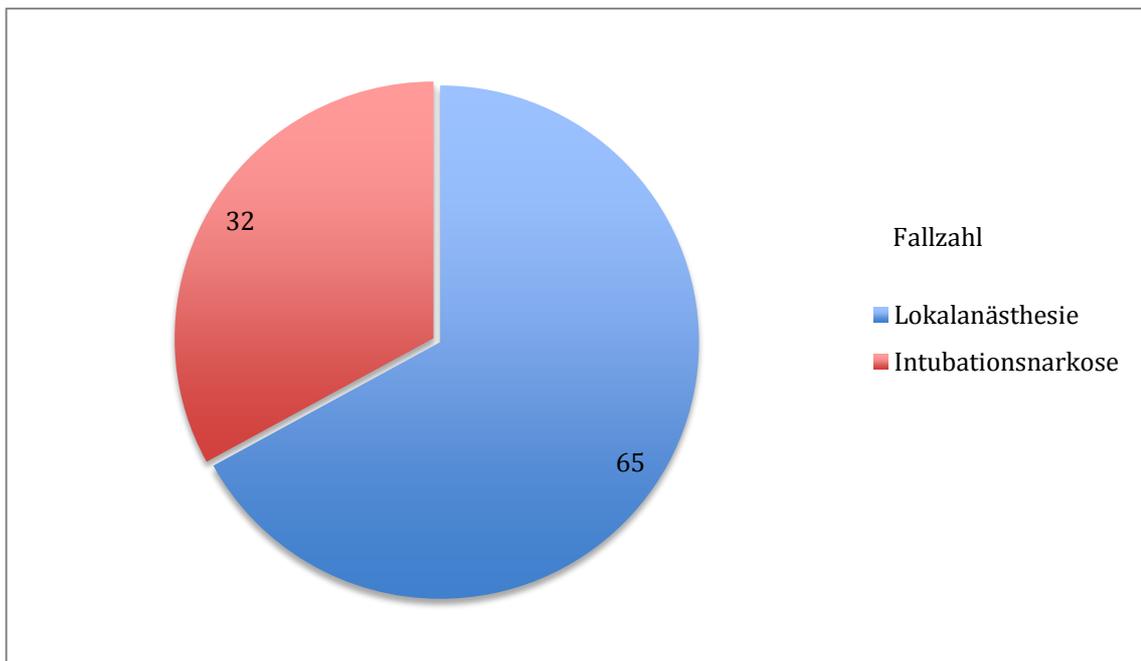


Abb. 18: Narkoseform der Rezidivoperationen (n = 97)

3.4 Zweitnekrose-Fälle

Da bei der Datenerhebung bekannter Kiefernekrose-Patienten im Rahmen einer erneuten stationären Aufnahme berücksichtigt wurde, ob es sich um eine neue (Zweitnekrose) oder vormals bekannte (Rezidiv) Lokalisation handelte, konnte diese Subgruppe gebildet werden.

Aufgrund der insgesamt geringen Anzahl von 23 Patienten wird auf eine umfangreiche grafische Darstellung verzichtet. Auch von Prozentangaben wird an dieser Stelle abgesehen. Bei umfangaufgrund deutlich eingeschränkter Aussagekraft wird an dieser Stelle auf Tab. 4 auf Seite 30 mit Darstellung signifikant getesteter Einzelparameter verwiesen. Es waren sechzehn Männer und sieben Frauen betroffen. Konkret: Eine Patientin mit symptomatischer Osteoporose, sechs Prostatakarzinom-Patienten, drei Patienten mit Mammakarzinom, davon ein Mann, fünf Nierenzellkarzinomerkrankte und acht

Plasmozytom-Patienten (je vier Männer und Frauen). Alle hatten Bisphosphonate i. v. erhalten, zweimal wurde Pamidronat, ansonsten Zoledronat als Monotherapie (17x) oder in Kombination (je zweimal mit Ibandronat oder mit Pamidronat) verabreicht. Ober- und Unterkiefer waren gleichermaßen betroffen, die aus den Zweitnekrosen entstandenen Rezidive (zwölf Fälle) verteilen sich mit sieben am Oberkiefer und fünf am Unterkiefer.

3.5 Ergebnisse der statistischen Analysen

Sämtliche Ergebnisse der univariaten Analysen sind tabellarisch im Anhang aufgelistet (Tab. 7 und 8). Fehlende Werte resultieren aus zu geringen Ereigniszahlen insgesamt oder in den zu vergleichenden Teilgruppen. Im Folgenden wird nur auf signifikante Parameter eingegangen.

Zunächst konnten im Hinblick auf das Auftreten eines Rezidivs das Geschlecht ($p = 0,007$), das Alter bei der ersten Kiefernekrose ($p = 0,035$) das Behandlungsjahr ($p < 0,001$), Erkrankung an Osteoporose ($p = 0,001$), Erkrankung an einem Nierenzellkarzinom ($p = 0,002$), Medikation mit Kortikoiden ($p = 0,016$), die Applikationsform der Bisphosphonate (per os vs. intravenös) ($p = 0,005$) und die Lokalisation im Frontzahnbereich ($p = 0,030$) als statistisch signifikant ermittelt werden.

Frauen haben demnach ein geringeres Rezidivrisiko ($OR = 0,45$), ebenso sinkt das Risiko bei höherem Lebensalter ($OR = 0,2$ beim Vergleich der bis 60-Jährigen mit den über 80-Jährigen). Ebenso deutlich fällt die Analyse bei der Betrachtung des OP-Zeitpunktes aus. Sinkt das Risiko im Zeitraum 2008 bis 2010 gegenüber 2002 bis 2007 auf gut $\frac{1}{3}$ ($OR = 0,35$) so konnte im Zeitraum 2011 bis 2013 dies noch weiter gesenkt werden ($OR = 0,15$). Da die meisten Patienten entweder an Osteoporose **oder** an einem Malignom erkrankt waren, ergibt sich bei einer OR von 0,18, dass „Nicht-Osteoporose“-Patienten ein über 5-mal höheres Rezidivrisiko haben. Insbesondere bei Patienten mit Nierenzellkarzinom findet sich eine deutliche Risikoerhöhung ($OR = 3,9$). Eine Komedikation mit Kortikoiden ($OR = 2,58$), sowie eine intravenöse Verabreichung der Bisphosphonate ($OR = 6,56$) steigern ebenso das Auftreten von Kiefernekrosen. Eine OR von 0,53

für den Frontzahnbereich ist Ausdruck für die klinisch häufiger gesehenen Nekrosen im Seitenzahngebiet.

Die Werte für signifikante Einzelgrößen sind in Tab. 4 mit den dazugehörigen Odds Ratio sowie dem 95 % Konfidenzintervallgrenzen aufgezeigt.

Merkmal	Stufe 1	Rezidiv- risiko	Stufe 2	Rezidiv- risiko	Odds Ratio	95 % - Konfidenz- Intervall	p-Wert
Geschlecht	w	0,346	m	0,542	0,45	0,25-0,80	0,007
Alter (Jahre)	über 60 bis 70	0,542	bis 60	0,584	0,84	0,35-2,03	0,035
Alter (Jahre)	über 70 bis 80	0,421	bis 60	0,584	0,52	0,22-1,20	
Alter (Jahre)	über 80	0,222	bis 60	0,584	0,20	0,06-0,70	
OP-Jahr	2008 bis 2010	0,510	2002 bis 2007	0,750	0,35	0,15-0,83	< 0,001
OP-Jahr	2011 bis 2013	0,306	2002 bis 2007	0,750	0,15	0,06-0,35	
Osteoporose	ja	0,165	nein	0,519	0,18	0,07-0,48	0,001
Nieren-Ca	ja	0,739	nein	0,420	3,90	1,69-9,02	0,002
Kortikoide	ja	0,652	nein	0,421	2,58	1,20-5,54	0,016
per os vs i. v.	i. v.	0,521	per os	0,142	6,56	1,79-24,09	0,005
Frontzähne	ja	0,356	nein	0,512	0,53	0,30-0,94	0,030

Tab. 4: Unadjustierte Signifikanzwerte der univariaten Analyse der Merkmale mit $p < 5\%$, Odds Ratio und 95 %-Konfidenzintervall

Im Zuge der Datenerhebung wurde bei mehrfacher Behandlung ein Auftreten einer Nekrose mit mindestens einer Zahnposition Abstand (gemäß internationalem Zahnschema) zur ursprünglichen Nekrose nicht als Rezidiv, sondern als

Zweitnekrose gewertet. Auch hierfür wurden in analoger Weise zu den Rezidiv-Fällen univariate Analysen durchgeführt. Signifikanz fand sich für die OP-Nummer, d. h. die Anzahl der Voroperationen ($p < 0,001$), einen vorangegangenen kieferchirurgischen Eingriff ($p = 0,003$), sowie für die regio 13 (rechter oberer Eckzahn) ($p = 0,003$). Auch die „Globallokalisationen“ Oberkiefer ($p = 0,009$) und Unterkiefer ($p = 0,027$) sind signifikant, jedoch mit divergenten Odds Ratio. In Tab. 5 wird dies zusammenfassend dargestellt.

Merkmal	Stufe 1	Zweit- nekrose- Risiko	Stufe 2	Zweit- nekrose- Risiko	Odds Ratio	95 % - Konfidenz- Intervall	p-Wert
OP-Nr	2	0,238	1	0,022	13,68	4,05-46,23	< 0,001
OP-Nr	3	0,307	1	0,022	19,37	5,04-74,47	< 0,001
OP-Nr	4	0,265	1	0,022	15,81	3,64-68,74	< 0,001
regio 13	ja	0,330	nein	0,085	5,32	1,81-15,62	0,003
MKG vor BRONJ	ja	0,192	nein	0,063	3,56	1,54-8,22	0,003
Oberkiefer	ja	0,174	nein	0,066	2,97	1,33-6,68	0,009
Unterkiefer	ja	0,076	nein	0,169	0,40	0,18-0,90	0,027

Tab. 5: Unadjustierte Signifikanzwerte der univariaten Analyse der Merkmale mit $p < 5 \%$, Odds Ratio, 95 %-Konfidenzintervall - Zweitnekrose

Neben den zweistelligen Werten bei Betrachtung der OP-Nummer mit dem Maximum für den dritten Eingriff (OR = 19,37) weisen auch mkg- (mund-, kiefer-, gesichtschirurgische Vor-OP (OR = 3,56), regio 13 (OR = 5,32) und der Oberkiefer allgemein (OR = 2,97) eine Risikoerhöhung für das Auftreten einer Zweit-Nekrose auf.

Die in der univariaten Analyse signifikant getesteten Merkmale (Tab. 5) wurden zusätzlich einer multivariaten Untersuchung unterzogen, um Effekte, die sich ggf. gegenseitig bedingen, auszuschließen. Dabei ergaben sich die in Tab. 6 genannten Werte. Sowohl das Jahr der Behandlung, das Erkranktsein an einem Nierenzellkarzinom als auch eine Kortikoid-Komedikation blieben signifikant als Risikofaktor für die Entstehung eines Nekroserezidives. Die Lokalisation zeigte noch eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,09$).

Merkmal	p-Wert
Geschlecht	0,4771
Alter bei BRONJ	0,5338
Jahresgruppe	0,0286
Osteoporose	0,2270
Nieren-Ca	0,0032
Kortikoide	0,0134
per os vs i. v.	0,4358
Frontzahn	0,0925

Tab. 6: Einflussgrößen für das Auftreten eines Kiefernekrose-Rezidives bei multivariater Analyse mit p-Wert

3.6 Fallbeispiele

Neben einem Kasus mit typischem Erscheinungsbild und vergleichsweise einfacher chirurgischer Sanierung (Abb. 19 - 22) werden im Anschluss beispielhaft zwei Fälle mit erheblichem chirurgischen Aufwand demonstriert.

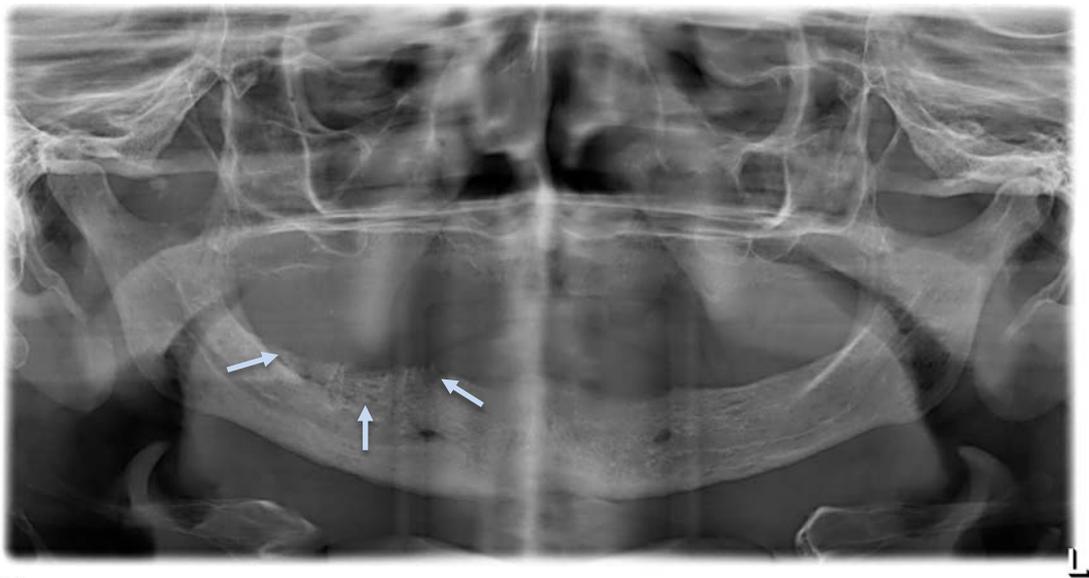


Abb. 19: OPG (P1) präoperativ, Sequester im Unterkiefer (↑)



Abb. 20a, b: Klinisches Bild vor (a) und nach (b) Aufklappung



Abb. 21a, b: Unterkiefer ohne Nekrose (a) und Wundverschluss mit Drainage (b)

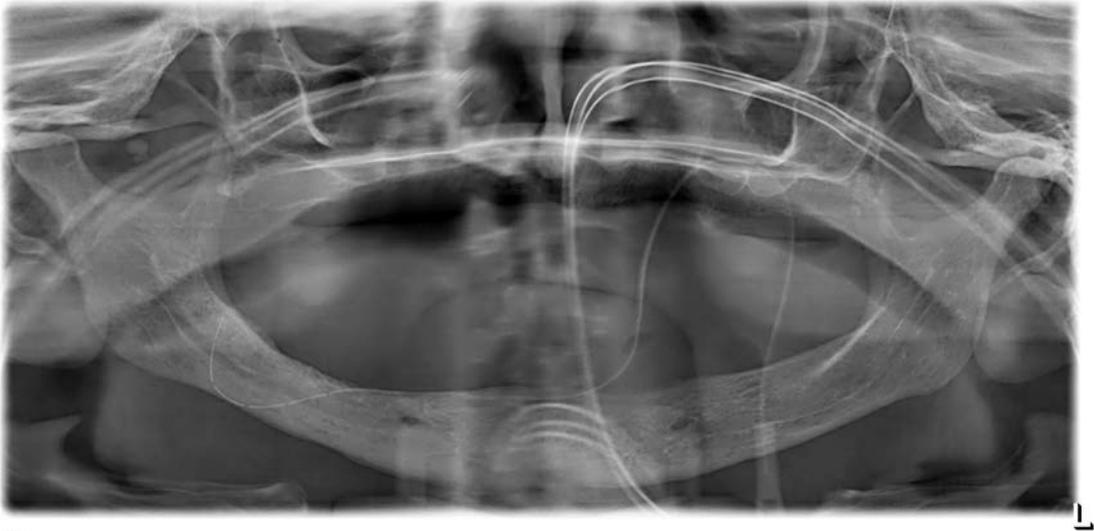


Abb. 22: OPG (P1) postoperativ

Der erste komplexe Fall zeigt eine 74-jährige Frau mit Unterkiefernekrose nach Zahnextraktion regio 046 alio loco, sowie einer Zweitnekrose im Oberkiefer links in Beziehung zu insuffizientem Zahnersatz mit Notwendigkeit einer Kontinuitätsresektion und Stabilisierung über einen Fixateur extern und Hemimaxillektomie links (Abb. 23 - 28):



Abb. 23: OPG (P1) präoperativ



Abb. 24a, b: Nekrosen regio 046 (a) und regio 022 (b)

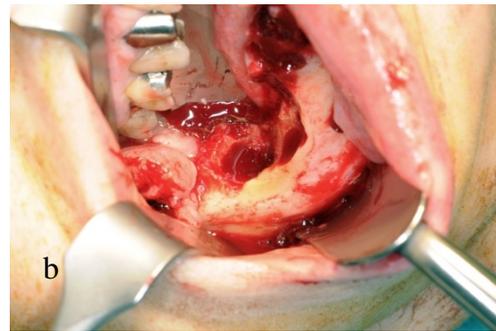


Abb. 25a, b: Situs nach Extraktion Zahn 47(a) und Alveolotomie – Totalnekrose (b)

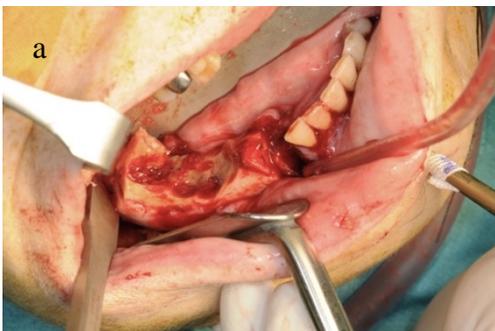


Abb. 26a, b: Kontinuitätsresektion (a) und Resektat (b)



Abb. 27: Fixateur extern in situ



Abb. 28: OPG (P1) postoperativ

Bislang erfolgte in unserer Klinik noch kein autologer Knochenaufbau mittels Beckenkammtransplantat. Das auch bei uns etablierte Verfahren nach tumorbedingter Resektion oder im Rahmen einer Augmentation bei Atrophie wird von uns im Kontext der Bisphosphonat-Dauermedikation kritisch bewertet. Ein zweizeitiges Vorgehen wird in jedem Fall empfohlen [94].

Neben der Rekonstruktion des Knochens sind auch tegumentale Defekte gelegentlich führend.

Als Beispiel dafür soll der dritte Fall einer 53-jährigen Frau mit erheblichem Weichteildefizit nach Nekrektomie mit der Notwendigkeit eines Nasolabial-Lappens zum spannungsfreien plastischen Wundverschluss (Abb. 29 - 33) demonstriert werden:

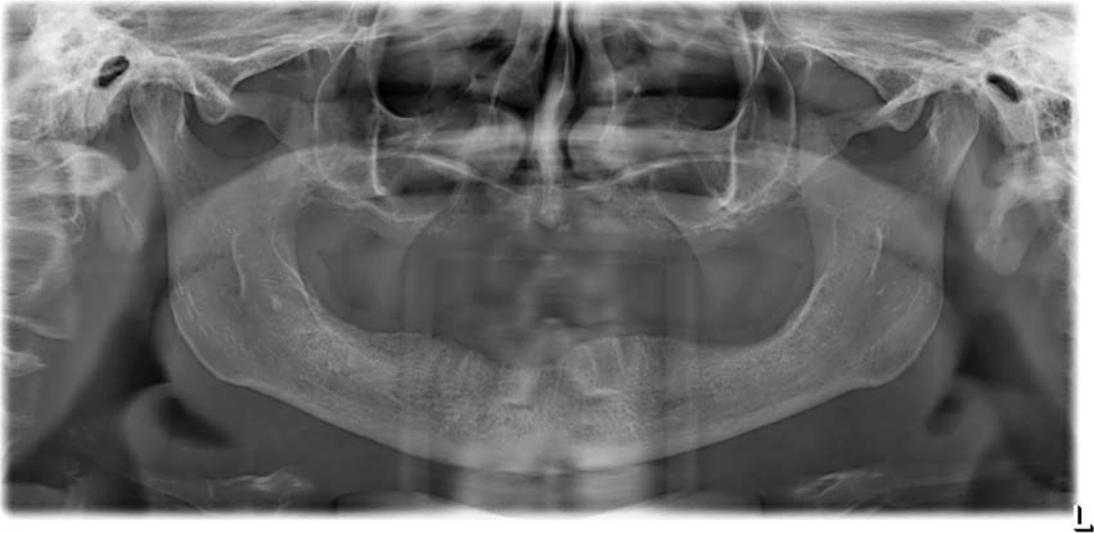


Abb. 29: OPG (P1) präoperativ



Abb. 30a, b: Nach Nekroseumschneidung (a); nach Sequesterotomie und Alveolotomie (b) – (Problem des fehlenden Vestibulums bei primärem Verschluss)



Abb. 31a, b: Nasolabial-Lappen angezeichnet (a) und mobilisiert (b) (* = Arterie)



Abb. 32a, b: Lappen in situ vernäht (a) und extraorale Naht (b)

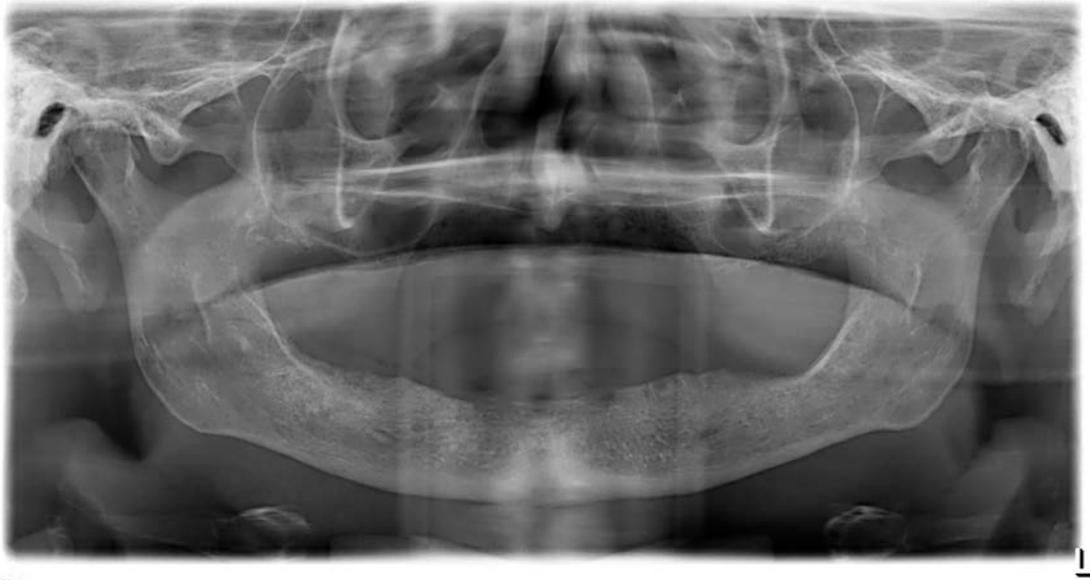


Abb. 33: OPG (P1) postoperativ

4. Diskussion

Die moderne onkologische Pharmakotherapie, sowie die Behandlung der Osteoporose sind ohne den Einsatz hochwirksamer Medikamente kaum denkbar. Die Wirkpotenz der Bisphosphonate wird kontinuierlich gesteigert [10], wodurch Schmerzen aufgrund ossärer Destruktionen, maligne Hyperkalzämien sowie das Auftreten pathologischer Frakturen deutlich gesenkt werden konnten und damit ein positiver Beitrag zur Lebensqualität geleistet wird [14, 29]. Nach initial wenigen Nebenwirkungsmeldungen kam es ab 2001 zu ersten Meldungen und ab 2003 schließlich auch zu wissenschaftlichen Publikationen über das Krankheitsbild der bisphosphonatassoziierten Kiefernekrose [90, 98, 154]. Seither steht sowohl die Pathogenese als auch Diagnostik und Therapie bzw. Prophylaxe im Fokus der internationalen Forschung.

Die absolute Zunahme der verordneten Tagesdosen hat hier zu einem ebenso deutlichen Anstieg der Fallzahlen, wie die Ausweitung des Behandlungsspektrums und Etablierung weiterer Präparate geführt [140]. Insbesondere im Bereich onkologischer Pharmakotherapie sind entsprechende Interaktionen bzw. unerwünschte Nebenwirkungen auch bei Nicht-Bisphosphonaten festzustellen [8, 111, 120]. Es sei beispielhaft auch auf neue Medikamente wie den monoklonalen Antikörper Denosumab (Prolia® / Xgeva®, Firma AMGEN) verwiesen, welcher auch bei Patienten unserer Klinik als „Austausch“-Präparat für Bisphosphonate eingesetzt wird [108, 141].

Diese Entwicklung kann auch in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg nachvollzogen werden. Nach einem Jahr mit geringerem Patientenaufkommen (2013) liegen die Patientenzahlen für 2014 und 2015 zwischen 50 und 60 und damit deutlich über dem in dieser Untersuchung berücksichtigtem Maximum von 42 aus dem Jahr 2011.

Auf einen häufig wenig beachteten Aspekt in Bezug auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen sei noch verwiesen: In Deutschland sind sowohl in ärztlichen wie zahnärztlichen Wochenzeitschriften regelmäßig Meldebögen zu unerwünschten Nebenwirkungen von Arzneimitteln abgedruckt. Dennoch muss von einer hohen

Dunkelziffer an „Nichtmeldungen“ ausgegangen werden, wie am Beispiel skandinavischer Länder gezeigt werden konnte [79].

Deutlich wurde, dass der stets zu begrüßende Ansatz einer interdisziplinären Versorgung des Patienten, nur über eine konsequente Kommunikation zwischen den Patienten betreuenden Ärzten realisiert werden kann [73, 119].

Das Informationsdefizit zwischen Verordner, wie Hausarzt, Orthopäde, Onkologe auf der einen Seite, und Zahnarzt bzw. MKG-Chirurg als Behandler auf der anderen Seite besteht trotz intensiver Fort- und Weiterbildung nach wie vor [50].

Insbesondere bei Patienten besteht eine teils erhebliche Unkenntnis zur Gefahrenlage bzw. zu den notwendigen Verfahrensweisen unter Bisphosphonatmedikation [11]. Auch diese Lücke kann nur ärztlicherseits geschlossen werden.

Nicht nur von Seiten der MKG-Chirurgie muss im Anbetracht der gravierenden Probleme, welche im Rahmen manifester Kiefernekrosen entstehen, der Nutzen der bekannten wie auch neu entwickelter Medikamente hinterfragt werden.

So sei exemplarisch für FIT [15] eine NNT (number needed to treat) von 15 und für HORIZON [16] eine NNT von 18 erwähnt. In einer jüngst veröffentlichten Studie zu Romosozumab [28] ergibt sich gar ein Wert von 77 für zu behandelnde Patienten um einen Schadensfall – in diesem Fall die pathologische Wirbelfraktur zu verhindern. Angesichts dieser Werte sollte die Diskussion zum Einsatz der Medikamente nicht über die relative Risikoreduktion, sondern über den absoluten Nutzen geführt werden, da ja alle Patienten das Nebenwirkungsrisiko tragen. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität wesentlich stärker bei Patienten mit derartig kompromittierter Mundhöhle sank, als z. B. bei an Mundhöhlenmalignom erkrankten Patienten [82]. Schließlich sei auf einen Fall einer Sekundärkomplikation verwiesen, bei dem durch Fortleitung einer infizierten BRONJ im Oberkiefer über Kieferhöhle und Sinus ethmoidales ein Hirnabszess resultierte [158].

4.1 Allgemeine Daten

4.1.1 Grundgesamtheit

Bei der vorliegenden Arbeit wurden 175 Patienten untersucht. Trotz der mehrjährigen wissenschaftlichen Bearbeitung des Themas sind die verfügbaren Daten immer noch begrenzt [72]. Der Großteil der Publikationen beschreibt deutlich kleinere Fallzahlen [7, 54, 74], teils auch als Fallreport [30, 64, 89, 106, 129]. Durch multizentrische Datenerhebung bzw. systematische Übersichtsarbeiten mittels Metaanalyse [20, 122, 134] sind jedoch auch Arbeiten mit vergleichbarer, vereinzelt größerer Kollektivstärke entstanden [43, 137, 147]. Das durchschnittliche Alter bei erstmaligem Auftreten der BRONJ betrug 68,9 Jahre, 67,5 Jahre bei den Männern und 70,6 Jahre bei den Frauen. Die Altersspanne reichte von 40 bis 85 Jahre (Männer) bzw. von 40 bis 90 Jahre (Frauen). Bezüglich der Altersverteilung bestehen keine Unterschiede im Vergleich dieser Arbeit zu den aktuellen Publikationen [24, 43]. Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung gibt es einen Männerüberschuss im Verhältnis von 1,25:1, der sich formal nicht erklären lässt.

Maligne Tumoren und auch die Osteoporose sind Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters, insofern erklärt sich auch das Auftreten der BRONJ zwischen der 5. bis 7. Lebensdekade.

Multiples Myelom, Prostatakarzinom und Mammakarzinom sind die drei häufigsten, etwa gleich oft zugrundeliegende Erkrankungen bei den Patienten dieser Arbeit. Sie machen 75 % aus. Die primäre Osteoporose findet sich bei lediglich 12 % der Patienten. Die übrigen Fälle resultieren auch aus dem malignen Formenkreis mit Nierenzell-, Colon- und Magenkarzinom. In größeren Fallserien finden sich ähnliche Verteilungen [1, 38, 59]. Da bei maligner Grunderkrankung die Hauptindikation für die intravenöse Anwendung gegeben ist, findet sich auch bei der Analyse der Applikationsform eine entsprechende Verteilung von 149 i. v. zu 26 per os bzw. ca. 6:1 oder 85,2 %.

Auch hinsichtlich des verwendeten Bisphosphonates war Zoledronat in 127 der 149 Fälle mit intravenöser Anwendung vertreten (84,7 %). Die Ursachen für diese Häufung könnten zum einen in den spezifischen Eigenschaften von Zoledronat liegen: Amino-Bisphosphonat mit der höchsten Knochenaffinität und der höchsten

Wirkpotenz [86], zum anderen besteht ein hoher Verschreibungsanteil [60].

Bei der Lokalisation der Nekrose zeigte sich in der vorliegenden Arbeit neben einem Überwiegen des Unterkiefers auch eine Häufung im Seitenzahnbereich beider Kiefer [1, 90, 91]. Im Gegensatz zu anderen Knochen des Skelettes weisen die Kieferknochen eine hohe natürliche Knochenumbaurate auf. [47, 56]. Der kompakte, eher magistral blutversorgte Unterkiefer ist im Hinblick auf die antiangiogenetische Potenz der Bisphosphonate auch unter diesem Aspekt anfälliger als der eher gut durchblutete, spongiöse Oberkiefer [1, 91, 124].

Neben systemischen Ursachen für die Entstehung einer BRONJ werden auch lokale Faktoren verantwortlich gemacht. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei 39 % der Patienten eine Extraktion vorausgegangen war, bei 14 % ein Eingriff im Rahmen dentoalveolärer Chirurgie stattgefunden hatte, 10 % in Folge einer Prothesendruckstelle sowie 9 % bei chirurgischem Sanierungsbedarf (ausgedehnte kariöse Läsionen, Parodontopathien) eine BRONJ entwickelt hatten. Diese lokalen Auslöser werden auch aktuell regelmäßig genannt [7, 54, 74]. Gerade der marginalen Parodontitis wird aktuell eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese zugesprochen [78, 132, 142, 143].

Als häufige Komorbidität wird der Diabetes mellitus beschrieben [1, 152]. Auch in dieser Arbeit konnte bei 21 % der Patienten diese Nebendiagnose gestellt werden (37 von 176). Die diabetische Mikroangiopathie und Endothelzellfunktion kann zu Ischämie, eingeschränktem Knochenstoffwechsel und damit zu verzögerter Wundheilung und verminderter Infektabwehr führen [145]. Da jedoch auch in der durchschnittlichen Bevölkerung eine ähnlich hohe Prävalenz besteht [71], ist ein eindeutiger Zusammenhang mit dieser retrospektiven Studie nicht beweisbar.

4.1.2 Rezidivpatienten

Aufgrund der über die Jahre absoluten Zunahme der Patienten, welche sich erstmals mit einer BRONJ in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg vorstellten, war auch eine Zunahme der Rezidivfälle zu erwarten. Gegen diesen Trend konnte durch klinikinterne Anpassung der Therapiemodalitäten (Verlängern der intravenösen antimikrobiellen Therapie von initial 3 Tagen auf 10 Tage, Alveolotomie, welche

über eine bloße Nekrektomie hinausgeht, Einbringen einer Saugdrainage zur Prophylaxe eines Hämatoms zwischen Mukoperiost und Knochen, sowie der plastische, dichte Wundverschluss) eine Reduktion der Rezidivquote erreicht werden. Zu Beginn des Untersuchungszeitraumes lag sie bei 50 %, zum Ende bei 38 %. In den letzten Jahren konnte dieser Wert auf unter 30 % gesenkt werden. Ein Wert, der sich innerhalb der publizierten Erfolgsquoten befindet [134].

Die Altersverteilung entspricht der des Gesamtpatientenkollektives, wobei die Männer im Durchschnitt wieder etwas jünger als die Frauen waren (66,8 Jahre vs. 70,2 Jahre).

Wesentlich auffälliger und auch abweichend von aktuellen Untersuchungen [18, 111] stellte sich die Geschlechtsverteilung dar. Ein Grund für den mit 65 % deutlich erhöhten Männeranteil findet sich bei der Analyse der Grunderkrankungen. Maligne Tumoren dominieren mit 95 % als Verordnungsgrund. Eine OR von 0,18 für Osteoporose ist Ausdruck für ein gut fünffach niedrigeres Risiko für ein Nekroserezidiv gegenüber Patienten mit Krebserkrankung. Jedoch nahm innerhalb der Malignom-Gruppe der Anteil mit Patienten, welche ein Nierenzellkarzinom hatten überproportional (von 12 % auf 24 %) zu. Alle Nierenzellkarzinompatienten waren Männer. Im Gegensatz dazu sank der Anteil der Mammakarzinom-Patienten (von 24 % auf 21 %) wobei zwei der drei Männer mit dieser eher seltenen Diagnose ein Nekroserezidiv erlitten.

Auch bei der univariaten Analyse konnte das Nierenzellkarzinom als Risikofaktor identifiziert werden (OR = 3,9). Möglicherweise führt dies zu einer Einschränkung der renalen Ausscheidung und somit zu einer höheren Wirkstoffkonzentration oder längeren Eliminationshalbwertszeit, welche das Auftreten der Nekrose begünstigen.

Die Verteilung der Medikationsform entspricht dann wieder den Angaben in der Literatur [1, 12, 91, 124] mit 95 % i. v.-Medikation – sämtlich als Zoledronatmonotherapie (75 %) oder in Kombination mit Pamidronat (11 %) bzw. Ibandronat (9 %). Die OR von 6,56 von i. v. vs. oral war in dieser Arbeit statistisch signifikant ($p = 0,005$)

In zahlreichen Publikationen wird auf eine Häufung der Nekrose im Unterkiefermolarenbereich hingewiesen [1, 90, 91]. Hier bestätigte sich auch bei

der Analyse der Rezidivfälle eine signifikante Verteilung mit entsprechendem Maximum. Sowohl der Unterschied von Ober- zu Unterkiefer, als auch von Seitenzahnggebiet zum Frontzahnbereich, fiel deutlicher als bei den Ausgangsbefunden aus. Anders ausgedrückt, wenn es ein Rezidiv gibt, dann am häufigsten im Unterkiefer-Seitenzahnggebiet (61 % aller Rezidivlokalisationen).

Diabetes mellitus wies nur ein moderat erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidives auf (OR = 1,29), jedoch ohne Signifikanz ($p = 0,458$). Ein stärkerer Einfluss war bei einer Kortikoidmedikation (OR = 2,58) statistisch signifikant ($p = 0,016$) nachweisbar.

4.2 Pathogenesemodelle

Die Kapitel 1.2.3 erwähnten Haupthypothesen zur Entstehung der BRONJ sollen nun wertend dargestellt werden:

- Bisphosphonatbedingte Hemmung von Osteoklasten und -blasten führt zu einem gestörten Knochenumbau mit konsekutiv gestörter Knochenheilung [91]

Die Knochenbilanz ist unter Therapie mit Bisphosphonaten positiv, dennoch entsteht durch Apoptose der Osteoklasten und Osteoblasten eine azelluläre Matrix, die insbesondere den hohen und permanenten mechanischen Beanspruchungen im Rahmen des Kauvorgangs nicht mehr gewachsen ist [131]. Die Bisphosphonatwirkung ist dabei konzentrationsabhängig: Bei niedrigen Konzentrationen resultiert eine Osteoblastendifferenzierungshemmung, bei hohen Konzentrationen ist eine toxische Wirkung auf Osteoblasten nachweisbar [62]. Ausdruck dessen sind die histologisch nachweisbaren Mikrofrakturen [10, 75]. Wurde zum einen kein Einfluss auf die Knochenstabilität gesehen [25], so erklärt sich zum anderen die sogenannte „atypische Femur-Fraktur“, ein Krankheitsbild, bei dem als vermeintliche Spontanfraktur der Oberschenkel bei inadäquatem Trauma bricht, mit diesem Modell [51]. Gerade die natürlicherweise höchste Umbaurate im Kieferknochen [47] mit der konsekutiv stärksten Reduktion [95] spricht für die Beschränkung des Krankheitsbildes auf die Kiefer.

- Bisphosphonate besitzen eine antiangiogenetische Potenz durch Inhibition intraossärer Endothelzellen [42, 98, 157]

Neben einer gestörten lokalen Blutversorgung [6, 9, 34] stehen die systemischen antiangiogenetischen Aspekte, seit der Erstbeschreibung der BRONJ im Fokus der Erklärungsmodelle [90]. Die anatomischen Unterschiede von Ober- zu Unterkiefer – hier die gut vaskularisierte, spongiöse Maxilla, dort die magistral versorgte Mandibula mit dicker Kortikalis, sprechen für die Häufigkeitsverteilung in der Literatur, die auch in dieser Arbeit eindrucksvoll bestätigt werden konnte. Allerdings wird damit das alleinige Auftreten einer Nekrose im Kiefer nicht erklärt.

- Bisphosphonate verursachen eine direkte (toxische) Epithelschädigung mit sekundär freiliegendem Knochen [116, 117]

Die überaus dünne und empfindliche, den Kieferknochen bedeckende Mundschleimhaut stellt insofern ein Alleinstellungsmerkmal dar, als dass die übrigen Knochen des Skeletts von deutlich dickeren, mechanisch belastbareren Gewebeschichten bedeckt sind. Kommt es dann zur down-Regulation von Schlüssel-Angiogenese-Genen in gingivalen Fibroblasten [107], wird die Schutzschicht lokal destabilisiert. Zusammen mit der Hypothese:

- Bisphosphonate bewirken eine kompromittierte Infektabwehr in der Mundschleimhaut [116, 156]

wird hierbei der besonderen Situation der Mundhöhle hinsichtlich infektiologischer Rahmenbedingungen Rechnung getragen. In der Mundhöhle findet sich eine komplexe Mischflora. Eine Infektion mit aeroben wie anaeroben Keimen ist jederzeit möglich und führt über eine Senkung des pH-Wertes zu einem circulus vitiosus hinsichtlich der Akkumulation der Bisphosphonate und deren schädlicher Wirkung [110]. Im histologischen Bild bestätigt sich oft eine bakterielle Besiedlung nekrotischen Knochens. Dabei wird regelmäßig auch *Actinomyces* spp. nachgewiesen [133]. Dieser kann sich nur mit Hilfe proteolytischer Enzyme anderer Keime in den Geweben festsetzen. Diese Mischinfektion wird als bedeutsam bei der Entstehung der BRONJ [64] angesehen und konnte tierexperimentell verifiziert werden [66]. Da sich zu allen genannten

Aspekten klinische Korrelate finden lassen, ist in der Zusammenschau von einer multifaktoriellen Genese auszugehen.

4.3 Diagnostik

Die Diagnostik, insbesondere die Frage einer geeigneten radiologischen Bildgebung, der BRONJ, ist Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen [23, 138]. In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. wird immer ein OPG (P1) angefertigt. Fallen bei der klinischen Inspektion der Mundhöhle oder im OPG (P1) Besonderheiten auf, veranlassen wir eine Dünnschicht-CT oder eine DVT des betroffenen Kiefers, um zusätzliche Informationen bzgl. der dreidimensionalen Ausdehnung der Nekrose zu erhalten [68]. Der Einsatz von PET-CT (Positronenemissionstomographie-Computertomographie) oder kontrastverstärktem MRT zeigt zwar eine größere Ausdehnung der Nekrose im Vergleich zum konventionellen Röntgen [53, 77]. Es ergibt für die OP-Planung aber keine Zusatzinformationen, sodass wir sie nicht durchführen. Die radiologischen Zeichen sind zudem nicht pathognomonisch [46, 52] und korrelieren nicht immer mit dem intraoperativen Situs. Dennoch ist der Verlust von Knochenmasse [153] radiologisch nachweisbar. Dass Hartgewebsveränderungen wie Sequester in der CT besser sichtbar, dafür aber die weichgewebige periostale Begleitreaktion in der MRT deutlicher abgebildet wird, konnte tierexperimentell nachgewiesen werden [150]. Eine Konsequenz für den klinischen Alltag leitet sich daraus jedoch nicht ab. Zum Einsatz des DVT liegen derzeit noch keine publizierten Daten hinsichtlich Sensitivität oder Spezifität vor.

4.4 Therapie

Hinsichtlich der Therapie gibt es nach wie vor kontroverse Haltungen, da durch chirurgische Maßnahmen auch eine Verschlechterung klinischer Symptome resultieren kann [54]. Neben möglichst konservativem Vorgehen mit allenfalls minimalinvasivem Vorgehen [63, 85, 99] auch im Stadium 1 [7], sowie topischer Minocyclinanwendung bei fortgeschrittenen Stadium [69], wird im Gegensatz dazu die chirurgische Abtragung nekrotischen Gewebes zur alleinigen Sicherstellung einer Heilung [1, 64, 74] insbesondere im Stadium 2 und 3 [18] propagiert.

Übereinkunft besteht in der Annahme, dass eine präventive Zahnsanierung vor Bisphosphonatmedikation das Risiko deutlich reduziert, wenn nicht gar eliminiert [37]. Als adjuvante Maßnahme wird der Einsatz ozonangereicherter Mundspüllösungen vorgeschlagen [22]. Auch wird an photodynamischen Verfahren geforscht [55]. Bei kleinen Kollektiven wurden mit rein konservativen Therapien bis zu 50 % mukosale Abheilung erreicht [146].

Wir können solche Werte nicht bestätigen. Alle nicht operierten Patienten zeigten keinerlei Heilungstendenz. In lediglich zwei Fällen kam es nach stattgehabter Nekrektomie mit fehlender primärer Wundheilung in der poststationären Nachbehandlung noch zur sekundären Wundheilung unter konservativem Therapieregime.

Unter ökonomischen Aspekten stellt die Behandlung, insbesondere extensive chirurgische Maßnahmen unter stationären Bedingungen, eine wachsende Belastung der Solidargemeinschaft dar [105], sodass es Ziel sein muss, präventiv an möglichst vielen Stellen einzugreifen, um sowohl bei der Schwere, als auch der absoluten Anzahl, positiv auf die Krankheitsverläufe einzuwirken.

Die Kosten für die akute, initiale Behandlung mit dem Erfordernis eines Fixateurs extern (Abb. 23 - 28) liegen bei über 10000 Euro. Die Folgekosten sind nicht kalkulierbar.

Die Kosten für die Anlage eines Nasolabial-Lappens (Abb. 29 - 33) nebst Lappenstieldurchtrennung nach Einheilung betragen ca. 9000 Euro.

Eine stationäre Behandlung mit Operation (Nekrektomie mit plastischem Wundverschluss; Abb. 19 - 22) und 10-tägiger intravenöser antimikrobieller Therapie verursacht je nach Begleiterkrankung und Narkoseform Kosten zwischen 5000 Euro und 7000 Euro.

Die oben genannten Zahlen wurden aus dem klinikeigenen DRG (diagnosebezogene Fallgruppen)-Abrechnungsprogramm entnommen und zeigen, dass sowohl für den Einzelfall, als auch für die in der Gesamtheit anfallenden Kosten eine volkswirtschaftlich relevante Größenordnung erreicht wird. In den USA konnten ähnliche Behandlungskosten nachgewiesen werden [105].

Dass diese Kosten insbesondere durch Prophylaxemaßnahmen begrenzt werden können, wurde erst vor Kurzem gezeigt [21].

Sofern die Indikation zur chirurgischen Therapie gestellt wurde, ergeben sich die bereits im Kapitel Diagnostik beschriebenen Probleme hinsichtlich der Festlegung der Resektionsgrenzen, da Bildgebung und klinische Ausdehnung differieren. Unter der Maßgabe, dass ein verbliebener Nekroserest Ausgangspunkt eines Rezidives sein kann, wurde versucht, mittels Fluoreszenz eine intraoperative Zusatzinformation zu erlangen. Dazu kann nach 10-tägiger, präoperativer Einnahme von Tetracyclin und Einsatz einer entsprechenden Strahlenquelle (Wellenlänge 350 nm) vitaler von avitalem Knochen unterschieden werden [41, 112]. Klinisch hat sich die Resektion bis zum Auftreten von Blutungspunkten bewährt. Bestehen anatomische, oder durch den Patienten im Rahmen der OP-Aufklärung geäußerte Limitationen, sind die Erfolgsaussichten ohnehin schlecht.

Wir nutzen den Eingriff aber stets, um die seltene Differentialdiagnose zur BRONJ - eine Knochenmetastase bei Malignom [46] auszuschließen. Es empfiehlt sich daher, im Rahmen der Nekrektomie immer eine Gewebeprobe zur histologischen Begutachtung einzusenden. Im vorliegenden Patientenstamm fand sich in vier Fällen das Infiltrat eines malignen Tumors in klinisch nekrotischem Knochen.

4.5. Prophylaxe

Grundsätzlich lassen sich drei Prophylaxe-Ebenen abgrenzen. Die primäre Form umfasst alle Maßnahmen, die dazu dienen, das Entstehen einer BRONJ zu verhindern. Wie oben beschrieben, spielen Art und Dauer der Bisphosphonatmedikation eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung des Krankheitsbildes. Eine Reduktion von Dosis und/oder Häufigkeit der Anwendung, auch als „drug holiday“ bezeichnet, geht bei gegebenem Nutzen nachweislich mit einer Reduktion der Neuerkrankungsrate einher [27, 83, 104]. Jedoch sind noch nicht für alle Indikationen Studien für ein entsprechendes Vorgehen verfügbar.

Aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit vorausgegangenem zahnärztlichem Eingriff - hauptsächlich Zahnextraktionen und aus der Erkenntnis, dass es sich bei der marginalen Parodontitis um einen bedeutenden Risikofaktor [142] handelt, ist

gerade im Vorfeld [1, 21] einer geplanten Bisphosphonattherapie der Zahnarzt als erster Ansprechpartner gefragt, einen geeigneten Sanierungsumfang festzulegen. Eine Zahnextraktion muss dann jedoch mit einem primären Wundverschluss einhergehen [74, 96] - gegebenenfalls ist die Überweisung zum Oral- oder MKG-Chirurgen anzuraten.

Nach erfolgter Bisphosphonattherapie muss die Indikation elektiver, oralchirurgischer Eingriffe streng gestellt werden und nach unserem Dafürhalten unter besonderen Kautelen z. B. intravenöse antimikrobielle Prophylaxe erfolgen [103].

Im Hinblick auf die Versorgung der Patienten mit dentalen Implantaten gibt es ebenfalls kontroverse Meinungen. Wird bei stattgehabter i. v.-Medikation von Bisphosphonaten im Rahmen einer onkologischen Therapie von einer strikten Kontraindikation [49] ausgegangen, scheint eine orale Applikation über weniger als 5-Jahre kein erhöhtes Risiko darzustellen [49]. Mitunter wird auch über Reimplantation nach Nekrose bedingtem Implantatverlust berichtet – gleichwohl als Einzelfall [114].

Auch wenn bei Patienten unserer Klinik eine orale Verabreichung von Bisphosphonaten wegen Osteoporose erfolgte, sind wir gegenwärtig sehr zurückhaltend in der Indikationsstellung zur Implantation. In jedem Fall ist eine schriftlich dokumentierte Aufklärung zum Risiko eines vollständigen Kieferknochenverlustes anzuraten.

Auf jeden Fall sollten entzündliche Foci klinisch-radiologisch identifiziert und behandelt werden, da neben dem sauren Milieu die lokal erhöhte Knochenumbaurate zur Mehranreicherung der Bisphosphonate wie oben beschrieben führt.

Der Einsatz des Lasers nicht nur bei der Nekroseabtragung, sondern auch zur Prophylaxe nach Zahnextraktion, ist Gegenstand einer aktuellen Arbeit [97]. Es soll laservermittelt zu einer Förderung der Osteoblastendifferenzierung als Ausdruck einer erhöhten Osteocalcinexpression kommen, welches die Abheilung der Alveole begünstigt. Größere, prospektive Studien sind diesbezüglich aber noch erforderlich, um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können.

Im Rahmen der sekundären Prophylaxe geht es um die Früherkennung der Nekrose. Auch hier kommt dem Zahnarzt eine Schlüsselrolle zu, indem er bei

Risikopatienten ein entsprechend engmaschiges Nachsorge- oder Nachkontroll-System etabliert (sog. Recall). Zwar ist in Deutschland die kostenfreie zahnärztliche Prophylaxe in gesetzlicher und privater Krankenversicherung geregelt, doch ist insbesondere durch die bisphosphonatverordnenden Ärzte eine gezielte Zuweisung zum Zahnarzt erforderlich, um zielgerichtet „Frühwarnzeichen“ zu erkennen bzw. zu erfragen. Diese klinischen Zeichen sind: Foetor ex ore, Schleimhautfistel, Schmerzen im MKG-Bereich, Vincent-Zeichen, gelockerte Zähne und freiliegender Knochen. Letzterer stellt im engeren Sinne zwar kein Frühsymptom dar, ist aber bei fehlender Entzündung und partiell erheblicher Indolenz der Patienten mitunter nur durch fachkundige Untersuchung zu entdecken.

Ein Ansatz zum laborchemischen Monitoring wurde über die Bestimmung des c-terminalen Telopeptides (CTX) im Serum versucht. Das Peptid entsteht beim Kollagenabbau, wie er unter anderem bei der Knochenresorption durch Osteoklasten stattfindet. Zum einen wurden in einer Studie Patienten mit vermindertem CTX-Spiegel als Risikopatienten für die Entwicklung einer BRONJ identifiziert [92], zum anderen konnte gezeigt werden, dass bei Pausieren einer Bisphosphonatmedikation der Serumspiegel von CTX wieder ansteigt und sich innerhalb von 8 Wochen normalisiert [81]. Dies wird auch zur Argumentation einer entsprechenden Behandlungspause im Zuge notwendiger Zahnsanierungen angeführt. Schlussendlich ist aber auch in aktuellen Metaanalysen die Aussagekraft bzw. die Rolle des CTX als BRONJ-Prädiktor umstritten [36].

Die tertiäre Prophylaxe stellt die Behandlung der manifesten BRONJ unter dem Aspekt der Verhinderung eines erneuten Auftretens der Nekrose dar. Diesbezüglich sei auf Kapitel 4.4 verwiesen.

5. Zusammenfassung

Die bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose gewinnt quantitativ zunehmend an Bedeutung, sowohl in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – als therapierende Fachdisziplin, der Zahnheilkunde allgemein, weil hier die Prophylaxe anzusetzen ist, als auch den bisphosphonatrezeptierenden Gebieten, die initial den engsten Kontakt zum Patienten haben.

Die Auswertung der stationären Behandlungsdaten der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg über die Zeitspanne von 2004 bis 2013 bestätigt diesen allgemeinen Trend.

In der vorliegenden Untersuchung konnten 176 Patienten für eine weitergehende statistische Analyse identifiziert werden. Insbesondere das Auftreten eines Rezidives war von besonderem Interesse, da mögliche Risikofaktoren ermittelt werden sollten. Bei der univariaten Analyse konnten das Geschlecht (weiblich begünstigt), das Alter bei erstmaligem Auftreten einer Nekrose (steigendes Alter - sinkende Odds Ratio), der Zeitpunkt der Behandlung (sinkendes Risiko im Lauf der Zeit), die Osteoporose (günstiger gegenüber Tumorpatienten), das Nierenzellkarzinom (besonders risikoerhöhende Tumorentität), eine Kortikoidmedikation (erhöhtes Risiko), die Applikationsform der Bisphosphonate (i. v.-Medikation mit erhöhtem Risiko) und die Lokalisation der Nekrose (im Frontzahnbereich mit vermindertem Risiko) als statistisch signifikant ermittelt werden.

Da bei ungünstigem Risikoprofil die Kiefernekrose eher rezidiert als an anderer Stelle erneut aufzutreten, muss zukünftig noch mehr darauf geachtet werden, eine initiale Läsion überhaupt nicht zu setzen bzw. konsequent unter Beachtung des derzeit gültigen „Goldstandards“ zu behandeln. Die erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, verbunden mit der volkswirtschaftlichen Relevanz bzw. den hohen Kosten im Falle extensiver Therapien, erfordern weitere Anstrengungen zur Verbesserung der interdisziplinären Zusammenarbeit von bisphosphonatverordnendem Fachkollegen, Zahnarzt und MKG-Chirurgen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Abu-Id MH; Warnke, Patrick H.; Gottschalk, Joachim; Springer, Ingo; Wiltfang, Jörg; Acil, Yahya; Russo, Paul A. J.; Kreuzsch, Thomas: "Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 36. pp. 95–103 (2008).
- [2] Adami S; Zamberlan, N.: Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug safety*. 14. pp. 158–170 (1996).
- [3] Addeo R; Nocera, Vincenzo; Faiola, Vincenzo; Vincenzi, Bruno; Ferraro, Gabriella; Montella, Liliana; Guarrasi, Rosario; Rossi, Eugenio; Cennamo, Gregorio; Tonini, Giuseppe; Capasso, Elena; Santini, Daniele; Caraglia, Michele; Del Prete, Salvatore: Management of pain in elderly patients receiving infusion of zoledronic acid for bone metastasis: a single-institution report. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 16. pp. 209–214 (2008).
- [4] Allen MR: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells, tissues, organs*. 189. pp. 289–294 (2009).
- [5] American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 65. pp. 369–376 (2007).
- [6] Badros A; Weikel, Dianna; Salama, Andrew; Goloubeva, Olga; Schneider, Abraham; Rapoport, Aaron; Fenton, Robert; Gahres, Natalie; Sausville, Edward; Ord, Robert; Meiller, Timothy: Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 24. pp. 945–952 (2006).
- [7] Bagan J; Peydro, A.; Calvo, J.; Leopoldo, M.; Jimenez, Y.; Bagan, L.: Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral diseases*. 22. pp. 324–329 (2016).
- [8] Bagan JV; Bagan, L.; Poveda, R.; Scully, C.: Mitoxantrone as a contributing factor in medication-related osteonecrosis of the jaws. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 45. pp. 377–379 (2016).
- [9] Bamias A; Kastritis, Efstathios; Bamia, Christina; Moulopoulos, Lia A.; Melakopoulos, Ioannis; Bozas, George; Koutsoukou, Vassiliki; Gika, Dimitra; Anagnostopoulos, Athanasios; Papadimitriou, Christos; Terpos, Evangelos; Dimopoulos, Meletios A.: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 23. pp. 8580–8587 (2005).

- [10] Bartl R; Bartl, Christoph; Tresckow, Emmo: Bisphosphonat-Manual. Wirkungen - Indikationen - Strategien. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg (2006).
- [11] Bauer JS; Beck, Nina; Kiefer, Julia; Stockmann, Philipp; Wichmann, Manfred; Eitner, Stephan: Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 40. pp. 277–282 (2012).
- [12] Bejhed RS; Kharazmi, Mohammad; Hallberg, Par: Identification of Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Atypical Femoral Fractures and Osteonecrosis of the Jaw in a Pharmacovigilance Database. *The Annals of pharmacotherapy*. 50. pp. 616–624 (2016).
- [13] Berenson JR; 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.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *The New England journal of medicine*. 334. pp. 488–493 (1996).
- [14] Berenson JR; Hillner, Bruce E.; Kyle, Robert A.; Anderson, Ken; Lipton, Allan; Yee, Gary C.; Biermann, J. Sybil: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 20. pp. 3719–3736 (2002).
- [15] Black DM; 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.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet (London, England)*. 348. pp. 1535–1541 (1996).
- [16] Black DM; Delmas, Pierre D.; Eastell, Richard; Reid, Ian R.; Boonen, Steven; Cauley, Jane A.; Cosman, Felicia; Lakatos, Peter; Leung, Ping Chung; Man, Zulema; Mautalen, Carlos; Mesenbrink, Peter; Hu, Huilin; Caminis, John; Tong, Karen; Rosario-Jansen, Theresa; Krasnow, Joel; Hue, Trisha F.; Sellmeyer, Deborah; Eriksen, Erik Fink; Cummings, Steven R.: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 356. pp. 1809–1822 (2007).
- [17] Black DM; Rosen, Clifford J.: Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 374. pp. 254–262 (2016).
- [18] Bodem JP; Schaal, Carolin; Kargus, Steffen; Saure, Daniel; Mertens, Christian; Engel, Michael; Hoffmann, Jurgen; Freudlsperger, Christian: Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 121. pp. 367–372 (2016).
- [19] Boonyapakorn T; Schirmer, Ingrid; Reichart, Peter A.; Sturm, Isrid; Massenkeil, Gero: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws:

- prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral oncology*. 44. pp. 857–869 (2008).
- [20] Boquete-Castro A; Gomez-Moreno, Gerardo; Calvo-Guirado, Jose Luis; Aguilar-Salvatierra, Antonio; Delgado-Ruiz, Rafael Arcesio: Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clinical oral implants research*. 27. pp. 367–375 (2016).
- [21] Bramati A; Girelli, Serena; Farina, Gabriella; Dazzani, Maria Chiara; Torri, Valter; Moretti, Anna; Piva, Sheila; Dimaiuta, Mariastella; La Verde, Nicla: Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *Journal of bone and mineral metabolism*. 33. pp. 119–124 (2015).
- [22] Brozoski MA; Lemos, C. A.; Da Graça Naclério-Homem, M.; Deboni, M. C. Z.: Adjuvant aqueous ozone in the treatment of bisphosphonate induced necrosis of the jaws: report of two cases and long-term follow-up. *Minerva stomatologica*. 63. pp. 35–41 (2014).
- [23] Cankaya AB; Erdem, Mehmet Ali; Isler, Sabri Cemil; Demircan, Sabit; Soluk, Merva; Kasapoglu, Cetin; Oral, Cuneyt Korhan: Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in an experimental rat model. *International journal of medical sciences*. 8. pp. 667–672 (2011).
- [24] Carlson ER: Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 72. pp. 655–657 (2014).
- [25] Chapurlat RD; Delmas, P. D.: Bone microdamage: a clinical perspective. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 20. pp. 1299–1308 (2009).
- [26] Coleman RE: Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 80. pp. 1588–1594 (1997).
- [27] Corso A; Varettoni, M.; Zappasodi, P.; Klersy, C.; Mangiacavalli, S.; Pica, G.; , M.: A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 21. pp. 1545–1548 (2007).
- [28] Cosman F; Crittenden, Daria B.; Adachi, Jonathan D.; Binkley, Neil; Czerwinski, Edward; Ferrari, Serge; Hofbauer, Lorenz C.; Lau, Edith; Lewiecki, E. Michael; Miyauchi, Akimitsu; Zerbini, Cristiano A. F.; Milmont, Cassandra E.; Chen, Li; Maddox, Judy; Meisner, Paul D.; Libanati, Cesar; Grauer, Andreas: Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England journal of medicine* (2016).
- [29] Cranney A; Guyatt, Gordon; Griffith, Lauren; Wells, George; Tugwell, Peter; Rosen, Clifford: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine reviews*. 23. pp. 570–578 (2002).

- [30] de Souza Povoá, Raphaela Capella; Marliere, Daniel Amaral Alves; da Silveira, Henrique Martins; Pires, Fabio Ramoa: Denosumab-related osteonecrosis of the jaws: successful management with a conservative surgical approach. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 36. pp. 231–236 (2016).
- [31] Delmas PD; Recker, R. R.; Chesnut, C. H. 3rd; Skag, A.; Stakkestad, J. A.; Emkey, R.; Gilbride, J.; Schimmer, R. C.; Christiansen, C.: Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 15. pp. 792–798 (2004).
- [32] Diel IJ; Body, J-J; Lichinitser, M. R.; Kreuser, E. D.; Dornoff, W.; Gorbunova, V. A.; Budde, M.; Bergstrom, B.: Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 40. pp. 1704–1712 (2004).
- [33] Diel IJ; Fogelman, Ignac; Al-Nawas, Bilal; Hoffmeister, Bodo; Migliorati, Cesar; Gligorov, Joseph; Vaananen, Kalervo; Pylkkanen, Liisa; Pecherstorfer, Martin; Aapro, Matti S.: Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Critical reviews in oncology/hematology*. 64. pp. 198–207 (2007).
- [34] Dimopoulos MA; Kastiris, Efstathios; Anagnostopoulos, Athanasios; Melakopoulos, Ioannis; Gika, Dimitra; Moulopoulos, Lia A.; Bamia, Christina; Terpos, Evangelos; Tsionos, Konstantinos; Bamias, Aristotelis: Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 91. pp. 968–971 (2006).
- [35] Dunford JE; Thompson, K.; Coxon, F. P.; Luckman, S. P.; Hahn, F. M.; Poulter, C. D.; Ebetino, F. H.; Rogers, M. J.: Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 296. pp. 235–242 (2001).
- [36] Enciso R; Keaton, Jill; Saleh, Nadia; Ahmadiéh, Azadeh; Clark, Glenn T.; Sedghizadeh, Parish P.: Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 147. pp. 551-560.e11 (2016).
- [37] Ferlito S; Puzzo, Sergio; Liardo, Chiara: Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 69. pp. 4 (2011).

- [38] Filleul O; Crompton, E.; Saussez, S.: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 136. pp. 1117–1124 (2010).
- [39] Fitton A; McTavish, D.: Pamidronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs*. 41. pp. 289–318 (1991).
- [40] Fleisch H: Development of bisphosphonates. *Breast cancer research : BCR*. 4. pp. 30–34 (2002).
- [41] Fleisher KE; Doty, Steven; Kottal, Shailesh; Phelan, Joan; Norman, Robert G.; Glickman, Robert S.: Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 66. pp. 2646–2653 (2008).
- [42] Fournier P; Boissier, Sandrine; Filleur, Stephanie; Guglielmi, Julien; Cabon, Florence; Colombel, Marc; Clezardin, Philippe: Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer research*. 62. pp. 6538–6544 (2002).
- [43] Franco S; Miccoli, Simona; Limongelli, Luisa; Tempesta, Angela; Favia, Giorgio; Maiorano, Eugenio; Favia, Gianfranco: New dimensional staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw allowing a guided surgical treatment protocol: long-term follow-up of 266 lesions in neoplastic and osteoporotic patients from the university of bari. *International journal of dentistry*. 2014. pp. 935657 (2014).
- [44] Fraunfelder FW; Fraunfelder, F. T.: Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology*. 111. pp. 1275–1279 (2004).
- [45] Freiburger JJ: Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 67. pp. 96–106 (2009).
- [46] Gander T; Obwegeser, Joachim A.; Zemmann, Wolfgang; Grätz, Klaus-Wilhelm; Jacobsen, Christine: Malignancy mimicking bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series and literature review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 117. pp. 32–36 (2014).
- [47] Garetto LP; Chen, J.; Parr, J. A.; Roberts, W. E.: Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant dentistry*. 4. pp. 235–243 (1995).
- [48] Glorieux FH; Bishop, N. J.; Plotkin, H.; Chabot, G.; Lanoue, G.; Travers, R.: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *The New England journal of medicine*. 339. pp. 947–952 (1998).
- [49] Göllner M; Holst, Stefan; Fenner, Matthias; Schmitt, Johannes: Prosthodontic treatment of a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw using a removable dental prosthesis with a heat-polymerized resilient

- liner: a clinical report. *The Journal of prosthetic dentistry*. 103. pp. 196–201 (2010).
- [50] Gonzales CB; Young, Veronica; Ketchum, Norma S.; Bone, Jamie; Oates, Thomas W.; Mungia, Rahma: How concerns for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw affect clinical practice among dentists: a study from the South Texas Oral Health Network. *General dentistry*. 63. pp. 61–67 (2015).
- [51] Grasko JM; Herrmann, Richard P.; Vasikaran, Samuel D.: Recurrent low-energy femoral shaft fractures and osteonecrosis of the jaw in a case of multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 67. pp. 645–649 (2009).
- [52] Groetz KA; Al-Nawas, Bilal: Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 64. pp. 1571–1572 (2006).
- [53] Guggenberger R; Fischer, D. R.; Metzler, P.; Andreisek, G.; Nanz, D.; Jacobsen, C.; Schmid, D. T.: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: comparison of disease extent on contrast-enhanced MR imaging, [18F] fluoride PET/CT, and conebeam CT imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 34. pp. 1242–1247 (2013).
- [54] Guo Y-x; Wang, Dian-can; Wang, Yang; Peng, Xin; Mao, Chi; Guo, Chuan-bin: Clinical features of osteonecrosis of jaws after bisphosphonates therapy for bone metastasis of breast cancer. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Peking University. Health sciences*. 48. pp. 80–83 (2016).
- [55] Hafner S; Ehrenfeld, M.; Storz, E.; Wieser, A.: Photodynamic Inactivation of *Actinomyces naeslundii* in Comparison With Chlorhexidine and Polyhexanide-A New Approach for Antiseptic Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 74. pp. 516–522 (2016).
- [56] Han ZH; Palnitkar, S.; Rao, D. S.; Nelson, D.; Parfitt, A. M.: Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanisms of bone loss. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 12. pp. 498–508 (1997).
- [57] Harinck HI; Papapoulos, S. E.; Blanksma, H. J.; Moolenaar, A. J.; Vermeij, P.; Bijvoet, O. L.: Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *British medical journal (Clinical research ed.)*. 295. pp. 1301–1305 (1987).
- [58] Harris ST; Watts, N. B.; Genant, H. K.; McKeever, C. D.; Hangartner, T.; Keller, M.; Chesnut, C. H. 3rd; Brown, J.; Eriksen, E. F.; Hoseney, M. S.; Axelrod, D. W.; Miller, P. D.: 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. pp. 1344–1352 (1999).
- [59] Hoff AO; Toth, Béla B.; Altundag, Kadri; Johnson, Marcella M.; Warneke, Carla L.; Hu, Mimi; Nooka, Ajay; Sayegh, Gilbert; Guarneri, Valentina; Desrouleaux, Kimberly; Cui, Jeffrey; Adamus, Andrea; Gagel, Robert F.; Hortobagyi, Gabriel N.: Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 23. pp. 826–836 (2008).
- [60] Hoffmann F; Jung, Tatjana I.; Felsenberg, Dieter; Glaeske, Gerd: Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 17. pp. 896–903 (2008).
- [61] Hortobagyi GN; Theriault, R. L.; Porter, L.; Blayney, D.; Lipton, A.; Sinoff, C.; Wheeler, H.; Simeone, J. F.; Seaman, J.; Knight, R. D.: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *The New England journal of medicine*. 335. pp. 1785–1791 (1996).
- [62] Huang X; Huang, Shilong; Guo, Fengjin; Xu, Fei; Cheng, Peng; Ye, Yaping; Dong, Yonghui; Xiang, Wei; Chen, Anmin: Dose-dependent inhibitory effects of zoledronic acid on osteoblast viability and function in vitro. *Molecular medicine reports*. 13. pp. 613–622 (2016).
- [63] Infante Cossio P; Cabezas Macian, Antonio; Perez Ceballos, Jose Luis; Palomino Nicas, Julian; Gutierrez Perez, Jose Luis: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 13. pp. E52-7 (2008).
- [64] Ivanyushko TP; Polyakov, K. A.; Medvedev, Yu A.; Shamanaev, S. V.; Trofimov, D. Yu; Abramov, D. D.; Balyikin, R. A.: Conditionally pathogenic microorganisms in patients with bisphosphonate jaw osteonecrosis. *Stomatologïia*. 95. pp. 44–48 (2016).
- [65] Jabbour Z; do Nascimento, C.; El-Hakim, M.; Henderson, J. E.; Albuquerque Junior, R. F. de: Bacterial profile and bone healing in rats receiving cancer therapeutic doses of bisphosphonates and corticosteroids. A pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* (2016).
- [66] Jabbour Z; do Nascimento, C.; El-Hakim, M.; Henderson, J. E.; de Albuquerque Junior, R F: Bacterial profile and bone healing in rats receiving cancer therapeutic doses of bisphosphonates and corticosteroids: a pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* (2016).
- [67] K.A. Grötz, Wiesbaden, J.-U. Piesold, Erfurt und B. Al-Nawas, Mainz: Leitlinie "Bisphosphonat-assoziierte-Kiefernekrosen".
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-091.html>
- [68] Kammerer PW; Thiem, Daniel; Eisenbeiss, Christoph; Dau, Michael; Schulze, Ralf K. W.; Al-Nawas, Bilal; Draenert, Florian G.: Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 121. pp. 419–424 (2016).

- [69] Karasneh JA; Al-Eryani, Kamal; Clark, Glenn T.; Sedghizadeh, Parish P.: Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* (2016).
- [70] Keskinruzgar A; Bozdog, Zehra; Aras, Mutan Hamdi; Demir, Tuncer; Yolcu, Umit; Cetiner, Sedat: Histopathological Effects of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. An Animal Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 74. pp. 68–78 (2016).
- [71] Khamaisi M; Regev, Eran; Yarom, Noam; Avni, Batia; Leitersdorf, Eran; Raz, Itamar; Elad, Sharon: Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 92. pp. 1172–1175 (2007).
- [72] Khan A; Morrison, A.; Cheung, A.; Hashem, W.; Compston, J.: Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 27. pp. 853–859 (2016).
- [73] Khan AA; Sándor, George K. B.; Dore, Edward; Morrison, Archibald D.; Alsahli, Mazen; Amin, Faizan; Peters, Edmund; Hanley, David A.; Chaudry, Sultan R.; Dempster, David W.; Glorieux, Francis H.; Neville, Alan J.; Talwar, Reena M.; Clokie, Cameron M.; Al Mardini, Majd; Paul, Terri; Khosla, Sundeep; Josse, Robert G.; Sutherland, Susan; Lam, David K.; Carmichael, Robert P.; Blanas, Nick; Kendler, David; Petak, Steven; St-Marie, Louis Georges; Brown, Jacques; Evans, A. Wayne; Rios, Lorena; Compston, Juliet E.: Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of rheumatology*. 35. pp. 1391–1397 (2008).
- [74] Kim HJ; Park, T. J.; Ahn, K. M.: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*. 38. pp. 6 (2016).
- [75] Kim J-W; Landayan, Maria Erika A.; Lee, Ju-Young; Tatad, Jacqueline Czar I.; Kim, Sun-Jong; Kim, Myung-Rae; Cha, In-Ho: Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clinical oral investigations* (2016).
- [76] Kim Y; Lee, Ho-Young; Yoon, Hai-Jeon; Kim, Bom Sahn: Utility of 18F-fluorodeoxy glucose and 18F-sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw. A preclinical study in a rat model. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 44. pp. 357–363 (2016).
- [77] Kim Y; Lee, Ho-Young; Yoon, Hai-Jeon; Kim, Bom Sahn: Utility of 18F-fluorodeoxy glucose and 18F-sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw: A preclinical study in a rat model. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 44. pp. 357–363 (2016).

- [78] Krimmel M; Ripperger, Jana; Hairass, Martin; Hoefert, Sebastian; Kluba, Susanne; Reinert, Siegmund: Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? *Oral and maxillofacial surgery*. 18. pp. 213–218 (2014).
- [79] Krüger TB; Sharikabad, Mohammad N.; Herlofson, Bente Brokstad: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. *Acta odontologica Scandinavica*. 71. pp. 1386–1390 (2013).
- [80] Kubalek I; Fain, O.; Paries, J.; Kettaneh, A.; Thomas, M.: Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases. *Rheumatology (Oxford, England)*. 40. pp. 1394–1397 (2001).
- [81] Kunchur R; Need, Allan; Hughes, Toby; Goss, Alastair: Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 67. pp. 1167–1173 (2009).
- [82] Kyrgidis A; Triaridis, Stefanos; Kontos, Konstantinos; Patrikidou, Anna; Andreadis, Charalambos; Constantinidis, Jannis; Vahtsevanos, Konstantinos; Antoniadis, Konstantinos: Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer research*. 32. pp. 3527–3534 (2012).
- [83] Lacy MQ; Dispenzieri, Angela; Gertz, Morie A.; Greipp, Philip R.; Gollbach, Kimberly L.; Hayman, Suzanne R.; Kumar, Shaji; Lust, John A.; Rajkumar, S. Vincent; Russell, Stephen J.; Witzig, Thomas E.; Zeldenrust, Steven R.; Dingli, David; Bergsagel, P. Lief; Fonseca, Rafael; Reeder, Craig B.; Stewart, A. Keith; Roy, Vivek; Dalton, Robert J.; Carr, Alan B.; Kademani, Deepak; Keller, Eugene E.; Viozzi, Christopher F.; Kyle, Robert A.: Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 81. pp. 1047–1053 (2006).
- [84] LAWRENCE EA: Osteoradionecrosis of the mandible. *The American journal of roentgenology and radium therapy*. 55. pp. 733–742 (1946).
- [85] Lerman MA; Xie, Wanling; Treister, Nathaniel S.; Richardson, Paul G.; Weller, Edie A.; Woo, Sook-Bin: Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral oncology*. 49. pp. 977–983 (2013).
- [86] Leu C-T; Luegmayr, Eva; Freedman, Leonard P.; Rodan, Gideon A.; Reszka, Alfred A.: Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone*. 38. pp. 628–636 (2006).
- [87] Lin JH: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 18. pp. 75–85 (1996).
- [88] Maconi G; Bianchi Porro, G.: Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate. *The American journal of gastroenterology*. 90. pp. 1889–1890 (1995).
- [89] Maeda M; Matsunobu, Takeshi; Kurioka, Takaomi; Kurita, Akihiro; Shiotani, Akihiro: A case of nasal septal abscess caused by medication related

- osteonecrosis in breast cancer patient. *Auris, nasus, larynx*. 43. pp. 93–96 (2016).
- [90] Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 61. pp. 1115–1117 (2003).
- [91] Marx RE; Sawatari, Yoh; Fortin, Michel; Broumand, Vishtasb: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 63. pp. 1567–1575 (2005).
- [92] Marx RE; Cillo, Joseph E.; Ulloa, Juan J.: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 65. pp. 2397–2410 (2007).
- [93] Marx RE: Uncovering the cause of "phossy jaw" Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 66. pp. 2356–2363 (2008).
- [94] Marx RE: Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 67. pp. 107–119 (2009).
- [95] Mashiba T; Turner, C. H.; Hirano, T.; Forwood, M. R.; Jacob, D. S.; Johnston, C. C.; Burr, D. B.: Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone*. 29. pp. 271–278 (2001).
- [96] Matsumoto A; Sasaki, Masanori; Schmelzeisen, Rainer; Oyama, Yukiko; Mori, Yoshihide; Voss, Pit Jacob: Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clinical oral investigations* (2016).
- [97] Mergoni G; Vescovi, Paolo; Sala, Roberto; Merigo, Elisabetta; Passerini, Pietro; Maestri, Roberta; Corradi, Domenico; Govoni, Paolo; Nammour, Samir; Bianchi, Massimiliano G.: The effect of laser therapy on the expression of osteocalcin and osteopontin after tooth extraction in rats treated with zoledronate and dexamethasone. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 24. pp. 807–813 (2016).
- [98] Migliorati CA: Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 21. pp. 4253–4254 (2003).
- [99] Migliorati CA; Schubert, Mark M.; Peterson, Douglas E.; Seneda, Luis Marcelo: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 104. pp. 83–93 (2005).

- [100] Migliorati CA; Siegel, Michael A.; Elting, Linda S.: Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *The Lancet. Oncology*. 7. pp. 508–514 (2006).
- [101] Molon RS de; Hsu, Chingyun; Bezouglaia, Olga; Dry, Sarah M.; Pirih, Flavia Q.; Soundia, Akrivoula; Cunha, Fernando Queiroz; Cirelli, Joni Augusto; Aghaloo, Tara L.; Tetradis, Sotirios: Rheumatoid Arthritis Exacerbates the Severity of Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. A Randomized, Prospective, Controlled Animal Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* (2016).
- [102] Monkkonen J: A one year follow-up study of the distribution of ¹⁴C-clodronate in mice and rats. *Pharmacology & toxicology*. 62. pp. 51–53 (1988).
- [103] Montefusco V; Gay, Francesca; Spina, Francesco; Miceli, Rosalba; Maniezzo, Massimo; Teresa Ambrosini, Maria; Farina, Lucia; Piva, Sheila; Palumbo, Antonio; Boccadoro, Mario; Corradini, Paolo: Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leukemia & lymphoma*. 49. pp. 2156–2162 (2008).
- [104] Moro Alvarez MJ; Neyro, Jose Luis; Castaneda, Santos: Therapeutic holidays in osteoporosis: Long-term strategy of treatment with bisphosphonates. *Medicina clinica*. 146. pp. 24–29 (2016).
- [105] Najm MS; Solomon, D. H.; Woo, S-B; Treister, N. S.: Resource utilization in cancer patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oral diseases*. 20. pp. 94–99 (2014).
- [106] Nakamura K; Fukumoto, Tetsuya; Fukui, Tomohiro; Sakatani, Toru; Atsuta, Takeshi; Kato, Takuma; Ito, Masaaki; Inoue, Koji; Terai, Akito: A Case of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Difficulty in Treatment. *Hinyokika kyo. Acta urologica Japonica*. 62. pp. 39–44 (2016).
- [107] Ohlrich EJ; Coates, D. E.; Cullinan, M. P.; Milne, T. J.; Zafar, S.; Zhao, Y.; Duncan, W. D.; Seymour, G. J.: The bisphosphonate zoledronic acid regulates key angiogenesis-related genes in primary human gingival fibroblasts. *Archives of oral biology*. 63. pp. 7–14 (2016).
- [108] Oliveira C-C de; Brizeno, L-A-C; Sousa, F-B de; Mota, M-R-L; Alves, A-P-N-N: Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 21. pp. e431-9 (2016).
- [109] Omolehinwa TT; Akintoye, Sunday O.: Chemical and Radiation-Associated Jaw Lesions. *Dental clinics of North America*. 60. pp. 265–277 (2016).
- [110] Otto S; Hafner, Sigurd; Mast, Gerson; Tischer, Thomas; Volkmer, Elias; Schieker, Matthias; Sturzenbaum, Stephen R.; Tresckow, Emmo von; Kolk, Andreas; Ehrenfeld, Michael; Pautke, Christoph: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 68. pp. 1158–1161 (2010).

- [111] Owosho AA; Blanchard, Ariel; Levi, Lauren; Kadempour, Arvin; Rosenberg, Haley; Yom, SaeHee K.; Farooki, Azeez; Fornier, Monica; Huryn, Joseph M.; Estilo, Cherry L.: Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 44. pp. 265–270 (2016).
- [112] Pautke C; Bauer, Florian; Tischer, Thomas; Kreutzer, Kilian; Weitz, Jochen; Kesting, Marco; Hölzle, Frank; Kolk, Andreas; Stürzenbaum, Stephen R.; Wolff, Klaus-Dietrich: Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 67. pp. 471–476 (2009).
- [113] Pautke C; Bauer, Florian; Otto, Sven; Tischer, Thomas; Steiner, Timm; Weitz, Jochen; Kreutzer, Kilian; Hohlweg-Majert, Bettina; Wolff, Klaus-Dietrich; Hafner, Sigurd; Mast, Gerson; Ehrenfeld, Michael; Sturzenbaum, Stephen R.; Kolk, Andreas: Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 69. pp. 84–91 (2011).
- [114] Petropoulos VC; Balshi, Thomas J.; Wolfinger, Glenn J.; Balshi, Stephen F.: Treatment of a Patient with Implant Failure and Jaw Osteonecrosis: Successful Retreatment Using Implants. *The Journal of oral implantology* (2016).
- [115] Reid IR: Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Current opinion in rheumatology*. 15. pp. 458–463 (2003).
- [116] Reid IR; Bolland, Mark J.; Grey, Andrew B.: Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*. 41. pp. 318–320 (2007).
- [117] Reid IR: Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*. 44. pp. 4–10 (2009).
- [118] Reyes C; Hitz, Mette; Prieto-Alhambra, Daniel; Abrahamsen, Bo: Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *Journal of cellular biochemistry*. 117. pp. 20–28 (2016).
- [119] Ripamonti CI; Maniezzo, M.; Campa, T.; Fagnoni, E.; Brunelli, C.; Saibene, G.; Bareggi, C.; Ascani, L.; Cislighi, E.: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 20. pp. 137–145 (2009).
- [120] Rizzoli R; Benhamou, C.-L.; Halse, J.; Miller, P. D.; Reid, I. R.; Rodríguez Portales, J. A.; DaSilva, C.; Kroon, R.; Verbruggen, N.; Leung, A. T.; Gurner, D.: Continuous treatment with odanacatib for up to 8 years in postmenopausal women with low bone mineral density. A phase 2 study. *Osteoporos Int* (2016).

- [121] Rodan GA; Fleisch, H. A.: Bisphosphonates: mechanisms of action. *The Journal of clinical investigation*. 97. pp. 2692–2696 (1996).
- [122] Rollason V; Laverriere, Alexandra; MacDonald, Laura C. I.; Walsh, Tanya; Tramer, Martin R.; Vogt-Ferrier, Nicole B.: Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2. pp. CD008455 (2016).
- [123] Rote Liste 2016. *Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)*. Vol. 56. Ausgabe. Rote Liste Service GmbH. Frankfurt am Main (2016).
- [124] Ruggiero SL; Mehrotra, Bhoomi; Rosenberg, Tracey J.; Engroff, Stephen L.: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 62. pp. 527–534 (2004).
- [125] Ruggiero SL; Fantasia, John; Carlson, Eric: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 102. pp. 433–441 (2006).
- [126] Ruggiero SL; Dodson, Thomas B.; Assael, Leon A.; Landesberg, Regina; Marx, Robert E.; Mehrotra, Bhoomi: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 67. pp. 2–12 (2009).
- [127] Russell RG; Fleisch, H.: Pyrophosphate, phosphonates and pyrophosphatases in the regulation of calcification and calcium homeostasis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 63. pp. 876 (1970).
- [128] Russell RGG; Watts, N. B.; Ebetino, F. H.; Rogers, M. J.: Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 19. pp. 733–759 (2008).
- [129] Ryan JL; Larson, Eric: Osteonecrosis of the Torus Palatinus in the Setting of Long-Term Oral Bisphosphonate Use--A Case Report. *South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association*. 69. pp. 23–25 (2016).
- [130] Saad F; Gleason, Donald M.; Murray, Robin; Tchekmedyian, Simon; Venner, Peter; Lacombe, Louis; Chin, Joseph L.; Vinholes, Jeferson J.; Goas, J. Allen; Chen, Bee: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 94. pp. 1458–1468 (2002).
- [131] Sambrook PN; Ebeling, Peter: Osteonecrosis of the jaw. *Current rheumatology reports*. 10. pp. 97–101 (2008).

- [132] Sanchis JM; Bagán, Jose Vicente; Murillo, Judith; Díaz, Jose María; Asensio, Lucía: Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985). 45. pp. 769–777 (2014).
- [133] Sedghizadeh PP; Kumar, Satish K. S.; Gorur, Amita; Schaudinn, Christoph; Shuler, Charles F.; Costerton, J. William: Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 66. pp. 767–775 (2008).
- [134] Silva LF; Curra, Claudia; Munerato, Marcelo Salles; Deantoni, Carlos Cesar; Matsumoto, Mariza Akemi; Cardoso, Camila Lopes; Curi, Marcos Martins: Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral and maxillofacial surgery*. 20. pp. 9–17 (2016).
- [135] Silva ML; Tasso, L.; Azambuja, A. A.; Figueiredo, M. A.; Salum, F. G.; da, Silva V. D.; Cherubini, K.: Effect of hyperbaric oxygen therapy on tooth extraction sites in rats subjected to bisphosphonate therapy-histomorphometric and immunohistochemical analysis. *Clinical oral investigations* (2016).
- [136] Siris ES: Bisphosphonates and iritis. *Lancet* (London, England). 341. pp. 436–437 (1993).
- [137] Solomon DH; Mercer, E.; Woo, S. B.; Avorn, J.; Schneeweiss, S.; Treister, N.: Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 24. pp. 237–244 (2013).
- [138] Stockmann P; Hinkmann, Fabian M.; Lell, Michael M.; Fenner, Matthias; Vairaktaris, Eleftherios; Neukam, Friedrich-Wilhelm; Nkenke, Emeka: Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical oral investigations*. 14. pp. 311–317 (2010).
- [139] Stopeck AT; Lipton, Allan; Body, Jean-Jacques; Steger, Guenther G.; Tonkin, Katia; Boer, Richard H. de; Lichinitser, Mikhail; Fujiwara, Yasuhiro; Yardley, Denise A.; Viniegra, María; Fan, Michelle; Jiang, Qi; Dansey, Roger; Jun, Susie; Braun, Ada: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 28. pp. 5132–5139 (2010).
- [140] Sumi E; Yamazaki, Toru; Tanaka, Shiro; Yamamoto, Keiichi; Nakayama, Takeo; Bessho, Kazuhisa; Yokode, Masayuki: The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 23. pp. 398–405 (2014).
- [141] Taylor KH; Middlefell, L. S.; Mizen, K. D.: Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 48. pp. 221–223 (2010).

- [142] Thumbigere-Math V; Michalowicz, Bryan S.; Hodges, James S.; Tsai, Michaela L.; Swenson, Karen K.; Rockwell, Laura; Gopalakrishnan, Rajaram: Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of periodontology*. 85. pp. 226–233 (2014).
- [143] Tsao C; Darby, Ivan; Ebeling, Peter R.; Walsh, Katrina; O'Brien-Simpson, Neil; Reynolds, Eric; Borromeo, Gelsomina: Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 71. pp. 1360–1366 (2013).
- [144] Uebelhart B; Rizzoli, Rene: Bone diseases. *Revue medicale suisse*. 12. pp. 49–54 (2016).
- [145] Urade M: Diabetes mellitus and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clinical calcium*. 19. pp. 1332–1338 (2009).
- [146] van den Wyngaert T; Huizing, M. T.; Vermorcken, J. B.: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 17. pp. 1197–1204 (2006).
- [147] Varun B; Sivakumar, Tt; Nair, Bindu J.; Joseph, Anna P.: Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 16. pp. 210–214 (2012).
- [148] Vescovi P; Manfredi, Maddalena; Merigo, Elisabetta; Meleti, Marco; Fornaini, Carlo; Rocca, Jean-Paul; Nammour, Samir: Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers in medical science*. 25. pp. 101–113 (2010).
- [149] Vij R; Horvath, Noemi; Spencer, Andrew; Taylor, Kerry; Vadhan-Raj, Saroj; Vescio, Robert; Smith, Judy; Qian, Yi; Yeh, Howard; Jun, Susie: An open-label, phase 2 trial of denosumab in the treatment of relapsed or plateau-phase multiple myeloma. *American journal of hematology*. 84. pp. 650–656 (2009).
- [150] Voss P; Ludwig, U.; Poxleitner, P.; Bergmaier, V.; El-Shafi, N.; Elverfeldt, D. von; Stadelmann, V.; Hovener, J. B.; Flugge, T.: Evaluation of BP-ONJ in osteopenic and healthy sheep: comparing ZTE-MRI with microCT. *Dento maxillo facial radiology*. pp. 20150250 (2016).
- [151] Voss P]; Stoddart, Martin J.; Bernstein, Anke; Schmelzeisen, Rainer; Nelson, Katja; Stadelmann, Vincent; Ziebart, Thomas; Poxleitner, Philipp J.: Zoledronate induces bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in osteopenic sheep. *Clinical oral investigations*. 20. pp. 31–38 (2016).
- [152] Walter C; Al-Nawas, Bilal; Grötz, Knut A.; Thomas, Christian; Thüroff, Joachim W.; Zinser, Viktoria; Gamm, Heinold; Beck, Joachim; Wagner, Wilfried: Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *European urology*. 54. pp. 1066–1072 (2008).
- [153] Walter C; Laux, Christian; Sagheb, Keyvan: Radiologic bone loss in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a case-control study. *Clinical oral investigations*. 18. pp. 385–390 (2014).

- [154] Wang J; Goodger, N. M.; Pogrel, M. A.: Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 61. pp. 1104–1107 (2003).
- [155] Wessel JH; Dodson, Thomas B.; Zavras, Athanasios I.: Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 66. pp. 625–631 (2008).
- [156] Wimalawansa SJ: Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert opinion on drug safety*. 7. pp. 491–512 (2008).
- [157] Wood J; Bonjean, Karine; Ruetz, Stephan; Bellahcene, Akeila; Devy, Laetitia; Foidart, Jean Michel; Castronovo, Vincent; Green, Jonathan R.: Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 302. pp. 1055–1061 (2002).
- [158] Yamagata K; Nagai, Hiroki; Baba, Osamu; Uchida, Fumihiko; Kanno, Naomi; Hasegawa, Shogo; Yanagawa, Toru; Bukawa, Hiroki: A Case of Brain Abscess Caused by Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Case reports in dentistry*. 2016. pp. 7038618 (2016).
- [159] Yanik S; Aras, Mutan Hamdi; Erkilic, Suna; Bozdog, Zehra; Demir, Tuncer; Cetiner, Sedat: Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. *Archives of oral biology*. 65. pp. 59–65 (2016).
- [160] Zandi M; Dehghan, A.; Malekzadeh, H.; Janbaz, P.; Ghadermazi, K.; Amini, P.: Introducing a protocol to create bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rat animal model. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 44. pp. 271–278 (2016).
- [161] Zervas K; Verrou, Evgenia; Teleioudis, Zisis; Vahtsevanos, Konstantinos; Banti, Anastasia; Mihou, Dimitra; Krikelis, Dimitris; Terpos, Evangelos: Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British journal of haematology*. 134. pp. 620–623 (2006).
- [162] Zhang H-X; Xiao, Gui-Yong; Wang, Xia; Dong, Zhao-Gang; Ma, Zhi-Yong; Li, Lei; Li, Yu-Hua; Pan, Xin; Nie, Lin: Biocompatibility and osteogenesis of calcium phosphate composite scaffolds containing simvastatin-loaded PLGA microspheres for bone tissue engineering. *Journal of biomedical materials research. Part A*. 103. pp. 3250–3258 (2015).

Danksagung

Mein Dank gilt zu vorderst Herrn PD Dr. med. Vorwerk, der durch seine Bereitschaft auch über die eigenen Klinikgrenzen hinweg das Projekt zu betreuen, diese Dissertation erst ermöglichte.

Für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit die klinikinternen Daten zu erheben und auszuwerten, danke ich Herrn OA Dr. med. Dr. med. dent. Zahl, der als geschäftsführender Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie stets ein offenes Ohr bei fachlichen Fragen hatte.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Kropf sei für die tatkräftige Unterstützung bei den statistischen Berechnungen nach Erhebung der Rohdaten gedankt.

Schließlich danke ich meiner Frau für Ihre Nachsicht beim Abfassen dieser Schrift, sowie Ihren steten Zuspruch.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Risikofaktoren für die Entstehung von bisphosphonatassoziierten Kiefernekrosen und Rezidiven nach chirurgischer Intervention

in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

mit Unterstützung durch Professor Dr. rer. nat. Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik bei den statistischen Berechnungen, ansonsten ohne weitere Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Lebenslauf und Bildungsweg

Name: Schütze, Andreas
Geburtsdatum: 18.05.1976
Geburtsort: Stendal
Wohnort: 39114 Magdeburg, Eichendorffstr.12
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Töchter
Eltern: Diethard Schütze, Landwirt
Marianne Schütze, Gymnasiallehrerin

Schulbildung

1982-1990 Polytechnische Oberschule Arneburg
1990-1992 Comeniusgymnasium Stendal
1992-1995 Weinberggymnasium Kleinmachnow, Abitur

Beruflicher Werdegang

1995-2001 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
2001-2002 Zivildienst
2002-2007 Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2002-2004 Arzt im Praktikum am Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2004 Approbation als Arzt
2004-2005 Assistenzarzt an der Klinik für Gefäßchirurgie des St. Elisabeth-Krankenhauses Halle
2006-2007 Arzt im Bereitschaftsdienst der Klinik für MKG-Chirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Schubert

2007	Approbation als Zahnarzt
1.Hj. 2008	Assistenzarzt im brandenburgischen Zentrum für Querschnittgelähmte, Beelitz-Heilstätten
seit 07/2008	Assistenzarzt an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Direktor: Prof. Dr. Dr. K. L. Gerlach
seit 10/2012	Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
seit 11/2015	Geschäftsführender Direktor: Dr. Dr. Chr. Zahl Zusatzbezeichnung „plastische Operationen“

Anhang

Merkmal	Stufe 1	Rezidiv- risiko	Stufe 2	Rezidiv- risiko	Odds Ratio	95 % - Konfidenz -intervall	p-Wert
Geschlecht	w	0,346	m	0,542	0,45	0,25 - 0,80	0,007 *
Alter (Jahre)	über 60 bis 70	0,542	bis 60	0,584	0,84	0,35 - 2,03	0,035 *
Alter (Jahre)	über 70 bis 80	0,421	bis 60	0,584	0,52	0,22 - 1,20	
Alter (Jahre)	über 80	0,222	bis 60	0,584	0,20	0,06 - 0,70	
Beh.-Jahr	2008 bis 2010	0,510	2002 bis 2007	0,750	0,35	0,15 - 0,83	<0,001 **
Beh.-Jahr	2011 bis 2013	0,306	2002 bis 2007	0,750	0,15	0,06 - 0,35	
LA vs ITN	LA	0,416	ITN	0,586	0,50	0,28 - 0,90	0,060
LA vs ITN	Ø OP	0,331	ITN	0,586	0,35	0,05 - 2,33	
Arzt							
OP-Nr	2	0,641	1	0,425	2,41	1,20 - 4,86	0,075
OP-Nr	3	0,507	1	0,425	1,39	0,57 - 3,38	
OP-Nr	4	0,375	1	0,425	0,81	0,30 - 2,19	
regio 18	ja	0,333	nein	0,466	0,57	0,17 - 1,96	0,369
regio 17	ja	0,281	nein	0,470	0,44	0,12 - 1,65	0,220
regio 16	ja	0,220	nein	0,472	0,32	0,08 - 1,32	0,113
regio 15	ja	0,201	nein	0,477	0,28	0,07 - 1,10	0,068
regio 14	ja	0,223	nein	0,475	0,32	0,08 - 1,29	0,107
regio 13	ja	0,235	nein	0,481	0,33	0,11 - 1,01	0,052
regio 12	ja	0,110	nein	0,476	0,14	0,02 - 1,20	0,072
regio 11	ja	0,348	nein	0,464	0,62	0,10 - 3,91	0,606
regio 21	ja	0,417	nein	0,462	0,83	0,16 - 4,34	0,827
regio 22	ja	0,411	nein	0,464	0,81	0,27 - 2,45	0,700
regio 23	ja	0,534	nein	0,455	1,37	0,51 - 3,72	0,528

Tab. 7, Fortsetzung nächste Seite

Merkmal	Stufe 1	Rezidiv- risiko	Stufe 2	Rezidiv- risiko	Odds Ratio	95 % Konfidenz -intervall	p-Wert
regio 24	ja	0,612	nein	0,446	1,97	0,71 - 5,44	0,190
regio 25	ja	0,547	nein	0,451	1,47	0,59 - 3,69	0,409
regio 26	ja	0,567	nein	0,450	1,60	0,60 - 4,29	0,346
regio 27	ja	0,560	nein	0,453	1,54	0,50 - 4,71	0,445
regio 28	ja	0,450	nein	0,461	0,96	0,26 - 3,57	0,947
regio 38	ja	0,520	nein	0,454	1,30	0,52 - 3,25	0,570
regio 37	ja	0,587	nein	0,426	1,92	0,99 - 3,72	0,055
regio 36	ja	0,443	nein	0,464	0,92	0,46 - 1,83	0,805
regio 35	ja	0,483	nein	0,456	1,12	0,55 - 2,28	0,757
regio 34	ja	0,417	nein	0,467	0,82	0,37 - 1,80	0,611
regio 33	ja	0,391	nein	0,470	0,72	0,31 - 1,68	0,447
regio 32	ja	0,379	nein	0,468	0,69	0,25 - 1,93	0,481
regio 31	ja	0,334	nein	0,470	0,56	0,18 - 1,73	0,314
regio 41	ja	0,310	nein	0,472	0,50	0,16 - 1,53	0,222
regio 42	ja	0,265	nein	0,477	0,39	0,12 - 1,26	0,115
regio 43	ja	0,307	nein	0,477	0,49	0,18 - 1,34	0,161
regio 44	ja	0,357	nein	0,472	0,62	0,25 - 1,56	0,305
regio 45	ja	0,533	nein	0,447	1,41	0,67 - 3,00	0,364
regio 46	ja	0,399	nein	0,472	0,74	0,36 - 1,53	0,417
regio 47	ja	0,561	nein	0,447	1,58	0,74 - 3,35	0,231
regio 48	ja	0,426	nein	0,463	0,86	0,31 - 2,37	0,767
sympt_Ost	ja	0,193	nein	0,473	0,27	0,05 - 1,47	0,127
Osteoporose	ja	0,165	nein	0,519	0,18	0,07 - 0,48	0,001 **
Colon-Ca	ja	0,441	nein	0,460	0,93	0,14 - 6,19	0,936
Prostata-Ca	ja	0,407	nein	0,480	0,74	0,39 - 1,41	0,361
Mamma-Ca	ja	0,428	nein	0,468	0,85	0,42 - 1,71	0,645
Nieren-Ca	ja	0,739	nein	0,420	3,90	1,69 - 9,02	0,002 **
Plasmozytom	ja	0,540	nein	0,428	1,57	0,84 - 2,92	0,153
Magen-Ca	ja		nein				
Pancreas-Ca	ja		nein				

Tab. 7, Fortsetzung nächste Seite

Merkmal	Stufe 1	Rezidiv- risiko	Stufe 2	Rezidiv- risiko	Odds Ratio	95 % Konfidenz -intervall	p-Wert
HCC (Leber)	ja	0,500	nein	0,460	1,18	0,05-29,47	0,921
CUP	ja		nein				
Kortikoide	ja	0,652	nein	0,421	2,58	1,20 - 5,54	0,016 *
Diabetes	ja	0,508	nein	0,446	1,29	0,66 - 2,51	0,458
Herzinfarkt	ja	0,399	nein	0,462	0,77	0,11 - 5,54	0,795
Apoplex	ja	0,399	nein	0,462	0,77	0,11 - 5,54	0,795
Hypertonie	ja	0,394	nein	0,491	0,67	0,37 - 1,23	0,194
Schilddrüse	ja	0,411	nein	0,462	0,81	0,23 - 2,83	0,740
Druckstelle	ja	0,510	nein	0,453	1,26	0,53 - 2,97	0,596
ZA vor BRONJ	ja	0,449	nein	0,469	0,92	0,53 - 1,62	0,776
MKG vor BRONJ	ja	0,563	nein	0,431	1,70	0,96 - 3,00	0,066
per os vs i. v.	i. v.	0,521	per os	0,142	6,56	1,79 - 24,09	0,005 *
Antibiotikum	Clindamycin	0,494	Cefuroxim	0,429	1,30	0,68 - 2,47	0,100
Antibiotikum	Penicillin	0,204	Cefuroxim	0,429	0,34	0,09 - 1,30	
Antibiot. Dauer	8-10 d	0,513	5-7 d	0,405	1,55	0,72 - 3,29	0,106
Antibiot. Dauer	> 10 d	0,561	5-7 d	0,405	1,88	0,76 - 4,65	
Antibiot. Dauer	bis 4 d	0,651	5-7 d	0,405	2,73	1,08 - 6,89	
links	ja	0,499	nein	0,392	1,55	0,88 - 2,71	0,127
rechts	ja	0,411	nein	0,526	0,63	0,37 - 1,09	0,095
Oberkiefer	ja	0,376	nein	0,509	0,58	0,33 - 1,02	0,058
Unterkiefer	ja	0,492	nein	0,392	1,50	0,84 - 2,70	0,171
Frontzahn	ja	0,356	nein	0,512	0,53	0,30 - 0,94	0,030 *
Seitenzahn	ja	0,476	nein	0,332	1,83	0,75 - 4,49	0,184

Tab. 7: Übersicht sämtlicher Merkmale mit Ergebnissen der univariaten Analyse für das Auftreten von Rezidiven. In den nicht ausgefüllten Zellen lieferte die Analyse mittels verallgemeinerter gemischter linearer Modelle keine

konvergenten Ergebnisse. Bei der Berechnung der Odds Ratio wurde jeweils Stufe 1 in Relation zu Stufe 2 betrachtet.

Bei den p-Werten bezeichnet * eine Signifikanz auf dem unadjustierten 5 % Niveau. ** bezeichnet die Signifikanz auf dem Bonferroni-korrigierten 5 % Niveau, wobei in die Korrektur nur die weiß hinterlegten Faktoren eingegangen sind. Die grau hinterlegten Faktoren dienen als Zusatzinformation.

Merkmal	Stufe 1	Zweit- nekrose- risiko	Stufe 2	Zweit- nekrose- risiko	Odds Ratio	95 % Konfidenz- intervall	p- Wert
Geschlecht	w	0,095	m	0,107	0,88	0,38 - 2,04	0,769
Alter (Jahre)	über 60 bis 70	0,073	bis 60	0,096	0,74	0,19 - 2,94	0,542
Alter (Jahre)	über 70 bis 80	0,134	bis 60	0,096	1,46	0,43 - 4,89	
Alter (Jahre)	über 80	0,076	bis 60	0,096	0,78	0,12 - 4,91	
Beh.-Jahr	2008 bis 2010	0,097	2002 bis 2007	0,063	1,59	0,40 - 6,31	0,535
Beh.-Jahr	2011 bis 2013	0,122	2002 bis 2007	0,063	2,06	0,54 - 7,82	
LA vs ITN	LA		ITN				
Arzt							
OP-Nr	2	0,238	1	0,022	13,68	4,05 - 46,23	<0,001
OP-Nr	3	0,307	1	0,022	19,37	5,04 - 74,47	
OP-Nr	4	0,265	1	0,022	15,81	3,64 - 68,74	
regio 18	ja		nein				
regio 17	ja	0,077	nein	0,104	0,72	0,08 - 6,19	0,766
regio 16	ja	0,254	nein	0,094	3,27	0,76 - 14,01	0,109
regio 15	ja	0,199	nein	0,097	2,31	0,56 - 9,49	0,241
regio 14	ja	0,222	nein	0,096	2,68	0,64 - 11,22	0,175
regio 13	ja	0,330	nein	0,085	5,32	1,81 - 15,62	0,003
regio 12	ja	0,106	nein	0,102	1,04	0,12 - 9,36	0,973
regio 11	ja	0,308	nein	0,098	4,09	0,63 - 26,34	0,137

Tab. 8, Fortsetzung nächste Seite

Merkmal	Stufe 1	Zweit- nekrose- risiko	Stufe 2	Zweit- nekrose- risiko	Odds Ratio	95 % Konfidenz- intervall	p- Wert
regio 21	ja	0,137	nein	0,102	1,40	0,15 - 13,33	0,766
regio 22	ja	0,176	nein	0,098	1,97	0,49 - 7,86	0,334
regio 23	ja	0,129	nein	0,100	1,33	0,34 - 5,13	0,677
regio 24	ja	0,090	nein	0,104	0,85	0,18 - 4,10	0,840
regio 25	ja	0,100	nein	0,103	0,97	0,26 - 3,67	0,966
regio 26	ja	0,042	nein	0,107	0,37	0,04 - 2,99	0,344
regio 27	ja	0,058	nein	0,105	0,53	0,06 - 4,39	0,549
regio 28	ja	0,256	nein	0,096	3,24	0,75 - 14,06	0,115
regio 38	ja	0,110	nein	0,101	1,10	0,29 - 4,18	0,888
regio 37	ja	0,068	nein	0,112	0,58	0,19 - 1,80	0,342
regio 36	ja	0,039	nein	0,117	0,30	0,07 - 1,38	0,121
regio 35	ja	0,062	nein	0,111	0,54	0,15 - 1,93	0,335
regio 34	ja	0,082	nein	0,106	0,76	0,21 - 2,77	0,672
regio 33	ja	0,064	nein	0,108	0,56	0,12 - 2,60	0,458
regio 32	ja	0,051	nein	0,107	0,44	0,05 - 3,62	0,444
regio 31	ja	0,060	nein	0,106	0,54	0,07 - 4,48	0,566
regio 41	ja		nein				
regio 42	ja		nein				
regio 43	ja		nein				
regio 44	ja	0,079	nein	0,105	0,73	0,15 - 3,41	0,682
regio 45	ja	0,048	nein	0,113	0,40	0,09 - 1,81	0,230
regio 46	ja	0,091	nein	0,105	0,85	0,27 - 2,69	0,784
regio 47	ja	0,072	nein	0,108	0,64	0,18 - 2,31	0,489
regio 48	ja	0,146	nein	0,099	1,56	0,40 - 6,08	0,517
sympt_Ost	ja	0,180	nein	0,100	1,98	0,35 - 11,23	0,436
Osteoporose	ja	0,052	nein	0,110	0,44	0,09 - 2,06	0,294
Colon-Ca	ja		nein				
Prostata-Ca	ja	0,098	nein	0,104	0,93	0,36 - 2,42	0,883
Mamma-Ca	ja	0,105	nein	0,102	1,03	0,38 - 2,80	0,948
Nieren-Ca	ja	0,112	nein	0,100	1,13	0,37 - 3,46	0,826
Plasmozytom	ja	0,126	nein	0,092	1,41	0,59 - 3,39	0,436

Tab. 8, Fortsetzung nächste Seite

Merkmal	Stufe 1	Zweit- nekrose- risiko	Stufe 2	Zweit- nekrose- risiko	Odds Ratio	95 % Konfidenz- intervall	p- Wert
Magen-Ca	ja		nein				
Pankreas-Ca	ja		nein				
HCC (Leber)	ja		nein				
CUP	ja		nein				
Kortikoide	ja	0,144	nein	0,093	1,63	0,60 - 4,41	0,330
Diabetes	ja	0,103	nein	0,102	1,00	0,38 - 2,66	0,993
Herzinfarkt	ja		nein				
Apoplex	ja		nein				
Hypertonie	ja	0,075	nein	0,116	0,62	0,24 - 1,59	0,316
Schilddrüse	ja	0,060	nein	0,105	0,54	0,06 - 4,80	0,581
Druckstelle	ja	0,092	nein	0,104	0,88	0,23 - 3,33	0,850
ZA vor BRONJ	ja	0,123	nein	0,086	1,49	0,66 - 3,38	0,335
MKG vor BRONJ	ja	0,192	nein	0,063	3,56	1,54 - 8,22	0,003
per os vs i. v.	i. v.		per os				
links	ja	0,096	nein	0,112	0,84	0,37 - 1,89	0,668
rechts	ja	0,121	nein	0,074	1,72	0,74 - 3,99	0,204
Oberkiefer	ja	0,174	nein	0,066	2,97	1,33 - 6,68	0,009
Unterkiefer	ja	0,076	nein	0,169	0,40	0,18 - 0,90	0,027
Frontzahn	ja	0,124	nein	0,093	1,38	0,60 - 3,16	0,440
Seitenzahn	ja	0,096	nein	0,161	0,56	0,18 - 1,69	0,299

Tab. 8: Übersicht sämtlicher Merkmale mit Ergebnissen der univariaten Analyse für das Auftreten von Zweitnekrosen. In den nicht ausgefüllten Zellen lieferte die Ananalyse mittels verallgemeinerter gemischter linearer Modelle keine konvergenten Ergebnisse. Bei der Berechnung der Odds Ratio wurde jeweils Stufe 1 in Relation zu Stufe 2 betrachtet.