

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische
Gesichtschirurgie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-
Wittenberg

(komm. Direktor: apl. Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert)

**Eine Dekade der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose –
häufigste Osteopathie in der MKG-Chirurgie**

Monozentrische Erfahrungen und Überblick

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. med. dent. Waldemar Reich

geboren am 14.10.1975 in Abai

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. W. Eckert
2. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Dr. h. c. H.-F. Zeilhofer (Basel)
3. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Handschel (Düsseldorf)

Datum der Eröffnung des Promotionsverfahrens: 10.03.2015

Datum der Verteidigung: 17.12.2015

Referat

Über ein Jahrhundert nach Synthese des ersten Vertreters der Bisphosphonate (BP) durch von Baeyer und Hoffmann (1897) und ein Jahrzehnt (2003) nach der Erstbeschreibung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (ONJ) bleibt diese medikamenten-assoziierte Osteopathie eine klinische Herausforderung. Ziel einer monozentrischen Untersuchung im Zeitraum von 2005-2014 war es, alle stationären Patienten mit einer manifesten ONJ zu charakterisieren. Analysiert wurden Grund- und Begleiterkrankungen, Medikation inkl. BP-Therapie, lokale Risikofaktoren, Stadium der ONJ (AAOMS, 2009), Bildgebende und histologische Befunde sowie Therapie- und Erkrankungsverlauf. Insgesamt konnten n=80 Patienten im Durchschnittsalter von 69,4 Jahren (min. 36, max. 87 Jahre) bei gleicher Geschlechtsverteilung ausgewertet werden. Die häufigsten Grunderkrankungen (87,3% maligne, 12,7% benigne) waren das Mammakarzinom (n=25) und das Multiple Myelom (n=16) gefolgt vom Prostatakarzinom (n=15). Die mittlere BP-Therapiedauer bis zur Nekrosemanifestation betrug 38±28 Monate. In 83,9% der Fälle bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Zoledronatinfusion. Die meisten Patienten stellten sich im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium der ONJ vor: Stadium II n=37, Stadium III n=40. Dabei waren Unterkiefer und Oberkiefer im Verhältnis 5:1 betroffen. Das Spektrum der klinischen und radiologischen Befunde war breit. Klinisch imponierten intraorale Fisteln, exponierter nekrotischer Knochen, Mund-Antrum-Verbindungen mit eitriger Sinusitis maxillaris, aufgetriebener Alveolarfortsatz bis hin zu ausgedehnten/rezidivierenden Logenabszessen (im letzten Fall n=14). Im subakuten Intervall wurden am häufigsten mulden- bzw. kastenförmige Kieferresektionen vorgenommen (Unterkiefer n=44, Oberkiefer n=13, Ober- und Unterkiefer n=5). Histopathologisch ist das Bild der ONJ als a) Lamellenknochen mit fokaler Osteonekrose, b) chronisch aktiver Osteomyelitis sowie c) bakterieller Infektion (u.a. Aktinomyces) charakterisiert. Nach peripher zeigt sich d) vitales Knochengewebe mit Markraumfibrose und e) in den umgebenden Weichteilen stadienabhängig ein abszedierender, granulierender, fistulierender und herdförmig fibrosierender Entzündungsprozess. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 23,5 Monaten war das Ergebnis der antibiotischen und chirurgischen ONJ-Therapie wie folgt: keine ONJ-Läsion n=35 (postoperativ Stadium 0), Reduktion der ONJ-Läsion n=20 (Stadium I), status idem der ONJ-Läsion n=10 (Entfernung der Rekoplatte n=7), Progression der ONJ-Läsion n=1, unbekannt/verstorben n=13. Fortgeschrittene Unterkiefernekrosen mit therapiebedingten Kontinuitätsdefekten stellen ein schwierig zu lösendes Problem dar. Die Frage des vaskularisierten Gewebetransfers ist ungeklärt und kritisch zu hinterfragen.

Reich, Waldemar: Eine Dekade der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose - häufigste Osteopathie in der MKG-Chirurgie. Monozentrische Erfahrungen und Überblick, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 79 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis:	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Bisphosphonate als Spezifika in der Osteologie	1
1.1.1 Historie und Chemie	1
1.1.2 Pharmakodynamik	4
1.1.3 Pharmakokinetik	7
1.1.4 Indikationen	8
1.2 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens	9
1.2.1 Definition und Inzidenz	9
1.2.2 Klinische Manifestation und Risikofaktoren	11
1.2.3 Therapeutische Herausforderung	13
2 Zielstellung	14
3 Material und Methodik	15
3.1 Klinische Untersuchung	15
3.2 Bildgebende Untersuchung	18
3.3 Mikroskopische Untersuchung	19
3.4 Statistische Untersuchung	20
3.5 Literaturrecherche	20
4 Ergebnisse	21
4.1 Grunderkrankungen bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose	21
4.2 Komorbidität	22
4.3 Lokale/zahnmedizinisch relevante Triggerfaktoren	22
4.4 Klinische Befunde der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	23
4.5 Bildgebende Befunde der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	25
4.6 Histologische Befunde der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	25
4.7 Therapieverlauf bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose	28
5 Diskussion	32
5.1 Medikamenten-assoziierte Osteopathien	32
5.2 Allgemeine Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	33
5.3 Lokale Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	34
5.4 Pathogenetische Aspekte der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	36
5.5 Bildgebende und histopathologische Befunde	42
5.6 Management der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	47
5.7 Offene Fragen und Ausblick	48

6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	55
7	Fazit für die Praxis	56
8	Literatur	58
9	Thesen	78
10	Anhang	

Abkürzungen und Glossar

Ad 1 Einleitung

AAOMS:	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ADP:	Adenosindiphosphat
ATP:	Adenosintriphosphat
Bevacizumab:	pharmakologisches Präparat, humanisierter Antikörper gegen VEGF
BP:	Bisphosphonat(e), knochenspezifisches antiresorptives Pharmakon, interagiert mit dem Mevalonsäurestoffwechsel der Osteoklasten
Denosumab:	humaner monoklonaler Antikörper gegen RANKL, antiresorptives Pharmakon, welches auf einem anderen Weg als BP die Osteoklastenaktivität hemmt (Hemmung der Osteoklastogenese)
DXA:	Dual energy X-ray absorptiometry – standardisierte radiologische Knochendichtemessung
DMAPP:	Dimethylallylpyrophosphat
EHDP:	Ethan-1-Hydroxy-1,1-Diphosphonat
GPP:	Geranylpyrophosphat
GTP:	Guanosintriphosphat
OPG:	Orthopantomogramm, Panoramaschichtaufnahme
OR:	Odds Ratio (Quotenverhältnis) – ein Assoziationsmaß, welches aussagt wie stark ein Risikofaktor mit einer Erkrankung zusammenhängt
ONJ:	osteonecrosis of the jaw (engl.), Bezeichnung der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer
RANKL:	Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, Faktor der Osteoklasten-Differenzierung
SPECT:	Single-Photon-Emissions-Computertomographie, nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren
Sunitinib:	pharmakologisches Präparat, Antikörper gegen verschiedene Tyrosinkinasen, welche mit dem VEGF-Signalweg interagieren
Tc-99m MDP:	Radiopharmakon für die Skelettszintigraphie, mit metastabilem Technetium 99 markiertes Methylen-Diphosphonat
VEGF:	Vascular endothelial growth factor

Ad 3 Material und Methodik

AAOMS:	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ASBMR:	American Society for Bone and Mineral Research
CT:	Computertomogramm/Computertomographie
DGMKG:	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DMF/T	Decayed-Missing-Filled Teeth – kumulativer Index zur Beurteilung des dentalen Status (Summe aller kariösen, fehlenden und konservierend behandelten Zähne)
PSI:	Parodontaler Screening Index, Bewertung des parodontalen Status
SEM/REM:	scanning electron microscopy (engl.), Rasterelektronenmikroskopie
TDI:	Total Dental Index, Index zur Erfassung aller dentogener entzündlicher Foci
UCONNS:	University of Connecticut OsteoNecrosis Numerical Scale – Index zur prädiktiven Einschätzung des ONJ-Risikos
ZMKG:	Zahn-Mund-Kiefer-Gesichtsbereich

Ad 4 Ergebnisse

BWK:	Brustwirbelkörper
ED:	Erstdiagnose
DVT:	Digitale Volumentomographie
DMS IV:	IV. Deutsche Mundgesundheitsstudie
Karnofsky-Index:	Beurteilung der symptombezogenen Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren in Prozent
LWK:	Lendenwirbelkörper
NNH:	Nasennebenhöhle(n)
OR:	Odds Ratio (Quotenverhältnis) – ein Assoziationsmaß, welches aussagt wie stark ein Risikofaktor mit einer Erkrankung zusammenhängt
OPG:	Orthopantomogramm, Panoramaschichtaufnahme
PBSCT:	Periphere Blutstammzelltherapie
Pariser Schema:	Konventionelle Röntgenaufnahmen des Schädels, der Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule, des Beckens, des Ober- und Unterschenkels, des Ober- und Unterarms bei Patienten mit Multiplem Myelom. Aktuell low dose CT-Untersuchung bevorzugt

186 Re-nium-HEDP:	Radionuklidtherapeutikum mit Hydroxyethyliden-Diphosphonat bei ossär metastasierendem Prostatakarzinom, Beta- und Gamma-Strahler
SAPV:	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
TNM:	TNM-Klassifikation der Tumorstadien; c – klinisch, p – pathologisch
TTS:	Transdermales therapeutisches System zur systemischen Schmerztherapie

Ad 5 Diskussion

Cl ₂ MDP	Chemische Formel des Alkylbisphosphonats Clodronat
CRP:	C-reaktives Protein
IMRT:	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
MSC:	multipotente mesenchymale Stammzellen
RANK:	Receptor activator of nuclear factor-κB, Rezeptor des RANKL
RANKL:	Receptor activator of nuclear factor-κB ligand – Zytokin, welches u.a. auf Osteoklasten und Osteoklastenvorläuferzellen exprimiert wird und für die Osteoklastenbildung, Funktion und Überleben wichtig ist (<i>proresorptive</i> Wirkung im Knochen)
OPG:	Osteoprotegerin – ein von Osteoblasten exprimierter „Köderrezeptor“ (engl. decoy receptor), welcher RANKL bindet und dessen Wirkung neutralisiert (<i>antiresorptive</i> Wirkung im Knochen). Das RANK/RANKL/OPG-System nimmt eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Knochenhomöostase ein.
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie, nuklearmedizinische bildgebende Untersuchung
SPECT:	Single-Photon-Emissions-Computertomographie, ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren. Die Knochen-SPECT erzeugt Schnittbilder einzelner Skelettabschnitte

1 Einleitung

Knochen unterliegt einem kontinuierlichen Umbauprozess, beschrieben als Zyklus von Aktivierung, Resorption und Neubildung. Dieser Prozess basiert auf einer komplexen Kommunikation der Knochenzellen unter dem Einfluss des sympathischen Nervensystems, des Knochenmark, der Gefäße, des Immunsystems und des Gelenkknorpels (Henriksen et al., 2009).

Osteopathien beruhen auf Störungen in diesem *lebenslangen* Prozess, welcher pharmakologisch z. B. durch Bisphosphonate (BP) beeinflussbar ist (Bartl et al., 2009; Jakob et Felsenberg, 2013). Über ein Jahrhundert nach der Synthese des ersten Vertreters der BP ist diese pharmakologische Wirkstoffgruppe international in der Therapie ossärer Metastasen solider Tumore sowie verschiedener Knochen- und Kalziumstoffwechselerkrankungen mit gesteigerter Osteoklastenaktivität in verschiedenen Fachbereichen etabliert. Das einheitliche Therapieziel ist die Vermeidung skelettaler Komplikationen (engl. skeletal related events) infolge pathologisch gesteigerter Osteolyse.

Als vor einem Jahrzehnt die *Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer* (engl. *osteonecrosis of the jaw*; ONJ) erstmalig beschrieben wurde, war noch nicht absehbar, dass diese *medikamenten-assoziierte Osteopathie* eine klinische Herausforderung werden sollte. In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie hat diese Erkrankung inzwischen einen höheren Stellenwert eingenommen als die Osteoradionekrose des Kieferknochens. Betroffene Patienten, mit einer überwiegend malignen Grunderkrankung, leiden unter den o.g. Umständen an einer weiteren und sehr lästigen skelettalen Komplikation des Gesichtsskeletts.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, sich der Herausforderung einer „neuen“ Entität zu stellen, die Pathogenese zu beleuchten und eigene klinische Erfahrungen vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstandes kritisch zu diskutieren.

1.1 Bisphosphonate als Spezifika in der Osteologie

1.1.1 Historie und Chemie

Die Bisphosphonate als eine Gruppe osteotroper Medikamente (Raue, 1999) stellen international die wichtigste Gruppe der antiresorptiven Substanzen dar und werden inzwischen mit Erfolg bei allen Knochenerkrankungen mit pathologisch erhöhtem

Knochenabbau eingesetzt (Fleisch, 2007; Bartl. Et al., 2008). Zumal etwa 90% aller Osteopathien ¹ mit einer systemischen (Osteoporose) oder lokalen (Osteolyse) Fehlsteuerung der Osteoklastentätigkeit assoziiert sind. Auch bei Knochenschmerzen und monostotischen Formen der Osteopathien wie z. B. fibröser Dysplasie und Morbus Gorham-Stout ist der klinische Nutzen dokumentiert (Egner-Höbarth et al., 2007).

Die erste Synthese des Ethan-1-Hydroxy-1,1-Disphosphonates (EHDP) geht auf von Baeyer und Hoffmann im Jahre 1865 zurück (vgl. Fleisch, 2001; Francis et Valent, 2007). Jedoch fand erst in den 60-Jahren des letzten Jahrhunderts dank seiner Chelateigenschaften eine kommerzielle Verbreitung als Detergenz statt.

Chemisch handelt es sich bei dieser Stoffgruppe um ein Derivat des physiologischen Pyrophosphates, welches ubiquitär in Körperflüssigkeiten und Hartgewebe vorkommt und die Verkalkung hemmt (Fleisch, 2001; Abu-Id et al., 2006). Das zentrale Sauerstoffatom des Pyrophosphates ist gegen Kohlenstoff ausgetauscht, wodurch das Molekül gegen Hydrolyse stabil ist. Die Grundstruktur beider Substanzen ergibt eine planare W-Konfiguration (Russel et al., 1999).

In-vivo kommt es nach BP-Gabe zur Chemisorption an Hydroxylapatit-Oberflächen der Zähne und des Knochens bzw. in Analogie an Kalziumphosphat im kalzifizierten Weichgewebe z. B. bei Arteriosklerose oder einer Myositis ossificans (Abb. 1; s. Anhang). Es bildet sich eine ultradünne Schicht von ca. 2,5 nm. Diese Eigenschaft bildete die Grundlage für die Skelettszintigraphie (Abb. 2). Einerseits wird durch BP die Auflösung von Hydroxylapatitkristallen verlangsamt (*physiko-chemischer Effekt*), andererseits aber auch das Kristallwachstum gehemmt (Einsatz in der Zahnmedizin zur Hemmung der Zahnsteinbildung und in der Industrie im Waschmittel; *Kelvin-Effekt*), was mit der hohen Affinität der Bisphosphonate zum Festphasenkalziumphosphat zusammenhängt (Raue, 1999).

Die physikalisch-chemische Erforschung dieser Substanzgruppe wurde von Procter & Gamble (Mason, OH, USA) und am Davos Forschungsinstitut (Schweiz) geleistet und ist das Verdienst u.a. von M.D. Francis, Prof. J. Irving, Prof. H. Fleisch, Prof. W. Neuman und Prof. G. Russel.

Die erste klinische Behandlung im Jahr 1967 durch Dr. A. Bassett steht in Zusammenhang mit einer 16 Monate alten Patientin, welche an einer Myositis ossificans progressiva litt (Bassett et al., 1969; Russel et al., 1972; Francis et Valent, 2007). Kurz darauf folgt die

¹ Osteopathien, die nicht auf einer erhöhten Osteoklastentätigkeit beruhen, sind z. B. die Osteopetrose (Insuffizienz der Osteoklasten) und Osteomalazie (Mineralisationsstörung).

erste klinische Untersuchung bei Morbus Paget (Osteodystrophia deformans) durch Dr. R. Smith. In diesem Zusammenhang wurde auch die Eignung als Radiopharmakon (Tc-99m MDP) von Dr. A. Tofe und Dr. Francis beschrieben.

Mitte der 1980-Jahre folgen dann klinische Untersuchungen bei postmenopausaler Osteoporose, Osteoporose des Mannes und Glukokortikoid-induzierter Osteoporose, der Osteogenesis imperfecta und schließlich in der Onkologie bei Multiplem Myelom, Hyperkalziämie und ossär metastasierenden soliden Tumoren.

Die zunehmende Weiterentwicklung brachte hochpotente BP wie das Zoledronat hervor, welche nicht nur in der Onkologie sondern – wie anfänglich – auch bei sogenannten Osteopathien mit Erfolg eingesetzt werden (Baumgartner et al., 1997; Azouz et al., 2005; Montella et al., 2009). Die positive knochenprotektive Wirkung kann sowohl anhand biochemischer, szintigraphischer als auch klinischer Parameter gemessen werden (Avramidis et al., 2008).

Bereits seit den 1970er Jahren haben Bisphosphonate als adjuvante Therapieoption in der modernen Onkologie sowie bei muskuloskelettalen und Kalziumstoffwechselerkrankungen zunehmend an Bedeutung erlangt (Fleisch, 2007; Silverman, 2011) und haben sich als zusätzliche Therapiesäule in der Behandlung ossärer Metastasen etabliert (Abb. 3).

Eine Störung der Knochenhomöostase resultiert im Allgemeinen in einer Knochendeformierung, Knochenschmerzen, pathologischen Frakturen, einem Hyperkalziämiesyndrom und Osteonekrosen (Bartl. Et al., 2008). Komplikationen der Tumorosteolyse bei ossär metastasierten Tumoren im Speziellen (Abb. 4) sind Hyperkalziämie, Knochenmarkinfiltration, Nervenkompressionssymptome, Schmerzen und pathologische Frakturen (Grauer et Ziegler, 1998).

Vor diesem Hintergrund kann die Synthese, Erforschung und Weiterentwicklung der Bisphosphonate (BP) zu Recht als Durchbruch in der Medizin bezeichnet werden (Fleisch 2001). Es wird von einem neuen Therapieprinzip gesprochen (Grauer et Ziegler, 1998; Raue, 1999). Das Fortschreiten der o.g. tumorassoziierten skelettalen Komplikationen kann erwiesenermaßen durch Bisphosphonate verzögert werden (Lahtinen et al., 1992; Grauer und Ziegler, 1998; Nussbaum et al., 1993).

Für das bessere Verständnis im klinischen Bereich müssen noch wichtige Daten zur Pharmakologie bekannt sein. Darauf wird in nachfolgenden Kapiteln eingegangen.

1.1.2 Pharmakodynamik

Allen BP gemeinsam ist die hohe Affinität zu knöchernen Strukturen (>100-fache der maximalen Konzentration C_{max} im Plasma (Chen et al., 2002), und zwar besonders in den Howship'schen Resorptionslakunen, welche einen niedrigen pH-Wert aufweisen. Damit werden angrenzende Osteoklasten stärker gehemmt als Osteoblasten und Osteozyten. Die intrazelluläre Aufnahme der Bisphosphonate durch Osteoklasten führt – wie elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen – zu einer erheblichen Veränderung des Bürstensaums und des Zytoskeletts (Sato et al., 1991).

Entsprechend der Gruppen der BP werden spezifische intrazelluläre Wirkmechanismen diskutiert (Bartl, 2001). Angriffspunkt bildet hierbei der Cholesterinanabolismus.

Die anti-resorptive Wirkung resultiert aus *zwei Effekten: dem biologischen und dem bereits oben erwähnten physiko-chemischen* (Russel et al., 1999).

Nach den zellulären und molekularen Wirkungsmechanismen, welche für den therapeutischen Effekt wichtiger sind als der physiko-chemische Effekt (Russel et al., 1999), werden BP in *drei* Generationen eingeteilt (Sietsema et al., 1989; Bartl et al., 2008):

1. BP der ersten Generation hemmen die Phosphorylierung des Mevalonats zum Isopentenylpyrophosphat. Ursache ist die Bildung eines nicht hydrolysierbaren ATP-Analogons aus Adenosinmonophosphat und einem BP, welches die ADP/ATP-Translokase in der inneren Mitochondrienmembran hemmt und zum Kollaps des Membranpotenzials führend eine Apoptose induziert. Stickstofffreie Alkyl-Bisphosphonate der 1. Generation (60er Jahre) wirken also über eine toxisch induzierte Apoptose der Osteoklasten (Lehenkari et al., 2002; Russel, 2007). Beispiele sind *Etidronat und Clodronat*.
2. Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate der 2. Generation (60er Jahre, Pamidronat 1991) haben eine Aminogruppe (-NH₂) als funktionelle Gruppe der aliphatischen Seitenkette. Beispielhaft seien *Pamidronat und Alendronat* genannt.
3. Bisphosphonate der 3. Generation (80er Jahre und später, Zoledronat 2001; Wilkinson et al., 2007) sind am Stickstoffatom substituierte Bisphosphonate.

Vertreter der zweiten und dritten Generation interagieren etwas später im Mevalonsäurestoffwechsel (Mitochondrien), und zwar durch Hemmung der Prenylierung verschiedener GTPasen (Rab, Rho, Rac), welche für die Bildung, Funktion und Überleben von Osteoklasten wichtig sind (Rogers et al, 2000; Fleisch, 2001 a und b; Russel, 2007; Coleman, 2011). Durch eine gestörte posttranslationale Prenylierung von kleinen GTP-bindenden Molekülen resultiert u.a. eine

Störung des intrazellulären Vesikeltransports (Koolman et Rhöm, 1997). Aufgrund der hohen sterischen Ähnlichkeit der BP zum Dimethylallyl-Pyrophosphat (DMAPP) hemmen sie die enzymatische Umsetzung des DMAPP zu Geranylpyrophosphat kompetitiv. Weiterhin blockieren BP der dritten Generation die enzymatische Umsetzung von Geranylpyrophosphat (GPP) zum Farnesylpyrophosphat. Das Enzym Farnesylpyrophosphat-Synthase ist also das wichtige molekulare Ziel stickstoffhaltiger Bisphosphonate (van Beek et al., 1999), dabei gibt es eine eindeutige Struktur-Aktivitätsbeziehung, welche sich in der antiresorptiven Wirkpotenz widerspiegelt (Dunford et al., 2001). Beispiele für diese Gruppe der BP sind *Ibandronat*, *Risedronat* und *Zoledronat* (Fleisch 2007). Hochpotente Bisphosphonate werden intravenös appliziert (s. Punkt **1.1.3** Pharmakokinetik).

Die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate (Tab. 1) konnte basierend auf tierexperimentellen Untersuchungen um *mehrere Potenzen* gesteigert werden (Shinoda et al., 1983; Schenk et al., 1986; Ralston et al., 1989; Sietsema et al., 1989). Infolge der Osteoklastenhemmung resultiert eine Reduktion der Anzahl sogenannter Grundeinheiten des Knochenumbaus – „basic multicellular units“ (Fleisch 2007; Seebach et al., 2007; Dempster et al., 2013). Zoledronat als potentester Vertreter (bis dato) hat sich nicht nur bei malignen Erkrankungen (einmal monatliche Gabe) sondern auch in der Behandlung von Osteoporosepatienten (einmal jährliche Gabe) bewährt (Maricic, 2010; Recknor, 2011). Beispielsweise ergab eine 3-jährige Therapie bei Osteoporosepatienten eine Steigerung des Mineral/Matrix-Verhältnisses, der Knochenreife bzw. Kristallinität (Gamsjaeger et al., 2011).

Experimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass Aminobisphosphonate ihre Wirkung – im weiteren Sinn – letztlich über das RANK-RANKL-OPG-System entfalten. So fand sich, dass unter dem Einfluss von Pamidronat und Zoledronat dosisabhängig die osteoblastäre Osteoprotegerin-Sekretion um das 6-fache zunahm. Eine Vorbehandlung durch diese BP verhinderte den inhibierenden Effekt von Dexamethason (Viereck et al., 2002). Auch spätere Untersuchungen mit Knochenmark-Stromazellen bestätigen eine RANKL-Suppression durch ein Aminobisphosphonat. Dieser Effekt konnte durch Geranylpyrophosphat (Metabolit im Mevalonsäurestoffwechsel) aufgehoben werden (Nishida et al., 2005). Daraus wird geschlossen, dass der Mevalonsäurestoffwechsel und das RANK-RANKL-OPG-System eng miteinander verknüpft sind. Im Folgenden wird auf die Wirkungsmechanismen der BP aus klinisch-pharmakologischer Sicht eingegangen.

Eigenschaften und Wirkungsmechanismen der BP

Regelmäßig verabreichte Bisphosphonate in der Onkologie greifen in den komplexen Mechanismus zwischen Tumorzellen, immunkompetenten Zellen, Knochenzellen und Hämatopoese ein und hemmen die weitere Progression der Metastasierung (Bartl, 2001; Fleisch, 2001).

- Die vier Wirkmechanismen an Osteoklasten sind:
 - Verminderte Rekrutierung und Fusionierung von Osteoklastenvorläufern (aus dem Monozyten-Makrophagen-System)
 - Hemmung der Adhäsion an der Knochenoberfläche
 - Verkürzung der osteoklastären Lebenszeit (Apoptoseinduktion)
 - Hemmung der Osteoklastenaktivität (s. o.)
 - Hemmung der Protonen-ATPase – *stickstofffreie* BP, direkt toxischer Effekt
 - Hemmung der Enzyme des Mevalonsäurestoffwechsels – *stickstoffhaltige* BP
- Immunmodulatorische Wirkung (Hemmung von Prostazyklinen und anderen Zytokinen im Knochen)
- Keine Hormonwirkung (Fleisch, 2001b; Bartl et al., 2008).
- Die Wirkungen der BP bei Knochenmetastasen beruhen auf folgenden Mechanismen:
 - Direkter antiproliferativer Effekt, Apoptoseinduktion (tumorizide Wirkung; Green 2002 und 2003)
 - Hemmung von Proteinasen (Tumorinvasion)
 - Indirekte Hemmung der Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen (aus Osteoblasten, Stromazellen, Makrophagen, Monozyten)
 - Hemmung der Angiogenese und des Stromas in den Metastasen
 - Schmerzlindernder Effekt über das RANK/RANKL/OPG-System
 - Einige Untersuchungen zur Interaktion zwischen BP und Tumorzellen zeigen auch eine verminderte Adhäsion der Tumorzellen zur Knochenoberfläche – Blockierung von Adhäsionsmolekülen (Pluijm et al., 1996; Boissier et al., 1997; Yoneda et al., 1997; Busch et al., 1998).

Als erwünschter therapeutischer Effekt resultieren (Abb. 5; Diel et al., 1998; Raue, 1999; Green, 2002 und 2003; Bartl et al., 2008; Cremers et Farooki, 2011):

- Klinisch eine Reduktion der Knochenschmerzen und der Frakturrate
- Laborchemisch

- Normalisierung des Serum-Kalziumspiegels bei Hyperkalziämie
- Suppression der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels im Serum² [Senkung der alkalischen Phosphatase – Knochenbildung; Senkung der N-Telopeptide und C-Telopeptide (Kollagen-cross links, entstehen bei der Degradation von Kollagen I durch Osteoklasten) – Knochenresorption]
- Senkung der Kalzium-Hydroxyprolin- und Deoxypyridinolinausscheidung im Urin
- Radiologisch
 - Positive Knochenbilanz und Zunahme der Knochendichte (DXA-Messung)
 - Schwund des Knochenmarködems (MRT)
 - Suppression des Tumorwachstums im Knochen.

1.1.3 Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit der BP ist aufgrund ihrer hydrophilen Eigenschaften schlecht (Abb. 6), die Resorption (parazellulärer Weg) aus dem Magen-Darm-Trakt wird durch Kalzium und Eisen zusätzlich beeinträchtigt (1-5%; Raue, 1999). Unter physiologischen pH-Bedingungen liegen die Moleküle negativ geladen vor. Im Blut erfolgt der Transport als Komplex an Albumin gebunden. Der Großteil der resorbierten Menge (30-60%; Raue, 1999) wird innerhalb von Stunden auf der Knochenoberfläche abgelagert (Abb. 6), insbesondere in Resorptionslakunen der Osteoklasten im sauren Milieu, und der Rest innerhalb von 24 h im Urin ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt je nach Lipophilie 1-15 Stunden, die Halbwertszeit auf der Knochenoberfläche 150-200 Stunden und im Knochengewebe selbst über viele Jahre (Bartl et al., 2008). Weichgewebe ist gegenüber dieser Wirkstoffgruppe also nur kurz exponiert (nach einer Stunde Reduktion auf 5%), während die Konzentration im Knochen nach einer Stunde das Maximum erreicht (Lin 1996). Die Verteilung im Knochen per se ist nicht homogen. Eine Anreicherung findet

² Unter verschiedenen Markern zeichnet sich die serologische Bestimmung des C-terminalen Telozeptidspiegels (CTX) durch eine gute Validität ab, weshalb dieser als wichtigster Marker der Knochenresorption betrachtet wird (Rosen et al., 2000). Die Kinetik eines Biomarkers hängt von der BP-Therapie, der kumulativen Dosis und der Grunderkrankung ab (Cremers et Farooki, 2011). Bezüglich eines Überblicks über Biomarker des Knochenumbaus wird auf die letztgenannten Autoren verwiesen (s. Punkt 5.7).

vor allem im spongiösen Knochen (hohes Oberflächen/Volumenverhältnis, gute Durchblutung) und in Bereichen der Knochenresorption statt (exponiertes Hydroxylapatit). Dagegen erfolgt die Elimination aus dem Knochen nur bei Resorption (Lin 1996). Dies kann ein Grund sein, warum die Osteonekrose *fast ausschließlich* den *Kieferknochen* betrifft (per se hoher turnover, zusätzliche Steigerung bei entzündlichen Vorgängen, nach chirurgischen Eingriffen wie Zahnextraktionen oder sonstigem Trauma)³. Bisphosphonate werden unverändert – ohne Biotransformation – renal ausgeschieden (Chen et al., 2002; s. Abb. 6).

1.1.4 Indikationen

Als Hauptindikationen dieser Pyrophosphatanaloga gelten in der Onkologie solide Malignome mit vorwiegend ossärer (osteolytischer und osteoblastischer) Metastasierung. Dazu gehören das Mamma- und Prostatakarzinom, sowie das Multiple Myelom (Ralston et al., 1989; Lahtinen et al., 1992; Berenson et al., 1996; Diel et al., 1998; Raue, 1999; Saad, 2008). Als weitere Indikationen sind Knochen- und Kalziumstoffwechselerkrankungen wie Osteoporose (Sunyecz, 2010; Recknor, 2011), M. Paget (Raue, 1999, Langston et Ralston, 2004), periprothetischer Knochenverlust (Silverman, 2010) sowie Langerhanszell-Histiozytose⁴ (Avramidis et al., 2008; Montella et al., 2009; Sivendran et al., 2011) bekannt. Über die Reduktion skelettaler Komplikationen ermöglicht der osteoprotektive Effekt schließlich eine Verbesserung der Lebensqualität für den Patienten (Walter et al., 2010).

Für pädiatrische Patienten sind BP zwar nicht explizit zugelassen, Pamidronat und Alendronat sind dennoch in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Osteogenesis imperfecta, juveniler idiopathischer Osteoporose und der familiären Hyperphosphatämie eine wichtige zusätzliche Therapiesäule an spezialisierten Zentren. Deren Einsatz ist jedoch als „individueller Heilversuch“ anzusehen (Semler et al., 2007; Allen et Ruggiero, 2014).

Die Indikation bei fortgeschrittenem Mamma- bzw. Prostatakarzinom besteht beispielsweise in der:

1. Prävention der Osteoporose unter endokriner (antiandrogener) Therapie bzw.

³ Eine Rarität ist eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Gehörgangs (Bast et al., 2012).

⁴ Die Bezeichnung Histiozytose X ist veraltet.

2. Prävention osteoporosebedingter Komplikationen
3. Prävention skelettaler Komplikationen durch Knochenmetastasen (pathologische Frakturen, Myelonkompression, Notwendigkeit der Strahlentherapie oder Operation)
4. Schmerztherapie
5. Prävention von ossären etc. Metastasen nach lokaler Tumortherapie (Diel et al., 1998; Bartl et al., 2009, Coleman, 2011).

Die tumorinduzierte Osteolyse beruht auf der Stimulation der Osteoklasten durch Tumorzellen, welche über Zytokine, Tumor-Nekrose-Faktor und Parathormon-related Peptide vermittelt wird (Ruggiero, 2011). Deshalb zielt die BP-Therapie – unabhängig von der Grunderkrankung – auf die Schlüsselstellung der Osteoklasten ab (Coleman 2011).

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die subkutane Applikation eines humanen monoklonalen Antikörpers gegen RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) – Denosumab (Smith et al., 2009), welcher ein wichtiger Mediator der Osteoklastenentwicklung und -aktivität ist. In kontrollierten Studien scheint dieser Antikörper gegenüber Zoledronat sogar überlegener zu sein – weniger skelettale Ereignisse (skeletal related events), Verlängerung des Intervalls bis zum ersten skelettalen Ereignis. Allerdings besteht kein Unterschied hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen (Cummings et al., 2009; Stopeck et al., 2010; Fizazi et al., 2011; Henry et al., 2011; Peddi et al., 2013), worauf in Kapitel 5 noch näher eingegangen wird.

1.2 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens

1.2.1 Definition und Inzidenz

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose (ONJ)⁵ wird definiert als:

- freiliegender Knochen in der maxillofazialen Region über einen Zeitraum von 8 Wochen ohne Heilungstendenz bei Patienten,
- welche mit Bisphosphonaten therapiert wurden oder werden und
- laut Anamnese keine Strahlentherapie in der Kieferregion erhalten haben (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007; Gebara et Moubayed, 2009).

⁵ englisch osteonecrosis of the jaw; ICD 10-Klassifikation K10.28

Seit dem Jahr 2003 mehren sich international klinische Berichte über das Auftreten von Osteonekrosen im zahntragenden Bereich von Ober- und Unterkiefer. Die Gemeinsamkeit besteht darin, dass betroffenen Patienten zur Hemmung der Progression ossärer Metastasen oder zur Behandlung ossärer Kalziumstoffwechselerkrankungen hochpotente Bisphosphonate verabreicht wurden (Marx, 2003; Migliorati, 2003; Ruggiero et al., 2004; Schirmer et al., 2005; Lazarovici et al., 2009). Schnell standen die BP, z. B. entgegen den Ausführungen von Tarassoff et Csermak (2003), unter dem Verdacht, mit diesen Nekrosen in Zusammenhang zu stehen. Interessanterweise wurde lange vor Erscheinen der ersten Fallberichte über Osteonekrosen in diesem Zusammenhang von Gotcher und Jee (Gotcher et Jee, 1981) in ihren tierexperimentellen Versuchen über ähnliche Symptome referiert. Die Inzidenz der Osteonekrosen bei Patienten mit einem Multiplen Myelom liegt bei 11% (Zervas et al., 2006), bei Tumorpatienten (solide Tumore) bis zu 15% (Ortega et al., 2007; Gebara et Moubayed, 2009; Hoff et al., 2011). Im Einzelnen fanden Wang und Mitarbeiter (2007) eine Inzidenz von 3,8% bei Multiplem Myelom, 2,5% bei Patienten mit einem Mammakarzinom bzw. 2,9% für Patienten mit einem Prostatakarzinom über einen 5-Jahreszeitraum. In anderen Untersuchung wurden vergleichbare Inzidenzzahlen ermittelt (Bamias et al., 2005; Vahtsevanos et al., 2009): Multiples Myelom 8,5-9,9%, Prostatakarzinom 4,9-6,5%, Mammakarzinom 2,9-3,1%. Unter oraler Bisphosphonattherapie (Osteoporosepatienten) ist die Inzidenz bei einer Therapiedauer von mehr als 3 Jahren und einer Zahnextraktion mit 0,09% bis 0,34% (AAOMS, 2007) deutlich niedriger. Laut Sedghizadeh und Mitarbeiter (2009b) entwickelt einer von 23 Alendronat-einnehmenden Patienten eine ONJ.

Bei dieser Osteopathie wird eine gewisse Ähnlichkeit mit dem sogenannten „phossy jaw“ (Phosphorkiefer) und der Osteopetrose konstatiert (McLeod et al., 2009; Lewis, 2011). Der weiße Phosphor hatte in der Vergangenheit ebenfalls resorptionshemmende und sklerosierende Effekte am Knochen verursacht (Abu-Id et al., 2006). Auch unter der Behandlung mit Denosumab werden Fälle von Kieferosteonekrosen beobachtet (Inzidenz 2 %, Stopeck et al., 2010), jedoch ohne signifikanten Unterschied im Vergleich zur Zoledronat-assoziierten Kiefernekrose (Peddi et al., 2013).

Weitere unerwünschte Wirkungen unter der Therapie mit i.v. Bisphosphonaten sind Hypokalziämie, Niereninsuffizienz und Akute-Phase-Reaktionen (Hadji et al., 2012).

1.2.2 Klinische Manifestation und Risikofaktoren

Die klinische Symptomatik der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (ONJ) variiert je nach Schweregrad und Lokalisation der Erkrankung und kann sich im Krankheitsverlauf verschlimmern. Es wird berichtet über freiliegenden Knochen, nicht heilende Extraktionsalveolen, putride Sekretion, entzündliche Weichteilschwellungen, Fisteln submandibulär oder intraoral (orokutane, oroantrale oder oronasale Verbindungen), Abszesse, Sinusitis maxillaris, pathologische Unterkieferfrakturen, Sensibilitätsstörungen und Missempfindungen im Innervationsgebiet des N. alveolaris inferior bzw. N. infraorbitalis (Schirmer et al. 2005; Yoneda et al., 2010).

In Anlehnung an die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2009 und 2014) erfolgt die Einteilung der ONJ in zwei Vorstadien („At risk-Stadium“ und Stadium 0) sowie drei Schweregrade bei Knochenexposition (Stadium I-III; Ruggiero et al., 2009; Silverman et Landesberg, 2009 Ruggiero et al., 2014).

Risikofaktoren für die Entstehung der Osteonekrose

Die Risikofaktoren können in folgende drei Gruppen (Abb. 7) eingeteilt werden (Fehm et al., 2009; Stumpe et al., 2009; Guarneri et al., 2010; Otto et al., 2012; Allen et Ruggiero, 2014):

- I. Systemische Risikofaktoren: Die maligne Grunderkrankung, Komorbidität (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Osteoporose), Komedikation mit Steroiden, Immunsuppression, antiangiogenetische Pharmaka (z. B. Bevacizumab, Sunitinib, Thalidomid)
- II. Charakteristika der Bisphosphonate: Aminobisphosphonate vs. Nicht-Aminobisphosphonate, i.v. vs. per os; entscheidend ist die kumulative Dosis (Dauer der Therapie) und relative Wirkpotenz
- III. Lokale Risikofaktoren: mangelhafte Mundhygiene, dentaler und parodontaler Status, schleimhautgetragener Zahnersatz (Druckulzera), anatomische Prädilektionsstellen wie Tori mandibulares, Torus palatinus, Linea mylohyoidea, invasive dentoalveoläre Behandlungen wie Zahnextraktion, Implantatinsertion etc.

Bei Vorliegen von mehr als einem Risikofaktor beträgt die Inzidenz einer Osteonekrose bei Tumorpatienten laut Gebara et Moubayed (2009) bis 10%. In dieser Arbeit werden als relevante Komorbidität arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis und Lupus erythematodes sowie Life style-Faktoren Rauchen und

Adipositas genannt. Begünstigend sollen sich auch Mangelernährung und Koagulopathien auswirken. Nachvollziehbar ist eine *besondere* Risikokonstellation bei einer Bisphosphonatlangzeit- und Strahlentherapie des Kieferknochens vor (Piesold et al., 2006; Fehm et al., 2009). Bezüglich der ONJ-Inzidenz trifft dies nach Christodoulou und Koautoren (2008) auch für eine Kombination aus Bisphosphonat- und antiangiogenetischer Therapie im Vergleich zur Bisphosphonattherapie alleine zu (Inzidenz 16% vs. 1,3%).

Laut einer Metaanalyse (Mauri et al., 2009) ist eine Zoledronattherapie bei Mammakarzinompatienten mit einem 3-fach höheren ONJ-Risiko assoziiert (Odds Ratio⁶ 3,2; 95%Konfidenzintervall 1,7-8). Basierend auf Kohorten- bzw. Fall-Kontrollstudien finden sich auch folgende Angaben zum ONJ-Risiko (Kyrgidis et al., 2008; Vahtsevanos et al., 2009; Allen et Ruggiero, 2014):

- Eine Zoledronattherapie in der Anamnese bei Tumorpatienten ist mit einem 32-fach höheren Osteonekrosrisiko vergesellschaftet (OR 32), wobei pro Zoledronatinfusion letzteres um das Zwei-fache steigt (OR 2),
- Unter den lokalen Risikofaktoren wird die Zahnextraktion (OR 16-33) gegenüber dem Tragen eines herausnehmbaren Zahnersatzes (OR 2-4,9) als deutlich risikoreicher eingeschätzt.
- Bei einer dentogenen Entzündung (Abszess) ist das Risiko um das 7 bis 10-fache erhöht (vgl. Allen et Ruggiero, 2014).
- Ein Serum-Spiegel des C-terminalen Telopeptids (CTX), welches ein Degradationsprodukt des Kollagen Typ I aus dem Knochen ist, von < 150 pg/ml soll mit einem 5-fach höheren ONJ-Risiko assoziiert sein (Lazarovici et al., 2010), welches aber kontrovers diskutiert wird (Allen et Ruggiero, 2014).

Die mittlere Zahl der Bisphosphonat-Infusionen bis zur Manifestation der Kieferosteopathie beträgt zwischen 17-35 Infusionen (Bamias et al., 2005; Ortega et al., 2007; Eckert et al., 2007; Fehm et al., 2009; O`Ryan et al., 2009; Otto et al., 2012). In der vorletzten Untersuchung fanden sich als lokale Risikofaktoren in 50% invasive zahnärztliche Behandlung, in 27% spontanes Auftreten, in 10% eine Parodontitis und in 8,4% ein lokales Trauma.

⁶ Odds Ratio (OR) oder Quotenverhältnis ist ein Assoziationsmaß in der medizinischen Epidemiologie, welches aussagt, wie stark ein Risikofaktor mit einer bestimmten Erkrankung zusammenhängt.

Eine Arbeitsgruppe (Otto et al., 2012) fand folgende typische Lokalisation der Nekrosen: im Unterkiefer in 70,6%, im Oberkiefer in 18,3% und in beiden Kiefern in 11,1% der Fälle. Als Prädilektionsstellen wurden die Molaren- und die Prämolarenregion beschrieben.

Ein systematisches Review über 71 publizierte Fallserien zur Frage der BP-Behandlungsdauer bis zur Entwicklung der Osteonekrose (Palaska et al., 2009) ergab folgende Zeiten: für Zoledronat 1,8 Jahre (Minimum 10 Monate), für Pamidronat 2,8 Jahre (Minimum 1,5 Jahre) und bei oraler BP-Therapie 4,6 Jahre (Minimum 3 Jahre).

Die meisten Patienten mit manifester ONJ leiden an einer malignen Erkrankung (Hoff et al., 2008; Ruggiero et al., 2004), wenige an einer Osteoporose (90,5 vs. 9,6%), wobei die BP-Behandlungsdauer bis zur Manifestation der Osteonekrose im letzten Fall laut einer Multicenterstudie im Durchschnitt 57,8 Monate (4,8 Jahre) beträgt (Otto et al., 2011).

1.2.3 Therapeutische Herausforderung

Knochen unterliegt einem kontinuierlichen Umbauprozess (engl. bone remodeling oder turnover), beschrieben als Zyklus von Aktivierung, Resorption und Neubildung. Dieser Prozess wird durch Mikrorisse (mikroskopisches Trauma des Knochens, engl. microcracks) aktiviert und basiert wie bereits anfangs erwähnt auf einer komplexen Kommunikation der Knochenzellen (sogenanntes Coupling) unter dem Einfluss des sympathischen Nervensystems, des Knochenmark, der Gefäßen, des Immunsystems und des Gelenkknorpels (Henriksen et al., 2009). In diesem *homöostatischen Zyklus* beträgt die Lebenszeit der Osteozyten ca. 150 Tage (vgl. Marx 2003).

Unabhängig von der anatomischen Lokalisation und der primären Ursache beruhen Osteopathien auf Störungen in diesem *lebenslangen* Prozess (Bartl et al., 2009; Jakob et Felsenberg, 2013; s. Abb. 8).

Die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (ONJ) stellt nach wie vor eine Herausforderung für Patienten und behandelnde Ärzte dar. Eine aktuelle Befragung von Patienten, welche eine Bisphosphonattherapie erhalten, ergab, dass hinsichtlich des Risikos einer Osteonekrose 62% der Befragten die Information aus der *Packungsbeilage* entnommen hatten (Bauer et al. 2012). Trotz zunehmender Pharmakovigilanz impliziert dies dringend einen Instruktionsbedarf seitens der verschreibenden Ärzte, zumal die betroffenen Patienten durch die Grunderkrankung per se physisch und mental kompromittiert sind, was infolge der Osteonekrose noch potenziert wird.

Die therapeutische Herausforderung dieser Osteopathie besteht in der langwierigen Behandlung und in zum Teil (Stadium III nach AAOMS) frustranen Verläufen trotz konservativer und chirurgischer Behandlung.

Letzteres spiegelt sich Stadien abhängig in einer Beeinträchtigung der Mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (OHIP-14) wieder (Miksad et al., 2011).

2 Zielstellung

Ein Jahrzehnt nach der Erstbeschreibung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (2003) bleibt diese Osteopathie eine klinische Herausforderung. Aus diesem Grund kommt der Vorbeugung, Früherkennung und Frühbehandlung im interdisziplinären Dialog weiterhin eine hohe Bedeutung zu. Dies betrifft Fachdisziplinen, die a) Bisphosphonate oder andere osteotrope antiresorptive Medikamente verordnen, b) vor dentoalveolären chirurgischen Eingriffen oder konservativen zahnärztlichen Maßnahmen eine ONJ-Risikobeurteilung vornehmen sollen oder c) eine manifeste Kiefernekrose therapieren (Abb. 9).

1. In der vorliegenden Untersuchung sollen im Rahmen einer monozentrischen Studie im Zeitraum von 2005 bis 2014 alle Patienten mit einer manifesten Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose aus dem stationären Behandlungssektor umfassend charakterisiert werden.
2. Diesbezüglich soll der – insbesondere im fortgeschrittenen ONJ-Stadium – schwierige Behandlungsverlauf aufgezeigt werden.
3. Vor dem Hintergrund der Erfahrungen der letzten 10 Jahre mit einer neuen klinischen Entität und des aktuellen Wissensstandes zur Pathogenese sollen präventive und therapeutische Empfehlungen diskutiert werden.
4. Ein weiteres grundsätzliches Ziel dieser Arbeit ist es, betroffene Patienten mit einer überwiegend malignen Grunderkrankung unter der antiresorptiven Therapie vor einer sehr lästigen skelettalen Komplikation zu schützen.

3 Material und Methodik

3.1 Klinische Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven-prospektiven⁷ Analyse wurden Patienten eingeschlossen, welche sich aufgrund einer manifesten Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens, engl. osteonecrosis of the jaw (ONJ), in stationäre Behandlung in die Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg begaben. Der Studienablauf ist als Flussdiagramm in Abb. 10 skizziert. Die Forderungen der Deklaration von Helsinki wurden erfüllt (Parsa-Parsi et Wiesing, 2013).

Die *Definitionen* der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2006) und American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR, 2007) der Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose haben internationale Akzeptanz gefunden und wurden auch hier zugrunde gelegt (Silverman et Landesberg, 2009):

1. Bisphosphonattherapie (aktuell oder in der Vorgeschichte)
2. Exponierter Knochen in der maxillofazialen Region über 8 Wochen
3. Verschiedene klinische Symptome einer Entzündung der umgebenden Weichteile und radiologische Veränderungen des betroffenen Kieferknochens
4. Keine Strahlentherapie.

Die Stadieneinteilung der ONJ erfolgte ebenfalls in Anlehnung an die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMFS, 2009) nach folgenden Schweregraden (Ruggiero et al., 2009; Silverman et Landesberg, 2009):

- *At risk-Stadium*: Risikopatienten laut Anamnese
- *Stadium 0*: Radiologische oder histologische Zeichen einer Osteonekrose ohne Knochenexposition (ggf. unspezifische klinische Symptome)
- *Stadium I*: Exponierter Knochen ohne Schmerzen oder Zeichen einer Infektion (asymptomatisch)
- *Stadium II*: Exponierter Knochen mit Schmerzen oder Zeichen einer Infektion (symptomatisch)
- *Stadium III*: Exponierter Knochen mit Schmerzen oder Zeichen einer Infektion und zusätzlich einem der folgenden Symptome (orokutane Fistel, pathologische

⁷ Die ersten Patienten wurden retrospektiv ausgewertet.

Kieferfraktur, Affektion des Sinus maxillaris, Ausdehnung der Nekrose bis zum kaudalen Rand der Mandibula (Abb. 11).

Im Rahmen der pseudonymisierten Datenerfassung wurden die im folgenden genannten Variablen erhoben und in einer SPSS-Datenmatrix dokumentiert (IBM SPSS Statistics, Version 20, Chicago, IL, USA).

Dabei wurden die Grunderkrankung, Komorbidität, Bisphosphonattherapie und der orodentale Status bzw. oralchirurgische Interventionen (s. Risikofaktoren unter Punkt **1.2.2**) entsprechend des *University of Connecticut OsteoNecrosis Numerical Score* (UCONNS, Tab. 2) modifiziert zusammengefasst (Landesberg et al., 2011).

Anhand folgender Variablen galt es, das Krankheitsbild umfassend zu charakterisieren sowie den Behandlungs- und Erkrankungsverlauf zu erfassen:

- Geschlecht, Alter, Datum der Erstuntersuchung
- Primäre Diagnose, Begleiterkrankungen
- Karnofsky-Index zur Beurteilung der symptombezogenen Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren in Prozent
- Chemo-/Steroid-/Endokrine Therapie in den letzten 12 Monaten
- Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich
- BP-Therapie, Einnahmedauer bis zum Datum der Erstmanifestation der ONJ (keine BP-Therapie perioperativ!)
- Klinische Symptome (umfangreiche Fotodokumentation), Lokalisation, Größe und Stadium der ONJ inkl. wahrscheinlicher lokaler Ursache (chirurgische oder sonstige Maßnahmen vor Manifestation der ONJ)
- Dentaler (DMF/T-Index) und parodontaler Status
- Perikoronitis/teilretinierte Zähne, Beschaffenheit der Mundschleimhaut
- Die konservierenden, parodontologischen und röntgenologischen Befunde gingen in den *modifizierten Total Dental Index* (TDI, s. Glossar) ein. Für die Anzahl kariöser Läsionen, periapikaler Entzündungen, Perikoronitis, gemessener Sondierungstiefen und behandelter oder unbehandelter avitaler Zähne wurden Punktwerte vergeben (Tab. 3). Ein TDI-Punktwert von ≥ 6 ist bereits als „schlechter Zahnstatus“ anzusehen (Mattila et al., 1989; Ziegler et al., 1998).
- prothetische Versorgung

- Art der ONJ-Therapie (antiseptische Mundspülungen, Antibiotikum, chirurgische Maßnahmen). Bei allen Patienten wurden Standardlaborparameter bestimmt. Bei putrider Entzündung fand eine mikrobiologische Untersuchung statt.
- Auf die standardmäßige Anlage einer nasogastralen oder PEG-Sonde wurde verzichtet. Erstere wurde bei besonders fragilen intraoralen Weichteilen im Einzelfall angelegt. Es wurde flüssig-breiförmige Kost verordnet.
- Verlauf der Erkrankung (Beobachtungszeitraum, postoperative Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der letzten nachstationären Konsultation laut AAOMS; Behandlungserfolg s. u.).
- Partielle Maxilladefekte wurden lediglich deskriptiv beurteilt (Zahnstatus, oroantrale oder oronasale Verbindungen, Hartgaumendefekte) ohne spezielle Klassifikation (Bidra et al., 2012).
- Partielle Mandibuladefekte wurden unterteilt als muldenförmige (marginale) oder kastenförmige (segmentale) Resektionen. Im Falle einer Kontinuitätsresektion des Unterkiefers diente die *HCL-Klassifikation* zur Bestimmung des Mandibuladefektes, welche sich an den rekonstruktiven Schwierigkeiten orientiert (Boyd et al., 1993):
 - **H:** lateraler Defekt mit Beteiligung des Processus condylaris, keine relevante Mittellinienüberschreitung
 - **L:** lateraler Defekt ohne Beteiligung des Processus condylaris
 - **C:** Defekt der Symphysenregion (von Eckzahn zu Eckzahn)
 - **o:** ohne Weichteildefekt, **m:** Mukosadefekt, **s:** Hautdefekt.
- Histologischer Befund.

Beurteilung des Behandlungserfolges

In dieser Studie wurden zur Beurteilung des Behandlungserfolges anhand des klinischen Befundes bei der *letzten ambulanten Kontrolle* folgende vier Gruppen definiert (mod. nach Wutzl et al., 2008 und Carlson et al., 2009). Dabei wurden pro Patient prä- und postoperative Osteonekrose-Stadien⁸ (AAOMS) einander gegenübergestellt.

1. Abwesenheit einer ONJ-Läsion (=postoperatives Stadium 0) – intakte Schleimhaut, fehlende Entzündungszeichen nach einmaliger oder mehrfacher Operation.

⁸ Falls eine Rekoplatte wieder entfernt werden musste, fand eine Einstufung in das postoperative ONJ-Stadium III statt.

2. Reduktion einer ONJ-Läsion (=postoperatives Stadium I; aber „downstaging“, postoperatives Stadium < präoperatives Stadium) – partiell freiliegender Knochen oder freiliegende Osteosyntheseplatte ohne akute Entzündungszeichen, Verkleinerung des freiliegenden Knochenareals.
3. Status idem einer ONJ-Läsion (=postoperatives Stadium = präoperatives Stadium) – keine wesentliche Veränderung des lokalen Befundes im Beobachtungszeitraum.
4. Progression einer ONJ-Läsion (=postoperatives Stadium > präoperatives Stadium) – Progression der Erkrankung trotz chirurgischer Intervention.

Anhand des UCONN-Scores sollen prognostische Aussagen zur jeweiligen ONJ-Therapie gemacht werden.

3.2 Bildgebende Untersuchung

Alle Patienten erhielten eine Panoramaschichtaufnahme zur Therapieplanung und falls indiziert eine DVT-/CT-Untersuchung. Vorhandene szintigraphische Befunde wurden angefordert.

Die Erfassung radiologischer Befunde der betroffenen Kieferabschnitte erfolgte in Anlehnung an Bianchi et al. (2007). Insbesondere wurden folgende Mineralisations-/Strukturveränderungen dokumentiert (Abb. 12, 13):

- (1) Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur
- (2) Kortikalisarosion, (3) Osteosklerose
- (4) Sequesterbildung, (5) Subperiostale Knochenneubildung.

Diese wurden als **Cluster** entsprechend den drei klinischen Stadien der ONJ I-III (AAOMS) gruppiert:

- **A:** keine pathologischen oder nur einzelne der o. g. Befunde)
- **B:** Zeichen 1 und 2
- **C:** Zeichen 1, 2, 3, 4
- **D:** Zeichen 1-5.

3.3 Mikroskopische Untersuchung

Die histopathologische Untersuchung der Präparate erfolgte im Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Dr. Hauptmann, Prof. Dr. Holzhausen, Prof. Dr. Wickenhauser und Mitarbeiter), Institut für Pathologie Halle, Reilstraße 129 (Dr. Teichmann, Dr. Hermann-Trost) und Institut für Pathologie Lutherstadt Eisleben (Dr. U. Bilkenroth).

Die Erfassung führender histologischer Befunde des Knochens (Abb. 14) erfolgte modifiziert nach Conte Neto et al. (2013):

- Vorhandensein von leeren Osteozytenlakunen
- entzündliches Infiltrat
- Markraumfibrose und Hypovaskularisation
- bakterielle Infektion
- Hinweise auf Malignität.

Bei fistelnder Entzündung nach intra- oder extraoral wurde die Fistel exzidiert und zum Ausschluss eines malignen Prozesses ebenfalls histologisch untersucht.

Ergänzend zur Lichtmikroskopie wurden zwei Knochenroben exemplarisch mit dem *Rasterelektronenmikroskop* (SEM) untersucht (PD Dr. G. Tschuch vom Institut für Biologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Naturwissenschaftliche Fakultät I, Bereich Zoologie/Entwicklungsbiologie).

Die Präparation der Proben dafür (Transport in 3%iger Formaldehydlösung) erfolgte wie folgt (Sedghizadeh et al. 2008, Hoefert et al., 2010):

- Entwässerung mit Ethanol

90 min	30 % Ethanol/3 % Formaldehyd
60 min	60 % Ethanol
über Nacht	70 % Ethanol
60 min	80 % Ethanol
60 min	90 % Ethanol
60 min	100 % Ethanol
60 min	Ethanol/Aceton 50/50 Vol%
60 min	Aceton wasserfrei
- Critical Point-Trocknung mittels Emitech K850 (Quorum Technologies, UK), CO₂ 4x ausgetauscht
- Montage der Knochenproben mit Lackleitsilber Electrodag 1415 (Acheson-Henkel, Scheemda, Niederlande) und Trocknung über Nacht

- Goldbeschichtung mit Sputter Coater SCD 004 (Balzers, Bal Tech AG, Fürstentum Lichtenstein), 20 mm Abstand, 200 min, 20 mA
- SEM Hitachi S-2400 (Hitachi High Tech, Tokyo, Japan), 18 kV, Vergrößerung 20-fach bis 5000-fach.

3.4 Statistische Untersuchung

Die erhobenen Daten wurden mit dem SPSS-Programm (Version 20, IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA) analysiert. Die deskriptive Statistik umfasste die Ereignishäufigkeit, Häufigkeitsverteilung und Merkmalkombinationen. Die analytische statistische Auswertung fand unter Berücksichtigung der Skalierung mit folgenden Tests statt: Chi-Quadrat-Test nach Pearson für kategoriale Variablen, t-Test nach Student und ANOVA für Mittelwertvergleiche, nichtparametrische Tests nach Mann und Whitney bzw. Kruskal und Wallis für Vergleiche der mittleren Ränge jeweils auf dem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

3.5 Literaturrecherche

Die Recherche nach relevanter Fachliteratur hinsichtlich Bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose wurde anhand der elektronischen medizinischen Fachdatenbank Pubmed durchgeführt. Die Suche umfasste die Stichworte „bisphosphonate“, „osteonecrosis of the jaw“, „treatment“, „animal model“, „etiology“, „bone“. Die Literaturrecherche wurde durch eine Handsuche in deutsch- und englischsprachigen Fachzeitschriften ergänzt.

4 Ergebnisse

4.1 Grunderkrankung und Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose

Im Zeitraum von 10 Jahren (Januar 2005 bis Dezember 2014) wurden insgesamt 80 stationäre Patienten mit einer manifesten Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens in die Untersuchung eingeschlossen. Der Karnofsky-Index betrug 60-80%⁹. Das Alter der n=40 weiblichen Patienten war im Median 75 Jahre und der n=40 männlichen Patienten 71,5 Jahre. Die stationäre Behandlung dauerte im Durchschnitt 7,4 Tage (min. 2 und max. 23 Tage).

Der Nachbeobachtungszeitraum beträgt im Mittel 23,5 Monate (min. 1 Monat, max. 96 Monate).

Die jährliche Verteilung der Patienten kann der Abb. 15 entnommen werden.

Die häufigsten Grunderkrankungen sind mit 31,3% das Mammakarzinom (n=25), mit 20% das Multiple Myelom (n=16), mit 18,8% das Prostatakarzinom (n=15) und 11,3% das Nierenzellkarzinom (n=9). Bei 12,5% aller Patienten lag eine benigne Grunderkrankung zugrunde: Rheumatoide Polyarthritits n=4, Osteoporose n=5, Langerhanszell-Histiozytose n=1 (Abb. 16 und Tab. 4).

Zum Zeitpunkt der Erstkonsultation machten die Patienten zur Therapie des Grundleidens folgende Angaben: Chemotherapie in 32,4%, endokrine Therapie in 25% und Steroidtherapie in 13,2% der Fälle. Von den n=80 Patienten erhielten zwei Patientinnen eine zusätzliche Strahlentherapie des Unterkiefers aufgrund einer Metastase des Mammakarzinoms, in zwei weiteren Fälle eine Strahlentherapie der Halswirbelsäule und in einem Fall des Neurokraniums (Strahlentherapie im Kopf-Halsbereich insgesamt 6,3%).

Die Bisphosphonat-Therapie erfolgte entsprechend folgender Häufigkeitsverteilung: Zoledronat 83,9%, Alendronat 6,5%, Ibandronat 4,8%, Pamidronat 4,8%. In fünf Fällen erhielten die Patienten Zoledronat und nachfolgend Denosumab, in einem weiteren Fall folgte nach einer Ibandronat- die Zoledronatgabe (Tab. 5). Von der Diagnosestellung der Grunderkrankung bis zur Manifestation der ONJ vergingen im Durchschnitt 3,2 Jahre (min. 1 Jahr, max. 30 Jahre). Die mittlere BP-Therapiedauer bis zur Erstmanifestation der ONJ betrug 38,3±28 Monaten (min. 15, max. 60 Monate). Eine aktuelle Bisphosphonattherapie

⁹ Karnofsky-Index 60% bedeutet – einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen; Karnofsky-Index 70% – Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich; 80% normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome (Crooks et al., 1991).

zum Zeitpunkt der Erstkonsultation gaben n=66 (82,5%) Patienten an, welche jedoch perioperativ ausgesetzt wurde.

Neben den Kiefernekrosen sind in der Kopf-Halsregion darüber hinaus Manifestationen des Grundleidens potentiell mit schwerwiegenden Komplikationen behaftet (Abb. 17-19).

4.2 Komorbidität

Die Komorbiditäten sind in Tab. 4 und Abb. 20 zusammengefasst. Die meisten Patienten hatten eine bis sechs Nebendiagnosen. Lediglich zehn Patienten hatten *keine* Begleiterkrankungen. In der ersten Gruppe sind am häufigsten vertreten kardiovaskuläre, Stoffwechsel-, Nierenerkrankungen und Zweittumore (42%/21%/8%/7%), welche per se oder infolge medikamentöser Therapie osteologische Relevanz haben (s. Punkt 5.1).

Im Anhang werden beispielhaft *ausgewählte typische Kasuistiken* verschiedener Grunderkrankungen inkl. lokaler und systemischer onkologischer Therapie chronologisch dargestellt. Die Krankengeschichten verdeutlichen die Komplexität der jeweiligen mehrjährigen Verläufe.

4.3 Lokale / zahnmedizinisch relevante Risikofaktoren

Nach Darstellung der systemischen Risikofaktoren für die o. g. Osteonekrose folgt nun die Zusammenfassung lokaler, zahnmedizinisch relevanter, Triggerfaktoren. Als wahrscheinliche lokale Ursache der Kiefernekrosen fanden sich im Studienkollektiv folgende Umstände: Zahnextraktion n=27 (33,8%), Prothesendruckkulkus n=22 (27,5%), spontanes Auftreten an anatomischen Prädilektionsstellen wie Tori mandibulares, Linea mylohyoidea n=12 (15%), Parodontitis marginalis n=5 (6,3%), enossale Implantation n=3 (3,8%), andere oralchirurgische Eingriffe (Abtragung von Exostosen) n=2 (2,5%), teilretinierter Weisheitszahn n=1 (1,3%). Sonstige/keine Angaben wurden bei 8 Patienten (9,8%) gemacht.

Detaillierte Angaben zum orodentale Status sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Der mittlere DMFT-Index aller Patienten war $23,7 \pm 6,2$. Dies entspricht dem bundesdeutschen altersentsprechenden Durchschnitt von 22,1 (DMS IV 2006, IDZ). Vollständig zahnlos waren 14 Patienten, in 15 Fällen fanden sich kariöse Läsionen, in 40

Fällen eine marginale Parodontitis unterschiedlichen Schweregrades, in 14 Fällen eine oder mehrere periapikale Osteolysen, in 5 Fällen avitale Zähne ohne Wurzelfüllung und jeweils in zwei Fällen eine Perikoronitis (teilretinierter Zahn) bzw. ein retinierter Zahn (Mehrfachnennung möglich). Diese Umstände repräsentieren weitere potentielle lokale Triggerfaktoren bzgl. der Osteonekrose.

Die klinischen dentalen, parodontalen und röntgenologischen Befunde (OPG) gingen in den Total Dental Index (TDI) zur Erfassung eines dentogenen entzündlichen Prozesses ein. Entsprechend der Anzahl kariöser Läsionen, periapikaler Entzündungen, Perikoronitis, Parodontitis und behandelter oder unbehandelter avitaler Zähne fand sich ein mittlerer TDI-Wert von $2,3 \pm 2,2$. Basierend auf den jeweiligen Werten hatten 34,4% der Patienten *keinen* Entzündungsfokus, 8,2% wiesen eine periapikale Osteolyse auf, 44,3% einen marginalen parodontalen Entzündungsprozess und 13,1% sowohl marginale als auch apikale entzündliche Prozesse.

Die prothetische Versorgung der Patienten kann ebenfalls der Tab. 6 entnommen werden.

Der UCONN-Score war im Mittel $14,5 \pm 4,0$ (min. 4 und max. 27), was einem moderaten Osteonekroserisiko entspricht. Bei benignen Grunderkrankungen lag der Wert bei $9,8 \pm 5,3$ und bei malignen Grunderkrankungen mit $15,3 \pm 3,3$ signifikant höher ($p=0,001$ ANOVA; vgl. Abb. 21).

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation (Pearson) zwischen dem UCONN-Score und dem orodontalen Status (für den DMFT-Index $r=0,280$; $p=0,040$ und den TD-Index $r=0,349$; $p=0,010$).

4.4 Klinische Befunde der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Das Bild der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ist komplex. Es soll hier anhand der klinischen Symptome, Lokalisationen, Bildgebender Befunde und originaler Histologiebefunde entsprechend beschrieben und im Anhang visualisiert werden.

Klinische Symptome

In Abhängigkeit vom Stadium der ONJ fanden sich folgende Befunde: Intraorale Fisteln, exponierter nekrotischer Knochen (bimssteinartig, gelblich bis bräunlich-gräulich) mit Exsudation, leere Alveolen, freiliegende scharfe Knochenkanten (Limbus alveolaris, interdentale Septen, Linea mylohyoidea), Mund-Antrum-Fisteln mit eitriger Sinusitis maxillaris, Periimplantitis, aufgetriebene Alveolarfortsätze, Multiple Zahnlockerungen, welche zum Teil im Granulationsgewebe stehen, exponierte Rekonstruktionsplatten nach Voroperationen, perimandibuläre Infiltrate/Abszesse, submentale/submandibuläre Fisteln, Submentalabszesse, submandibuläre Abszesse, Mundbodenabszesse mit Dyspnoe. In den Abb. 22 bis Abb. 31 sind charakteristische Fallbeispiele (klinische und radiologische Befunde) dargestellt.

In n=20 Fällen lag eine Sensibilitätsstörung im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior in Form einer Hypästhesie, Parästhesie oder Anästhesie sowie in einem Fall eine Dysästhesie im Versorgungsgebiet des N. infraorbitalis vor. Gelegentlich beklagten die Patienten unerträgliche Schmerzen.

Lokalisation

In der Summe verteilten sich bei n=80 Patienten n=86 Osteonekroseläsionen auf 89 Sextanten (Abb. 32a). Die Lokalisation der Osteonekrosen war wie folgt: in der Seitenzahnregion in 67,9%, in der Frontzahnregion in 14,3%, in der Front- und Seitenzahnregion in 17,9% der Patientenfälle.

Nur im Oberkiefer waren n=12 Läsionen (I. Quadrant n=5, II. Quadrant n=4, I. und II. Quadranten n=3) und nur im Unterkiefer n=66 Läsionen (III. Quadrant n=33, IV. Quadrant n=24 - einmal Plasmozytom, III. und IV. Quadrant n=9) zu finden. Sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer dagegen n=8 Läsionen (II. III. IV. Quadranten n=5, I. III. IV. Quadranten n=1, I. und III. Quadrant n=1, II. und IV. Quadrant n=1).

Der betroffene Kieferabschnitt war in 80,6% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zahnlos, in 16,4% der Fälle bezahnt und lediglich in 3% der Fälle implantologisch versorgt. Letzteres bedeutet, dass im Rahmen der chirurgischen ONJ-Therapie mit zusätzlichen Zahnextraktionen bzw. Explantationen zu rechnen war. Die Größe des exponierten Knochens im größten Durchmesser verteilte sich wie folgt: < 0,5 cm in 5,2%, 0,5-1 cm in 21,1%, 1-2 cm in 21,1% und > 2 cm in 52,6% der Fälle (Abb. 32b).

Wie bereits oben erwähnt lag in zwei Fällen des metastasierenden Mammakarzinoms als besondere Risikokonstellation eine Kombination aus BP- und Strahlentherapie vor.

Stadium der ONJ

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung fand sich präoperativ bei n=80 Patienten eine ONJ im Stadium I (AAOMS) in n=3 Fällen (Tab. 7), im Stadium II in n=37 und im Stadium III in n=40 Fällen (davon pathologische Unterkieferfraktur n=3, Sinusitis maxillaris n=4).

4.5 Bildgebende Befunde der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Es wurden überwiegend konventionelle Röntgenaufnahmen zur bildgebenden Diagnostik veranlasst: Panoramaschichtaufnahmen (OPG) n=61, CT n=11, DVT n=4, NNH-Aufnahme n=3, Szintigraphien/SPECT n=2.

In der konventionellen Röntgenaufnahme (OPG) fehlten pathologische Veränderungen zum Teil. Nach Zahnextraktionen war die „persistierende Alveole“ (prominente Lamina dura) typisch.

Im Einzelnen waren folgende Befunde festzustellen (Abb. 33):

- Ein Befund in 20% (n=16): Osteosklerose, Osteolyse
- Zwei Befunde in 37,5% (n=30): Osteolyse und Sklerose, Osteolyse und Kortikalisarosion (retinierter Zahn), Osteolyse und Sequester
- Drei Befunde in 16,3% (n=13): mottenfraßartige Osteolyse, Sklerose und Hyperostose, Osteolyse, Sklerose und persistierende Lamina dura
- Vier Befunde in 12,5% (n=10): Kortikalisarosion, Osteosklerose, Sequester, Subperiostale Knochenneubildung
- Fünf Befunde in 13,8% (n=11): Kortikalisarosion, Osteolyse, Sklerose, Hyperostose und pathologische Unterkieferfraktur/Sinusitis maxillaris.

4.6 Histologische Befunde der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

In ca. 3/4 aller Fälle waren verschiedene pathologische Veränderungen im Knochenpräparat festzustellen. Dies waren Kombinationen von Arealen mit leeren Osteozytenlakunen, mit entzündlichem Infiltrat (granulozytär/lymphoplasmazellulär),

Markraumfibrose und bakterieller Infektion. In einem Fall wurde im Kieferknochen eine Metastase des Mammakarzinoms diagnostiziert (partielle Resektion des Unterkiefers) und in einem weiteren Fall fanden sich im Knochenresektat und im anhängenden pathologisch vergrößerten submandibulären Lymphknoten Myelom-typische Befunde (Kontinuitätsresektion). In 10 Fällen konnte keine histopathologische Untersuchung durchgeführt werden, da die fokale Nekrose im Sinne einer oberflächlichen modellierenden Osteotomie abgetragen wurde und klinisch keine Hinweise auf Malignität bestanden.

Im Weiteren sollen typische histopathologische Befunde der ONJ-Läsion (anhand der Originalhistologie) samt den Weichteilen – im Querschnitt betrachtet von der Hautfistel facial bis zur Schleimhaut nach intraoral – charakterisiert werden (s. dazu Abb. 34 und 35).

a) Hautfistel

Hier findet sich ein unregelmäßig hyperplastisches Plattenepithel mit zapfenförmig verlängerten Reteleisten, darunter ein herdförmig abszessartig konfluierendes entzündliches Infiltrat. In der Umgebung Fibrosierungstendenz und Riesenzellen vom Fremdkörpertyp.

b) Knochen (Unter- und Oberkiefer)

1. Partielle Resektion (entkalkt, von oben nach unten)

Die anhängende Schleimhaut zeigt partiell noch erhaltenes Plattenepithel mit unregelmäßiger hyperplastischer Verbreiterung und Ulzeration. Angrenzend dichtzelliges Granulationsgewebe. Zur Tiefe hin kommt spongiöser Knochen mit lakunärer Resorption zur Darstellung, kleinherdig auch Osteoidneubildung. Zwischen Knochenbälkchen findet sich Granulationsgewebe, darunter jedoch eine Sklerose. Dann imponieren noch nekrotische Knochenbälkchen, zwischen den nekrotischen Knochenbälkchen granulozytäre Ansammlungen und drusenartige Bakterienkolonien, welche als saprophytäre Besiedlung gewertet werden. Die äußere Knochenkontur ist sehr unregelmäßig.

2. Partielle Kieferresektion (Kunstharz-Hartschnitt)

Bei dieser Aufbereitung des Resektats finden sich identische histopathologische Veränderungen. Nämlich leere Osteonenhüllen, vom Weichgewebe her übergreifend ein lymphoplasmazelluläres und granulozytäres (gemischtzelliges) Entzündungsinfiltrat. Die Markräume erscheinen fibrosiert.

3. Kontinuitätsresektion des Unterkiefers (entkalkt; s. auch Tab. 9)

Das Präparat ist größtenteils durch vitales Knochengewebe mit Markraumfibrose charakterisiert. Daneben finden sich Knochenfragmente mit Verlust der Osteozyten im kompakten und spongiösen Lamellenknochen, der Übergang zum vitalen Knochen ist fließend. Zur Oberfläche hin imponiert eine Hyperostose (ossifizierende Periostitis). Der Kittlinienverlauf ist weitgehend regelrecht. Die kompakten knöchernen Strukturen zeigen dicht liegende Osteonen, in den Markräumen ist eine lockere Fibrose zu finden ohne Hämatopoese. Daneben kommen ein entzündliches Infiltrat und einzelne Riesenzellen zur Abbildung.

Ein anderes Präparat zeigt vergleichbare Befunde. Es finden sich avitale Trabekelbruchstücke spongiösen Knochens mit noch schemenhaft erkennbaren Kittlinien, welche einen unregelmäßigen Verlauf zeigen. Die äußere Kontur der Knochenbälkchen ist sehr unregelmäßig. Es imponieren weiterhin große Aktinomycesdrusen und eine Markraumfibrose. Die kompakteren Knochenanteile zeigen ebenfalls avitale ossäre Verbände. Die Kittlinien verlaufen hier etwas unregelmäßig im Sinne eines wellenförmigen oder schießscheibenartigen Anordnungsmusters als Ausdruck der Umstrukturierung. Neben optisch leeren Osteonenzentren finden sich optisch leere Osteozytenhöhlen. Auch in kompakten Knochenstrukturen zeigen sich Aktinomycesdrusen. Die äußere Knochenkontur ist insgesamt sehr unregelmäßig.

c) Schleimhaut

Hier zeigt sich ein mehrschichtiges, unverhorntes, in den Randbereichen papillär hyperplastisches Plattenepithel (Regeneratschleimhaut). Subepithelial stellen sich fokale abszessartige Einschmelzungen und dichte granulozytäre und lymphoplasmazelluläre Infiltrate dar. Weiterhin imponieren subepithelial Kapillarproliferate und myofibroblastäre Zellformen.

Zusammenfassend stellt sich die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens (ONJ) als Lamellenknochen mit fokaler Osteonekrose und rezidivierender teils chronisch-granulierender, teils eitrig-nekrotisierender Entzündung mit Sklerose und Nekrose der Markräume, Sekundärinfektion durch Bakterien (Aktinomyces), lakunärer Resorption und gelegentlich Osteoidbildung dar (Abb. 36).

An der anhängenden Schleimhaut imponiert ein abszedierender, granulierender, fistulierender und herdförmig fibrosierender Entzündungsprozess. Im fortgeschrittenen Stadium der Osteonekrose zeigt die umgebende Epidermis eine Akanthose, das

Bindegewebe ist fibrosiert und im Knochengrenzbereich imponiert ein Rundzellinfiltrat (*Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität*).

Ergänzend zur Lichtmikroskopie ist in Abb. 37. exemplarisch eine rasterelektronenmikroskopische Darstellung der ONJ-Läsion präsentiert.

Ein histopathologischer Vergleich der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (ONJ) mit der Denosumab-assoziierte Osteonekrose ergibt keine Unterschiede. Letzteres zeigt das Muster einer chronisch-aktiven Osteomyelitis mit fokaler Osteonekrose und ebenfalls ein entzündliches Infiltrat in Assoziation zu aktinomycesartigen Bakterienkolonien in den Spongiosaräumen.

Auch bei Betrachtung der Osteoradionekrose des Kiefers (ORN) findet sich eine verwechselbare Ähnlichkeit zur ONJ (s. Punkt 5.5). Bei der ORN stellt sich beispielsweise ein ausgeprägtes lymphoplasmazelluläres, teils granulozytäres Infiltrat der Markräume und multifokal leeren Osteozytenhöhlen als Nachweis der Osteonekrose dar. In der PAS-Färbung lassen sich filiforme und in der Kresyl-violett-Färbung kokkoide Strukturen als Hinweis auf eine bakterielle Mischbesiedlung visualisieren. Des Weiteren können eine Markraumfibrose, ein entzündliches Infiltrat und plumpe Trabekel des Lamellenknochens gefunden werden.

Die Gegenüberstellung der radiologischen und histologischen Befunde je nach klinischem Stadium der ONJ wiesen keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0,516$; $p=0,248$; ANOVA). Bezogen auf 80 Patienten war lediglich in zwei Fällen im Knochen ein Malignitätsnachweis gegeben (Mammkarzinom, Multiples Myelom).

4.7 Therapieverlauf bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose

Die Therapie der ONJ erfolgte konservativ und chirurgisch (Tab. 7). Das konservative Management beinhaltete in Anlehnung an die Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft (AAOMS, 2009) im frühen Stadium (Stadium I): antiseptische Spülungen, Mundhygiene, Kürettage/Debridement und Analgetika nach WHO-Schema. In keinem Fall fand eine HBO-Therapie statt.

Ab Stadium II folgten Antibiotika (nach Antibiogramm) und je nach Ausdehnung der Nekrose partielle (mulden-, spangen- oder kastenförmige) Kieferresektionen. Als Ultima

Ratio fand bei rezidivierenden Logenabszessen oder einer pathologischen Unterkieferfraktur eine Kontinuitätsresektion statt. Kriterien für die intraoperative Kontrolle des Resektionserfolges waren die Knochenstruktur, Farbe sowie Blutungspunkte an der Resektionsfläche. Bei Kontinuitätsdefekten erfolgte nach Sicherung der Okklusion die Rekonstruktion des Unterkiefers alloplastisch mit einer funktionsstabilen Rekonstruktionsplatte, welche bikortikal mit mind. drei Schrauben an beiden Kieferstümpfen winkelstabil fixiert wurde.

Die chirurgische ONJ-Therapie bei n=80 Patienten umfasste folgende Maßnahmen: in 32% eine marginale Nekrotomie, in 50,7% eine partielle segmentale Kieferresektion, in 17,3% eine Kontinuitätsresektion des Unterkiefers mit alloplastischem Ersatz und jeweils primärem Wundverschluss (Abb. 38-40).

Die Tab. 8 und 9 fassen die chirurgische Therapie der Osteonekrosen detailliert zusammen. Häufige Kombinationen der Interventionen waren a) Inzision eines submukösen Abszesses, im subakuten Intervall partielle Resektion des Alveolarfortsatzes und Zahnextraktionen sowie b) Inzision eines Logenabszesses und zweizeitige Kontinuitätsresektion und alloplastische Rekonstruktion mittels Rekonstruktionsplatte. In 7 Fällen musste die Rekonstruktionsplatte aufgrund von Lockerung (Abb. 40), Extrusion und Infektion wieder entfernt werden. In diesen Fällen bestand die Indikation für eine Funktions-Kieferorthopädische Apparatur (FKO-Gerät).

Lediglich in einem Fall (Multiples Myelom) war im Rahmen der Kontinuitätsresektion die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten erforderlich.

Antibiose

Entsprechend den Empfehlungen der AAOMS (2009) und DGMKG (2012) erfolgte bei allen 80 Patienten eine antibiotische Therapie perioperativ. Dabei kamen laut Antibiogramm folgende Substanzen zum Einsatz: Moxifloxacin in 37,5%, Clindamycin in 18,7%, Amoxycillin und Clavulansäure in 16,3%, Cefuroxim in 7,5%, Amoxycillin und Clavulansäure sowie Metronidazol in 7,5% der Fälle, sonstige Substanzen in 12,5%.

Auf die Darstellung der mikrobiologischen Befunde wird im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Dies soll in einer weiteren Studie folgen. In der Regel fanden sich aerob-anaerobe Mischinfektionen. Die dominierenden Genera waren aerob vergrünende Streptokokken und Neisseria species, anaerob Prevotella melaninogenica und Actinomyces israeli.

Schmerztherapie nach WHO-Schema

Sofern die untersuchten Patienten nicht zuvor bereits eine breite systemische Analgesie erhielten, erfolgte bei Bedarf eine Erweiterung des schmerztherapeutischen Regimes laut WHO-Schema. Beispielhaft seien folgende Schemata genannt:

- Buprenorphin TTS-Pflaster 35 Mikrogramm/h alle 3,5 Tage, Begleitmedikation Macrogol 1-3 Beutel pro Tag bei Bedarf (Obstipationsprophylaxe).
- Celecoxib 200 mg morgens und abends, Metamizol Tropfen 30-30-30 (dreimal täglich 30 Tropfen), Oxycodon/Naloxon 10/5 mg morgens, 20/10 mg abends, Mirtazapin 15 mg abends (Koanalgetikum).
- Metamizol Tropfen 20-20-20-20, Palladon 16 mg 1-1-1 (dreimal täglich eine Tablette), Pregabalin 75 mg 1-0-1, Haloperidol Tropfen 20-20-20-20.
- Buprenorphin TTS-Pflaster 52,5 µg/h alle 3,5 Tage, Pregabalin 75 mg abends aufgrund neuropathischer Schmerzen nach Resektion des Unterkiefers, Macrogol 1-3 Beutel pro Tag bei Obstipation.

Erkrankungs-/ Therapieverlauf

Die mittlere stationäre Behandlungsdauer betrug 7,5 Tage (min. 2, max. 23 Tage), diese korreliert mit dem UCONN-Score ($r=0,318$; $p=0,018$; nach Spearman; Abb. 41a).

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 23,5 Monaten (min. 1, max. 96 Monate; 95%CI (16,5; 37,8)) waren folgende Stadien postoperativ zu verzeichnen: *Stadium 0* bei $n=35$ Patienten, *Stadium I* bei $n=20$, *Stadium II* bei $n=5$ und *Stadium III* bei $n=7$ Patienten (Abb. 41b). In der Patientengruppe mit postoperativem ONJ-Stadium III war in $n=6$ Fällen eine Progression der Erkrankung zu verzeichnen. In $n=7$ Fällen musste die eingebrachte Rekonstruktionsplatte aus Gründen entzündlicher Komplikationen entfernt werden (Tab. 9).

Das präoperative und postoperative Stadium (AAOMS) der Osteonekrose korrelierte miteinander ($r=0,265$ nach Pearson; $p=0,046$). In Tabelle 10 sind die jeweiligen Stadien einander zugeordnet und die Ergebnisse gemäß Erfolgsbeurteilung in vier Gruppen zusammengefasst. Im Einzelnen sind die jeweiligen Behandlungsergebnisse nachfolgend aufgelistet:

1. Abwesenheit einer ONJ-Läsion bei $n=35$ (43,75%) Patienten – intakte Schleimhaut, fehlende Entzündungszeichen nach ein- oder mehrmaliger Operation.

2. Reduktion einer ONJ-Läsion bei n=21 (26,25%) Patienten – postoperatives Stadium I mit partiell freiliegendem Knochen oder freiliegender Osteosyntheseplatte ohne akute Entzündungszeichen.
3. Status idem einer ONJ-Läsion bei n=10 (12,5%) Patienten – je nach Stadium ohne wesentliche Befundveränderung.
4. Progression einer ONJ-Läsion bei n=1 (1,25%) Patienten – postoperatives Stadium > präoperatives Stadium.

In einem Fall fehlten Angaben zum präoperativen ONJ-Stadium und in 13 Fällen (16,25%) ließ sich das postoperative Stadium leider nicht ermitteln, da die Patienten zum geplanten Termin nicht erschienen sind oder verstorben waren. Daher war in diesen Fällen eine Beurteilung des Behandlungsergebnisses nicht möglich.

Bezogen auf 67 postoperativ auswertbare Patienten konnte demzufolge in 83,6% eine vollständige oder deutliche Remission der ONJ-Läsionen im Vergleich zum Ausgangszustand erzielt werden. Der Therapieerfolg korreliert mit dem UCONN-Score ($p=0,031$; ANOVA; Abb. 42 und 43). Ab einem Grenzwert des UCONN-Score ≥ 15 (cut off) ergibt sich ein 5-fach höheres Risiko für einen Behandlungsmisserfolg (Odds Ratio=5,2). Weniger invasive operative Maßnahmen, d. h. Resektionen im früheren ONJ-Stadium oder Kontinuitätserhaltende Resektionen des Unterkiefers gehen mit einer höheren Erfolgswahrscheinlichkeit einher im Vergleich zu Kontinuitätsresektionen des Unterkiefers mit alloplastischem Ersatz ($r=0,798$; $p<0,001$; Pearson).

5 Diskussion

5.1 Medikamenten-assoziierte Osteopathien

Die Remodellierung und Regeneration des Knochens sowie die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase unter physiologischen Bedingungen sind kontinuierlich und lebenslang ablaufende Vorgänge (Henriksen et al., 2009). Im Gleichgewichtszustand (stady state) von Osteolyse und Osteogenese bleibt die Struktur erhalten und der Serumkalziumspiegel konstant (Gratzl, 2004). Durch diese Vorgänge wird auch die Anpassungsfähigkeit des Knochens gegenüber äußeren Einflüssen gesichert, welche wiederum eng mit dem Immun- und endokrinen System, der Nutrition, der Vaskularisation, Hämatopoese und Biomechanik verknüpft sind (Lee et al., 2002; Jakob et Felsenberg, 2013; Lange et al., 2013; Straub, 2014).

Zahlreiche Medikamente werden – dank erwünschter antiresorptiver oder osteoanaboler Wirkungen – gezielt in der Osteologie bei pathologischem Knochenverlust eingesetzt, andere haben osteologische Relevanz, da sie o. g. physiologische Interaktionen ungünstig beeinflussen (z. B. Angiogenesehemmer wie Bevacizumab oder Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib). Unter den letztgenannten Bedingungen können zahlreiche medikamenten-assoziierte Osteopathien beobachtet werden.

Unter der indikationsgerechten Bisphosphonat-Therapie werden im klinischen Alltag sowohl *erwünschte* als auch *unerwünschte* Effekte am Knochen beobachtet. Die bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose stellt laut der vorliegenden monozentrischen Studie in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie die häufigste und schwerwiegendste medikamenten-assoziierte Osteopathie dar.

Betroffene ONJ-Patienten leiden überwiegend nicht nur unter einer malignen Erkrankung mit Knochenmetastasen, sondern auch unter mehreren internistischen Begleiterkrankungen (therapieassoziiert oder vorbestehend; vgl. Tab. 4). D. h. infolge einer medikamentösen Therapie der Tumor- und Begleiterkrankungen sind neben der bisphosphonat-assoziierten Osteopathie im Einzelfall *weitere* medikamenten-assoziierte Osteopathien relevant (Bartl et al., 2009; Santos-Silva, 2013; Sivoletta et al., 2013; Allen et Ruggiero, 2014). Einen Überblick über die Komplexität erwünschter und unerwünschter medikamentöser Wirkungen auf den Knochen gibt Tabelle 11.

Wie unter Punkt **4.1.1** beispielhaft dargestellt und in dieser Tabelle (Tab. 11) zusammengefasst, dominieren aus osteologischer Sicht quantitativ Medikamente mit

unerwünschten Wirkungen am Knochen, welche für die meisten der in der vorliegenden Studie analysierten Patienten mit einer ONJ relevant sind.

5.2 Allgemeine Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Der Knochen hat im Allgemeinen ein gutes Regenerationspotenzial nach einer Verletzung. Jedoch stellen zahlreiche systemische und lokale Faktoren ein Risiko für den Heilungsprozess dar. Im Fachgebiet der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ist in den letzten 10 Jahren eine neue Osteopathie hinzugekommen, welche zunehmende Bedeutung erlangt (Allen et Ruggiero, 2014; Marx, 2014). Während Walter et al. (2007) über einen Zeitraum von 5 Jahren in einer monozentrischen Studie fanden, dass die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose die dritthäufigste Osteopathie des Kieferknochens nach der Osteomyelitis und Osteoradionekrose darstellte, war in der vorliegenden monozentrischen Untersuchung die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose die häufigste Osteopathie des Kieferknochens noch vor der Osteoradionekrose. In der letzten Dekade wurden im gleichen Zeitraum (2005-2014) in der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 41 Patienten aufgrund einer Osteoradionekrose der Kieferknochen stationär behandelt (Abb. 15), was sicher auf die IMRT zurückzuführen ist.

Laut eigener Studie und Literaturdaten leiden ONJ-Patienten überwiegend unter einer malignen Erkrankung mit Knochenmetastasen. In der Auswertung von Fallserien mit 481 ONJ-Patienten waren es 93,8% mit einem Malignom (King et Umland, 2008). Eine intravenöse Therapie fand bei 94,2% der Fälle vs. 5,8% oraler Gabe statt. Bei einem Drittel der Patienten beobachteten die Autoren eine zusätzliche Glukokortikoidtherapie. Eine prozentual etwas niedrigere aber vergleichbare allgemeine Risikokonstellation konnte in dieser Studie gefunden werden (maligne Grunderkrankung 87,5%; Zoledronatinfusionen 83,9%; Kortikoidtherapie 13,2%). Vor diesem Hintergrund ist nach Meinung des Untersuchers der University of Connecticut OsteoNecrosis Numerical Score (UCONN-Score) ein gutes Instrument zur semiquantitativen Erfassung potentieller pathogenetischer Risikofaktoren.

Was die Gewichtung einzelner Faktoren anbetrifft, so scheint 1. der Grad der Immunsuppression, 2. die kumulative Dosis der BP-Therapie und 3. die Invasivität eines

lokalen Triggerfaktors entscheidend zu sein (Bamias et al., 2005, Eckert et al., 2007, Landesberg et al., 2011, Borm et al., 2013).

Laut der Analyse von Wilkinson et al., 2007 liegt das absolute Risiko für ein knochentoxisches Ereignis nach 6 Jahren intravenöser Bisphosphonattherapie bei 5,5 Ereignissen pro 100 Personen (sogenannte „number needed to harm“). Anhand röntgenspektroskopischer Messung der Alendronatkonzentration im Knochen konnte ein Beleg für die Dosis-Knochentoxizitätsbeziehung geliefert werden. Es zeigte sich eine Assoziation der BP-Therapiedauer und dem Stadium der ONJ (Schaudinn et al., 2012). Nach 12 Zoledronat-Infusionen scheint sich das Risiko zu verdoppeln (Cafro et al., 2008). Im Median entwickelte sich in dieser Untersuchung die ONJ nach 43 Zoledronat-Infusionen. Diese mittlere Dauer der BP-Therapie bis zur Diagnose der ONJ wird auch von Otto et al. (2012) mit 38,9 ($\pm 27,9$) Monaten bestätigt (erste Beschwerden nach 31,2 \pm 28,3 Monaten), was den Ergebnissen dieser Untersuchung (38,3 \pm 28 Monate) entspricht. Die Patienten waren in unserer Untersuchung durchschnittlich 2 Jahre älter, die Verteilung der Grunderkrankungen ähnlich.

Wie in Tab. 12 gegenübergestellt sind einige Bisphosphonate signifikant häufiger mit einer Osteonekrose assoziiert. Bei Patienten mit einem Multiplem Myelom ist beispielsweise unter der Zoledronat- im Vergleich zu Pamidronattherapie ein 9,5-fach höheres Kiefernekrose-Risiko zu erwarten (Zervas et al., 2006). In der vorliegenden Studie fanden sich ausschließlich stickstoffhaltige Bisphosphonate. Zoledronat – der potenteste Vertreter – war in Übereinstimmung mit der Literatur (Jung et al., 2010) das häufigste verabreichte Medikament.

5.3 Lokale Faktoren der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Grundsätzlich stellt sich die Frage: Warum ist nahezu ausschließlich der Kieferknochen betroffen?

Eine Antwort darauf ergibt sich aus besonderen anatomischen Gegebenheiten (Landesberg et al., 2011), der Häufigkeit der Pathologien in dieser Region, der Biomechanik des Kieferknochens und der bakteriellen Besiedlung¹⁰.

¹⁰ Dieselben Faktoren werden auch bei einem seltenen Fall einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Gehörgänge bei einem Patienten mit Hinter-dem-Ohr-Hörgeräten diskutiert (Bast et al., 2012).

Laut einer Literaturstudie mit 481 Patienten (King et Umland, 2008) finden sich bei 68,8% der ONJ-Patienten invasive oralchirurgische Eingriffe, während in 20,7% der Fälle die Erkrankung sich spontan entwickelt. Dies findet sich auch bei anderen Autoren (Bagan et al., 2005; Bamias et al., 2005; Boonyapakorn et al., 2008) und deckt sich annähernd mit eigenen Ergebnissen (spontanes auftreten der ONJ in lediglich 15% der Fälle, invasive Maßnahmen in 40,1%). Betrachtet man die einzelnen Lokalisationen, so ergibt sich in Übereinstimmung mit der vorliegenden Analyse eine deutliche Häufung in der Seitenzahnregion und im Unterkiefer. Boonyapakorn et al. (2008) fanden in ihren Untersuchungen einen Befall der Mandibula in 59%, der Maxilla in 27% und beider Kiefer in 14% der Fälle. Dieser ließ sich mit folgenden invasiven Behandlungen in kausalen Zusammenhang bringen: Molarenextraktion in 41%, eine Prämolarenextraktion in 27% und Frontzahnextraktion in lediglich 9% (spontan 23%) bei einer mittleren BP-Therapie von 32 Monaten. Vergleichbar ist der Befall des Oberkiefers in 31% der Fälle und die BP-Behandlungsdauer bis zur Nekrosemanifestation (36,2 Monate) bei Mast et al. (2012), wobei diese Patienten in 43,6% eine Sinusitis maxillaris bzw. in 35,8% eine Mund-Antrum-Fistel aufwiesen. In derselben wie auch in der eigenen Untersuchung wurde der potenteste Vertreter der Aminobisphosphonate *Zoledronat* am häufigsten verabreicht (60,4%).

Die Prädilektionsstelle insbesondere des Alveolarfortsatzes lässt sich zusammenfassend wie folgt begründen. Stromazellen aus dem Knochenmark der Mandibula zeigten in vitro im Vergleich zu Zellen beispielsweise aus dem Beckenkamm eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Pamidronat, was sich in einer reduzierten Vitalität, Expression der alkalischen Phosphatase und Organisation des Knochens zeigt (Stefanik et al., 2008). Dies bestätigt sich auch in einer anderen Untersuchung. Mesenchymale Stammzellen (MSC) aus dem Knochenmark haben je nach Lokalisation *unterschiedliche geno- und phänotypische Eigenschaften* (Matsubara et al., 2005). Darüber hinaus wird der Kieferknochen von einer *dünnen Schleimhaut* (insbesondere Unterkiefer lingual) bzw. Gingiva bedeckt. Ergänzend dazu ist – auch ohne invasive chirurgische Maßnahmen – das *marginale Parodontium* im Falle einer Entzündung als potentielle Eintrittspforte hervorzuheben. Weiterhin ist in der betroffenen Altersgruppe bei Prothesenträgern eine Störung der mukoperiostalen Integrität durch mechanische Belastungen (*Dekubitalulkus*) keine Seltenheit. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die *Umbaurate des Kieferknochens* (insbesondere des Alveolarfortsatzes) höher ist als z. B. die langer Röhrenknochen (Beispiel Hund: Alveolarfortsatz der Mandibula vs. Tibia über 10-mal höher, Processus alveolaris vs.

Corpus mandibulae 8-mal höher; Allen 2009). Außerdem ist die *mechanische Belastung im Kieferknochen* am höchsten im Bereich der Lamina dura (bezahte Patienten), des Kieferkamms (bei Zahnlosigkeit) und im Bereich der lingualen Kortikalis der Unterkiefermolaren (vgl. Marx, 2014), was mit der Nekrosemanifestation in praxi korreliert. In Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen ist laut Cafro et al. (2008) die *Zahnextraktion* – einer der häufigsten chirurgischen Eingriffe – als der wichtigste lokale Risikofaktor zu betrachten. Die *residente mikrobielle Flora* der Mundhöhle kann über diese *Eintrittsporten* schnell zu Infektionen des benachbarten Knochens führen (Yoneda et al., 2010). Über die lange Dauer bildet sich auf exponiertem nekrotischen Kieferknochen ein *komplexer Biofilm* aus (Abb. 37), häufig unter Beteiligung von *Actinomyces* (Sedghizadeh et al., 2008).

5.4 Pathogenetische Aspekte der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Zur Aufklärung der o. g. Osteopathie wurden einige Hypothesen zur Pathogenese im Tierexperiment (Klein- und Großtiermodell) geprüft.

Kikuri et al., 2010 zeigten in einem Mausexperiment, dass eine Zahnextraktion unter Zoledronat und Dexamethasontherapie typische Zeichen einer ONJ verursacht.

Bereits vor über 30 Jahren wurden ähnliche Symptome im Rattenexperiment gefunden (Gotcher und Jee, 1981). Die Autoren untersuchten den Effekt des Alkylbisphosphonats Clodronat (Cl₂MDP; s. Tab. 1) auf den Progress einer Parodontitis marginalis. Neben der positiven Knochenbilanz (vergleichbar mit der Tibia) fand sich allerdings auch eine Bindegewebsfibrose, Hypovaskularität des Knochens, Abnahme der Osteoblastenzahl, bei höheren Dosierungen eine Zunahme der Entzündungszellen und Knochendestruktion im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie eine dramatische Abnahme der proliferativen Aktivität der Parodontalligamentfibroblasten.

Hokugo et al. (2010) gelang es bei Ratten unter den Bedingungen 1. Zoledronattherapie, 2. Zahnextraktion und 3. Vitamin D-Defizienz eine Osteonekrose zu initiieren.

Conte Neto et al., 2013 konnten ebenfalls im Kleintiermodell mit Ratten nach 60 Tagen Aledronatgabe und anschließender Zahnextraktion nach 28 Tagen typische Befunde einer Osteonekrose beobachten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich exponierter nekrotischer Knochen, eine signifikante bakterielle Infektion, Hypovaskularität, ein geringeres Entzündungsinfiltrat und niedrigerer Serumspiegel der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase.

Im Großtiermodell (Göttinger Minischwein) zeigten Pautke und Mitarbeiter unter ähnlichen Bedingungen die Manifestation von Osteonekroseläsionen (Pautke et al., 2012).

Vor diesem Hintergrund kann zu potentiellen pathophysiologischen Mechanismen der Osteonekrose im Zusammenhang mit der Bisphosphonatmedikation zum gegenwärtigen Zeitpunkt folgendes konstatiert werden.

Bisphosphonate entwickeln ihre Wirkung dosisabhängig *nicht* selektiv auf Osteoklasten, sondern auch auf Osteoblasten (Reinholz et al., 2000; Ponader et al., 2008; Basso et al., 2013) und andere Zellen (Walter et al., 2010). Die Wirkung auf Osteoklasten dominiert jedoch, sodass eine positive Knochenbilanz resultiert (Piesold et al., 2006).

Für den Kieferknochen ergibt sich unter den folgenden pathogenetisch relevanten Umständen daraus eine Osteopathie. Zum besseren Verständnis der komplexen Vorgänge – auch im Hinblick auf das Mukoperiost – erfolgt die Darstellung unterteilt in ossäre und nicht ossäre Prozesse.

Ossäre bzw. intraossäre Prozesse

- Knochenremodeling (=Resorption und Neubildung)
 - Die Kommunikation der Knochenzellen auf molekularbiologischer Ebene kontrolliert Remodelierungsvorgänge im Knochen (Henriksen et al., 2009).
 - Das Remodeling ist unter der BP-Therapie erheblich gebremst. Laut tierexperimenteller Untersuchung führt eine 3-jährige Alendronattherapie zu einer Reduktion der Knochenumbaurate im Alveolarfortsatz von -75%. Die von den Autoren gefundenen nekrotischen Areale fanden sich eben in dieser Region des Unterkiefers (Allen 2009). Bei *latentem* und *mikroskopischem* Knochenschaden (Mikrofrakturen) tritt infolge des verzögerten oder sogar ausbleibenden Reparaturreizes ein *locus minoris resistentiae* auf.
 - Die durch mechanische Belastung entstehenden Microcracks unter physiologischen Bedingungen stellen ein Stimulus für das Knochenremodeling dar (Lee et al., 2002). Erstere finden sich bei ONJ-Patienten in hoher Zahl (54% vs. 0% bei Osteoradionekrose oder Osteomyelitis). Die Entstehung derselben könnte der erste Schritt in der Pathogenese sein (Hoefert et al., 2010).
 - Eine in vivo-Untersuchung von Knochenproben (double-tetracyclin label) aus der Crista iliaca unter Alendronattherapie (Odvina et al., 2005)

bestätigt eine übermäßige Unterdrückung der Knochenumbaurate (reduzierte Osteoblasten- und Osteoklastenzahl sowie Matrixsynthese) mit der Gefahr einer Spontanfraktur und verzögerter Frakturheilung.

- Es resultiert eine Reduktion der Osteozytenzahl (Lebensdauer 180 Tage, Funktion als Mechanozeptoren), was sich negativ auf den Beginn des Remodeling auswirkt (Henriksen et al. 2009), gefolgt von einer Hemmung der Stimulation. Die Lebensdauer der Osteoklasten beträgt dagegen nur 14 Tage (vgl. Marx, 2014).
- Die Bedeutung der übermäßigen Unterdrückung des Knochenremodeling wird deutlich, wenn die Osteonekrose unter Bisphosphonat- mit der unter Denosumabtherapie¹¹ verglichen wird (Fizazi et al., 2011). Die Tatsache, dass der gut durchblutete Oberkiefer ebenfalls betroffen ist, unterstreicht diesen Aspekt (Schirmer et al., 2005).
- Die verzögerte Knochenheilung bei gleichzeitig vorliegender Osteosklerose und im Falle eines *makroskopischen* Traumas ist besonders problematisch (Verlängerung der resorptiven, proliferativen und regenerativen Phase der Heilung).
- Als weiterer pathogenetisch relevanter Kofaktor erweist sich in vitro eine Vitamin D-Defizienz (Hokugo et al., 2010).
- Ein Vitamin D-Mangel liegt oft bei Tumorpatienten mit Knochenmetastasen vor (Churilla et al., 2012; Segal et al., 2012).

Nicht nur der Knochen sondern auch die bedeckenden Weichteile werden durch BP nachteilig gestört.

Extraossäre bzw. nicht ossäre Prozesse

- Mukoperiost
 - Entscheidend für die Wundheilung der Weichteilwunde sind Migration, Proliferation und Differenzierung (Landesberg et al., 2011).
 - Als Folge des oft beschriebenen mechanischen Traumas ergibt sich eine gestörte Integrität der Mukosa bzw. Gingiva.
 - In klinisch relevanten Konzentrationen weist Pamidronat einen inhibierenden Einfluss auf die Mundschleimhäute auf (reduzierte

¹¹ Die Denosumab-assoziierte Osteonekrose wurden erstmalig 2010 beschrieben (Taylor et al., 2010).

Proliferation und Migration von oralen Keratinozyten in der Zellkultur; Landesberg et al., 2008).

- Von anderen Autoren wurden toxische Effekte auf Parodontalfibroblasten nachgewiesen (Gotcher und Jee, 1981; Agis et al., 2010), jedoch werden die zum Teil sehr hohen getesteten Konzentrationen (500 µmol/l) bei Zoledronatinfusionen in vivo (initial 1µmol/l) wahrscheinlich gar nicht erreicht (Chen et al., 2002).
- Eine vergleichende Untersuchung mit unterschiedlichen Bisphosphonaten (Walter et al., 2010) zeigte, dass in vitro die Aminobisphosphonate Pamidronat und Zoledronat dosisabhängig einen negativen Effekt auf die Vitalität, Proliferation und Migration von Endothelzellen, Fibroblasten und osteogenen Zellen ausübten.
- Über den Mevalonatstoffwechsel (Cholesterolsynthese ist eine Störung der Zellmembranbiosynthese möglich, wie für den Gastrointestinaltrakt beschrieben wurde (Suri et al., 2001). Dies könnte in der Summe die klinisch beobachtete protrahierte mukoperiostale Wundheilung erklären.

Auf die Betrachtung der grundsätzlichen Problematik Knochenmatrix – bedeckende Weichteile folgen nun auch die Aspekte der bakteriellen Besiedlung in Form eines Biofilms und der Entzündung.

- Biofilm
 - In vitro-Untersuchungen ergaben eine 7-fach höhere Bakterienadhäsion an Hydroxylapatit nach Beschichtung mit Pamidronat (Aminogruppe als sterischer Faktor) für *Staphylococcus aureus* im Vergleich zu einer Negativkontrolle (Kos et al., 2013). In einer älteren Studie fanden sich noch deutlich höhere Werte: für Pamidronat 60-fach und für Clodronat sogar 90-fach (Ganguli et al, 2005).
 - Wie elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen (Abb. 37), findet sich auf nekrotischen Knochenproben ein komplexer Biofilm (Sedghizadeh et al, 2008; Yoneda et al., 2010, Landesberg, 2011).
- Entzündungsprozess
 - Ein entzündlicher Vorgang im Knochen beeinflusst den Knochenstoffwechsel (Lange et al., 2013).

- In histologischen Knochenschnitten (n=154) aus dem zahnlosen Alveolarfortsatz von BP-naiven Patienten ließen sich in 35% avitale bzw. in 15,6% osteomyelitische Areale mind. ein Jahr nach Zahnextraktion finden, welche bei der Pathogenese der ONJ auch ohne mechanisches Trauma eine Rolle spielen können (Kassolis et al., 2010).
- Eine Anreicherung der BP erfolgt insbesondere in Knochenarealen mit hoher Stoffwechselaktivität in Resorptionslakunen (Rau, 1999) bzw. an Stellen der Mineralisation (Tower et al., 2014). Beides liegt im Kieferknochen bei dentogenen Entzündungsprozessen vor.
- In vitro zeigt sich, dass die Vitalität und Migration multipotenter mesenchymaler Stammzellen (MSC) mit zunehmender BP-Konzentration und Azidität des Milieus, welche in entzündeten Kieferabschnitten vorherrscht, abnimmt (Otto et al., 2010).
- Eine durchflusszytometrische Untersuchung mit unterschiedlichen Aminobisphosphonaten ergab einen proinflammatorischen Effekt auf neutrophile Granulozyten bei um ca. 50% reduzierter Chemotaxis (Hagelauer et al., 2014).
- BP und Denosumab beeinträchtigen die Funktion und Migration von Monozyten sowie reduzieren ihre Anzahl (Pazianas, 2011).

Schließlich lassen sich auch molekularbiologische Aspekte unter der BP-Therapie erörtern. Dies sind Antiangiogenese, Immunmodulation – Knochenstoffwechsel sowie genetischer Polymorphismus.

- Antiangiogenese
 - Verminderte Kapillarbildung, Senkung des VEGF-Serumspiegels, reduzierte Migration endothelialer Zellen im 3D-Angiogenesemodell und Apoptose sind insbesondere für hochpotente Aminobisphosphonate bekannt (Wood et al., 2002; Santini et al., 2003, Stresing et al., 2010; Wehrhan et al., 2011; Ziebart et al., 2011). Dies wirkt sich auf die Knochen- und mukoperiostale Wundheilung gleichermaßen aus.
 - Die Hypovaskularität wirkt sich besonders negativ aus, wenn gleichzeitig ein erhöhter metabolischer Bedarf aufgrund positiver Knochenbilanz vorliegt (Favia et al., 2009). Bei einem makroskopischen Trauma (Zahnextraktion etc.) kommt dieser Aspekt auch zum Tragen.

- Im Kleintiermodell wurde auch eine Suppression der Lymphangiogenese in der Pathogenese als relevant gefunden (Kuroshima et Yamashita, 2013).
 - Beim Multiplem Myelom konnte ermittelt werden, dass – neben der BP-Therapie – die Thalidomidgabe als antiangiogenetischer Kofaktor ein 2,4-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer ONJ darstellt (Zervas et al., 2006).
 - Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Beobachtung, dass unter der Therapie mit Bevacizumab (humanisierter Antikörper gegen VEGF) ohne BP Kiefernekrosen auftreten (Santos-Silva et al., 2013).
- Immunmodulation / genetischer Polymorphismus und Knochenstoffwechsel
 - Insbesondere bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen sind unter der Therapie die komplexen Interaktionen zwischen dem immunologischen und endokrinen System vielfältig kompromittiert (Straub, 2014).
 - Proteine des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes Klasse II (MHC, major histocompatibility complex) haben eine wesentliche Bedeutung für die immunologische Individualität und Antigen-Präsentation. Genetische Untersuchungen zum Polymorphismus (mehrere Allele für ein Gen) der MHC-Klasse II Proteine konnten für bestimmte Allele (DRB1*15, DQB1*06:02, DRB1*01, DQB1*05:01) ein bis zu 3-fach höheres Osteonekrosrisiko im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzeigen (Stockmann et al., 2013).
 - Weitere genetische Untersuchungen zu Einzelnukleotidpolymorphismen von sieben Kandidatengenen des Medikamenten- und Knochenmetabolismus ergaben ein 11-fach höheres Osteonekrosrisiko unter Berücksichtigung der folgenden fünf Gene: COL1A1; RANK; MMP2; OPG; OPN (Katz et al., 2011). Dies kann ein Grund dafür sein, dass unter sonst gleichen äußeren Bedingungen ein individuell unterschiedlich hohes ONJ-Erkrankungsrisiko besteht.
 - Bzgl. der Modulation immunologischer Prozesse durch Bisphosphonate vgl. auch Einleitung **1.1** (Piesold et al., 2006).

Die Abb. 44 gibt einen synoptischen Überblick über die o. g. pathogenetischen Aspekte der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose.

Da der Knochenstoffwechsel durch mehrere Faktoren beeinflusst und – neben den Bisphosphonaten – durch weitere Pharmaka wie Denosumab, Bevacizumab etc. supprimiert wird, sollte übergeordnet von einer *medikamentenassoziierten Kiefernekrose* (engl. medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) gesprochen werden (vgl. aktuelle Empfehlungen der AAOMS; Ruggiero et al., 2014).

5.5 Bildgebende und histopathologische Befunde

Befunde bei der Bildgebenden Diagnostik von Kiefernekrosen (ONJ) sind nicht spezifisch und finden sich auch bei einer Osteomyelitis, Osteoradionekrose, M. Paget und intraossären Metastasen (Arce et al., 2009). In Übereinstimmung mit anderen Autoren finden sich in der vorliegenden Untersuchung röntgenologisch Osteosklerosen, Osteolysen, Verdickungen der Lamina dura, eine subperiostale Knochenapposition und das Fehlen des postoperativen Remodeling (Bianchi et al., 2007; Arce et al., 2009). In den eigenen Untersuchungen und auch bei Phal et al. (2007) fanden sich vordergründig eine milchglasartige Osteosklerose wie bei einer Osteopetrose, selten klassische Sequestra.

Die Zahl dieser radiologischen Befunde in der konventionellen Panoramaschichtaufnahme (s. Abb. 22-31) nimmt mit dem Stadium der ONJ zu, was auch Treister und Mitarbeiter beschreiben (2009). Laut einer vergleichenden Analyse ist die Erkennbarkeit der Osteonekrosen in den einzelnen radiologischen Untersuchungstechniken verschieden (s. Abb. 24): Panoramaschichtaufnahme (OPG) 54%, MRT mit Kontrastmittel 92%, CT ohne Kontrastmittel 96% (Stockmann et al., 2010b). Die intraoperative Ausdehnung entsprach in dieser Untersuchung der CT-Darstellung am nächsten.

Trotz dieser Überlegenheit der CT- und DVT-Aufnahmen in der Darstellung ossärer Veränderungen spielt diese nach Treister et al. (2010) in der klinischen Routine eine untergeordnete Rolle. In unserer Untersuchung war in den allermeisten Fällen eine Therapieentscheidung anhand der OPG-Aufnahme möglich, wissend, dass diese Aufnahmetechnik insbesondere im Frühstadium der ONJ nicht ausreicht, das wahre Ausmaß der ossären Destruktion zu diagnostizieren.

Im MRT findet sich zu Beginn ein Verlust der normalen Hyperintensität (T1) des Knochenmarks, bei Fortschreiten der Erkrankung zeigen sich Osteolysen und Ödeme der umgebenden Weichteile.

Szintigraphisch imponiert bei Vorliegen einer ONJ (s. Abb. 9) eine erhöhte Stoffwechselaktivität (Krishnan et al. 2009). Letztere ist bereits mehrere Monate vor einer klinischen Manifestation nachzuweisen (O`Ryan et al. 2009). Die Fluorid-18-PET ist eine sehr sensitive Untersuchungsmethode zur Diagnostik der ONJ (Wilde et al. 2009). In beiden o. g. Untersuchungen können präklinische Befunde (Stadium 0 nach AAOMS) Metastasen imitieren (Krishnan et al., 2009).

Die Tab. 13 gibt eine Zusammenfassung und Gegenüberstellung der bildgebenden Befunde.

Eine vergleichende Untersuchung bestätigt eine Korrelation bildgebender und histopathologischer Befunde (Bedogni et al., 2008). Die Gegenüberstellung der radiologischen und histologischen Befunde je nach klinischem Stadium der ONJ wiesen jedoch in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede auf.

Histopathologische Charakteristika

Die bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und umgebendes Weichgewebe sind in einigen Studien histopathologisch, histomorphometrisch und immunhistochemisch untersucht und charakterisiert worden. Neben der Lichtmikroskopie kamen die Konfokale Laserscanning- und die Rasterelektronenmikroskopie zur Anwendung (Parfitt et al., 1987; Favia et al., 2009; Hoefert et al., 2010).

Generell zeigen histopathologische Untersuchungen drei bis vier charakteristische Areale (Bedogni et al., 2008; Favia et al., 2009; Cho et al., 2012):

1. Osteonekrose und Knochenresorption: zur Mundhöhle exponiert finden sich eine Osteonekrose bzw. Sequestra mit irregulären Resorptionen bedeckt von Bakterien-/ Pilzkolonien.
2. Aktiver Entzündungsprozess: hier überwiegen weichgewebige Strukturen (Granulationsgewebe) und ein entzündliches Infiltrat in den Markräumen (je nach Aktivität eine Abszedierung).
3. Avitale Knochenstrukturen: Leere Osteozytenhöhlen im ortsständigen Knochen, entzündliche Zellen in weiten Haversschen Kanälen.
4. Vitales Knochengewebe und subperiostale Knochenneubildung: Verdickung der Knochen trabekel, interosteone Knochenapposition, geringerer Durchmesser der Haversschen Kanälen, Faserknochen perpendicular zum kortikalen Knochen (erkrankter aber zur Mundhöhle nicht exponierter Knochen).

Die Autoren schlussfolgern, dass infolge positiver Knochenbilanz unter der Bisphosphonattherapie ein höherer metabolischer Bedarf bei gleichzeitig reduzierter vaskulärer Dichte vorliegt. Es resultiert also eine Unterversorgung des neuen Knochens, die eine Nekrose zur Folge hat, welche wiederum bakteriell superinfiziert werden kann (s. Abb. 44). In der Konsequenz würde dies bedeuten, dass bei der ONJ eine Störung des Knochenmetabolismus zugrunde liegt (Analogie zur Myokardhypertrophie).

Diese vier charakteristischen Areal können bei der Querschnittsbetrachtung nachvollzogen werden (s. Punkt 4.6). Paparella et al., 2011 beschreiben histopathologisch eine Sklerose (dickere Trabekulae als bei gesundem Knochen zu Ungunsten des Knochenmarks) sowie ein mosaikartiges trabekuläres Muster des Knochens, bei einigen Kompartimenten ohne Kontakt zum Knochenmark wie bei M. Paget (Tab. 14).

Wie bereits bei den pathogenetischen Betrachtungen ausgeführt (Punkt 5.4) scheinen neben den Wirkungen der BP-Therapie auf den Knochen pathogenetisch *auch* negative Effekte auf das Weichgewebe relevant zu sein. Dies konnten mikroskopische Untersuchungen zur Vitalität von Endothelzellen und Fibroblasten bestätigen, vor allem für Aminobisphosphonate wie Zoledronat und Pamidronat (Walter et al. , 2010). Dieser Umstand wäre ein Argument für das Pausieren der BP-Medikation perioperativ. Auf das klinische Management und oft empfohlene Pausieren der BP-Medikation wird im nächsten Abschnitt noch näher eingegangen.

Immunhistochemische Untersuchungen

Anhand immunhistochemischer Analysen konnte in der Literatur belegt werden, dass durch BP-Gabe molekularbiologische Veränderungen des Stoffwechsels am Kieferknochen und umgebenden Mukoperiost wirksam werden.

1. Beeinträchtigung des Knochenremodeling

Msx-1 ist ein osteoproliferativer Transkriptionsfaktor, welcher kontinuierlich nur im Kieferknochen (während der Zahnentwicklung und Alveolarknochenregeneration) exprimiert wird. Dieser spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation der Knochenhomöostase und ist auch ein zentraler Regulator des Vitamin D-Rezeptors (Wehrhan et al., 2011a). In Kieferknochenproben von ONJ-Patienten konnte eine

signifikante Msx-1-Suppression ermittelt werden. Diese Arbeitsgruppe fand weiterhin in Knochenproben von ONJ-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine nur spärliche RANKL-Expression in unmittelbarer Umgebung osteonekrotischer Areale (22-fach geringere Expression der mRNA). Diese Beobachtung und die experimentellen Ergebnisse von Viereck et al. (2002) und Nishida et al. (2005) zum Effekt der BP auf die Osteoprotegerin- und RANKL-Expression legen nahe, dass die *Bisphosphonat- und Denosumab-assoziierte Osteonekrosen* nicht nur hinsichtlich der klinischen und histopathologischen Manifestation sondern auch hinsichtlich der Pathogenese eigentlich ein und dasselbe Krankheitsbild darstellen, wenngleich die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik deutliche Unterschiede aufweisen.

2. Beeinträchtigung des Weichteilremodeling

Laut immunhistochemischen Untersuchungen von Weichgewebsproben der ONJ-Patienten wurden folgende Alterationen in der Signaltransduktion nachgewiesen als Hinweise auf eine Anergie:

- ein inhomogenes RANKL-Expressionsmuster im Mukoperiost (Wehrhan et al., 2011a),
- eine geringere Expression von TGF β 1 (Zytokin der Fibroblastendifferenzierung und Proliferation) und damit des Knochen- und Bindegewebsremodeling (Wehrhan et al., 2011b) und
- eine geringere Expression des Angiogenesemarkers CD 105 (Endoglin, Domäne des TGF β -Rezeptors III auf Endothelzellen), was als Verzögerung der Blutgefäßneubildung und des Gefäßumbaus zu interpretieren ist (Wehrhan et al., 2011c).

Entgegen der Aussage von Allen et Ruggiero (2014), dass in der Pathogenese der ONJ die Weichteilproblematik eine untergeordnete Rolle spielt, kann aus diesen immunhistochemischen Untersuchungen und aus den o. g. pathogenetischen Aspekten abgeleitet werden, dass unter der Bisphosphonat- und Denosumab-Therapie das Knochen- und Weichteilremodeling inhibiert werden, was bei operativen Maßnahmen die Notwendigkeit eines dichten Wundverschlusses nach adäquater Resektion nekrotischen Knochens unterstreicht (s. Punkt 5.6).

Vergleich der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose mit anderen Osteopathien

Der Osteoradionekrose (ORN) und bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (ONJ) sind gemeinsam Osteonekrosen (leere Osteozytenlakunen), Fibrose, Hypozellularität und Hypovaskularität (Pautke et al., 2011). Weiterhin finden sich histopathologisch in beiden Fällen Störungen der Knochenarchitektur, des Haversschen Systems und des Knochenmarks, Nekrosen nichtmineralisierten Gewebes, Resorptionen, reduzierte Zahl an Osteoklasten, ein bakterieller Biofilm (0,5-10 µm) und ein entzündliches Infiltrat (Sedghizadeh et al., 2009; Carmagnola et al., 2013). Es gibt aber auch Unterschiede. So finden sich bei der ONJ beispielsweise eine multizentrische, bilaterale/bignathe und diffuse Ausdehnung der Osteonekrose, leere Howship-Lakunen mit abgelösten Osteoklasten, eine reaktive subperiostale Knochenneubildung; bei der ORN zusätzlich eine Hautfibrose und eine Vulnerabilität des Kieferknochens in Abhängigkeit vom Herdvolumen und der Herddosis (Hansen et al., 2006; Marx et Tursun, 2012). Bei der Osteomyelitis des Kieferknochens (s. Tab. 15) finden sich typischerweise eine Hyperämie und Thrombose (Marx et Tursun, 2012).

Historisch gesehen ist das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose nicht komplett neu. Im 19. bis zur ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde bei Arbeitern in Zündholzfabriken eine Erkrankung beobachtet, die als „phossy jaw“ in der englischsprachigen Literatur bezeichnet wurde (Miles, 1972). Durch mehrstündige Exposition gegenüber Dämpfen des weißen (gelben) Phosphors und seiner Dämpfe traten bei einigen Arbeitern ausgedehnte Kieferentzündungen auf, welche in der vorantibiotischen Ära zum Teil letal ausgingen (Marx, 2008; Jacobsen et al., 2014). Durch die Berner Konvention wurde 1906 der gelbe Phosphor für die Zündholzherstellung verboten, was den Rückgang der Erkrankung zur Folge hatte (Miles 1972, Abu-Id et al., 2006). Diese Berufskrankheit wurde zuerst 1838 von Friedrich Wilhelm Lorinser in Wien („phosphorismus chronicus“) beschrieben und weist einige erstaunliche Parallelen zur ONJ auf, weshalb man heute auch gerne von „bis-phossy jaw“ spricht (Abu-Id et al., 2008; Jacobsen et al., 2014). In einer vergleichenden Analyse konnte gezeigt werden, dass es sich damals bereits de facto um eine bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose gehandelt haben muss, denn weißer Phosphor (P₄O₁₀) reagiert nach Inhalation in Anwesenheit von Wasser, Kohlendioxid und verschiedener Aminosäuren unter physiologischen Bedingungen zu Bisphosphonaten, welche große Ähnlichkeit mit Alendronat und Pamidronat haben („phossy jaw“ = „bis-phossy jaw“; Marx, 2008).

5.6 Management der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Management der Osteonekrose

Die konservative und chirurgische Therapie basiert inzwischen weitgehend auf international akzeptiertem Konsens (Fortuna et al., 2012; Leitlinie; Yoneda et al., 2010; Allen et Ruggiero, 2014).

Initial wird eine konservative Therapie bzw. minimal-invasives Vorgehen (Debridement, Glättung scharfer Knochenkanten) in Verbindung mit primärem Wundverschluss propagiert, bei ausbleibendem Erfolg eine Resektion nekrotischer Knochenabschnitte. Zur Bestimmung der Resektionsgrenzen wenden einige Autoren hierfür die fluoreszenzbasierte Methodik nach Doxycyclinvorbehandlung über 10 Tage (2x100 mg/d) an (Pautke et al., 2011). Berichte über die Heilungserfolge zeigen eine breite Streuung von 12-100% (Voss et al., 2012), wobei chirurgische Maßnahmen generell eine höhere Heilungsrate erwarten lassen.

Die Auswertung der chirurgischen Behandlungsergebnisse von 41 Patienten war laut Wutzet et al. (2008) in 58,8% erfolgreich (intakte Mukosa, Schmerzfreiheit), während Wilde et al., 2011 über einen Behandlungserfolg in 88% bei 24 Patienten berichten. Im eigenen Patientenkollektiv (n=80) wurden bei der mittleren Nachbeobachtungszeit von 23,5 Monaten in 82% der n=67 auswertbaren Fälle eine signifikante Verbesserung, in 12,5% keine relevante Befundänderung und in 1,25 % eine Verschlechterung beobachtet (in 16,3% ließ sich das postoperative Stadium leider nicht ermitteln; vgl. Tab. 8-10).

Eine Analyse von 74 Patienten (n=95 Läsionen) ergab nach Resektion der Osteonekrose eine noch höhere Heilungsrate von 91,6% (orale BP-Therapie 96,3%, parenterale BP-Therapie 89,7%, wobei im Oberkiefer keine Misserfolge verzeichnet waren (Carlson et al., 2009). Dieselbe Erfolgsrate bestätigen Stockmann et al., (2010a) bei 50 Patienten 12 Monate nach Osteotomie und primärem Wundverschluss.

Laut Mücke et al. (2011) hängt die Erfolgswahrscheinlichkeit eindeutig von der Art der chirurgischen Therapie ab (Überlegenheit einer ausgedehnteren Resektion). Dies kann mit Ausnahme der Kontinuitätsresektion im Unterkiefer bei prolongiertem Verlauf auch in der eigenen Untersuchung bestätigt werden. Daher zeichnet sich in aktuelleren Publikationen unabhängig vom ONJ-Stadium ein Trend zur frühzeitigen chirurgischen Behandlung ab (AAOMS; Allen et Ruggiero, 2014). Dabei stellt die piezo-chirurgische Osteotomie eine erwähnenswerte elegante Möglichkeit schonender Präparation bei partieller Alveolarfortsatzresektion dar (Grötz et Schmidt 2011, Blus et al., 2013), welche nach

Meinung des Autors für Resektionen sklerotischen Knochens vor allem im Unterkiefer eher ungeeignet erscheint.

Die histologische Untersuchung des Resektates zum Ausschluss eines Malignoms ist übereinstimmend obligat (Carlson et al., 2009).

In der Akutphase und perioperativ sollte eine gezielte hochdosierte systemische antibiotische Therapie durchgeführt werden, welche bei Bedarf mit einer antimykotischen bzw. antiviralen Behandlung kombiniert werden kann (Piesold et al., 2006; Hoefert et Eufinger, 2011).

Weichgewebsmanagement

Für den Weichteilverschluss, welcher über den mittel- bis langfristigen Behandlungserfolg maßgeblich bestimmt, wird ein mehrschichtiger Wundverschluss empfohlen (Wilde et al., 2011, Lemound et al., 2012, Voss et al., 2012). Die Problematik, insbesondere bei ausgedehnt freiliegendem Knochen, besteht in einem relativen Weichteildefizit. Daher sind lokalplastische Maßnahmen nötig, welche einen mehrschichtigen Wundverschluss ermöglichen (Abb. 45 bis Abb. 47). Bewährt haben sich u. a.:

- Bichatlappen im Ober- und Unterkiefer lateral (Abb. 45; Otto et al., 2012; Toshihiro et al., 2013),
- Periostlappen von vestibulär (als Umkipplappen) im Unterkiefer anterior und lateral (Ausnahme Prämolarenregion; Abb. 46; Voss et al., 2012),
- Myofaszialer Lappen von lingual (Ansatz des M. mylohyoideus) im Unterkiefer lateral (Lemound et al., 2012),
- Varianten der myomukosalen Buccinator- und Zungenlappen (Raguse et al., 2007, Massarelli et al., 2013) und
- Nasolabiallappen (Abb. 47; Maurer et al., 2002).

Diese lokalplastischen Techniken können im Bedarfsfall auch kombiniert werden.

5.7 Offene Fragen und Ausblick

Angesichts des wissenschaftlichen Fortschritts bei der Erforschung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und der 10-jährigen eigenen Erfahrungen bleiben dennoch

viele Fragen offen. Einige praktisch relevante Fragen sollen hier – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – näher diskutiert werden.

Enossale Implantation und Bisphosphonattherapie?

In einer systematischen Übersichtsarbeit beleuchten Grötz et al. (2010) diese Thematik und schlussfolgern, dass eine strenge Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich ist. Eine dentale enossale Implantation (ohne Augmentation!) ist bei Patienten mit einem geringen ONJ-Risiko – also grundsätzlich bei oraler BP-Gabe – möglich. Bei parenteraler BP-Therapie ist eine Implantation gegenwärtig nach Meinung der Autoren kontraindiziert. Bezüglich der ONJ-Risikoeinschätzung empfiehlt sich im Einzelfall der in Tab. 2 dargestellte UCONN-Score (Landesberg et al., 2011) bzw. etwas vereinfacht die von Borm et al. (2013) beschriebene Methode der ONJ-Risikoeinschätzung.

Jeffcoat (2006) konnte beispielsweise bei Osteoporosepatienten mit oraler Bisphosphonattherapie und Implantation nach einer 3-jährigen Beobachtungszeit postoperativ keine ONJ-Fälle beobachten. Derselbe Autor beobachtete über 2 Jahre Parodontitispatienten (wöchentliche Einnahme von 70 mg Alendronat) mit demselben Ergebnis. Grant und Mitarbeiter (2008) fanden ihrerseits bei 115 Patienten (n=468 Implantate) ebenfalls keinen Osteonekrose-Fall, fügen aber einschränkend hinzu, dass bei einer oralen BP-Therapiedauer *länger als 3 Jahre* und Glukokortikoideinnahme alternative prothetische Optionen erwogen werden sollten. Auch Koka et al. (2010) fanden in ihrer Fall-Kontrollstudie bei 55 Patienten, welche postmenopausal BP oral einnahmen, keine ONJ-Fälle. Die kumulative Implantaterfolgsrate (n=121 Implantate) war 99,2%.

In der vorliegenden Untersuchung trat eine Unterkiefernekrose bei drei Patienten im Zusammenhang mit enossalen Implantaten auf (in einem Fall älteres Blattimplantat), wobei alle an einer malignen Grunderkrankung litten.

Pausieren und Dosisreduktion der Bisphosphonattherapie?

Hinsichtlich der Frage, inwiefern eine BP-Therapie vor chirurgischen Maßnahmen abgesetzt werden sollte, finden sich in der Literatur keine eindeutigen Empfehlungen. Generell gilt es auch hier zu unterscheiden, ob die BP i. v. oder oral verabreicht werden. Nach Meinung des Autors könnte auch bei dieser Frage der in Tab. 2 dargestellte UCONN-Score (Landesberg et al., 2011) herangezogen werden: Vergleich des UCONN-Scores mit vs. ohne BP-Pause im Hinblick auf die geplante chirurgische Therapie.

i.v.-Therapie

Ein kurzfristiger Effekt auf eine manifeste Osteonekrose wird aufgrund der langen Halbwertszeit der BP im Knochen und des nekrotischen Knochens nicht erwartet. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte der Weichteilwundheilung unter der BP-Therapie (s. Punkte 5.4 und 5.5) sind dennoch positive Effekte wie Verbesserung der Zellvitalität, -migration und -proliferation zu erwarten (Stockmann et al., 2010; Walter et al., 2010; Landesberg et al., 2011; Wehrhan et al., 2011a, 2011b, 2011c ; Wilde et al., 2011; Ziebart et al., 2011). D. h. eine BP-Pause perioperativ begünstigt die Weichteilwundheilung, da antiproliferative Effekte auf Endothelzellen, Keratinozyten, Fibroblasten und das Periost unterbrochen werden. Ein weiterer Aspekt ist die Erholung der Osteoklastenvorstufen im Knochenmark bei Pausieren der BP-Therapie. Diese ist zwar wahrscheinlich, es kommt dennoch zur Apoptose reifer Osteoklasten bei der Resorption BP-haltigen Knochens (s. Abb. 5) und dadurch zur Freisetzung geringer Mengen der BP-Substanz, welche dann systemisch über den Blutkreislauf rezirkulieren (Marx, 2014).

Wie Untersuchungen zur BP-Bindungskinetik an einem Mausmodell zeigen konnten findet sich bei BP-Gabe initial eine Ablagerung der Substanz an Ossifikationsstellen (Tower et al., 2014), was wiederum für das Pausieren der BP-Gabe unmittelbar nach dentoalveolären Eingriffen, nach einer Fraktur des Gesichtsskeletts bzw. nach einer chirurgischen ONJ-Therapie spricht.

Ein Gegenargument ist die Priorität der onkologischen Therapie (Schirmer et al., 2005). Die Frage der BP-Therapiepause sollte im konkreten Fall immer mit dem behandelnden Onkologen diskutiert werden.

Orale Therapie

Eine 6-12-monatige BP-Pause scheint einen positiven Effekt auf die ossäre Wundheilung zu haben (AAOMS, 2007), allerdings mit höherem Risiko der osteoporotischen Frakturen (Yoneda et al., 2010). Jedoch konnte in einer klinischen Studie an Osteoporosepatienten noch bis zu 19 Monaten nach Absetzen der oralen Alendronateinnahme eine prolongierte renale BP-Exkretion nachgewiesen werden (Peris et al., 2011).

In der vorliegenden Untersuchung nahmen Osteoporosepatienten mit einer Kiefernekrose lediglich die fünfte Stelle ein (6,3%), sodass eine Therapiepause bei dieser Patientengruppe im klinischen Alltag gegenüber Patienten mit einem Malignom weniger relevant ist.

In einer retrospektiven Untersuchung an 125 Osteoporosepatientinnen ergab eine einjährige Therapiepause nach fünf Jahren BP-Einnahme (Alendronat, Risedronat,

Ibandronat) keine signifikante Abnahme des Knochenmineralgehaltes (DXA) bei signifikanter Zunahme serologischer Parameter des Knochenaufbaus (alkalische Phosphatase 54,5 vs. 60,4 IU/l) bzw. Knochenabbau (C-terminales Telopeptid 205 vs. 791 pg/ml). Frakturen traten nach der Therapiepause nicht auf (Kong et al., 2013).

Laut Kim et al. (2013) fand sich bei ONJ-Patienten nach Absetzen der BP-Therapie eine Zunahme des serologischen C-Telopeptidspiegels (Kollagen Typ I) von 2 pg/ml pro Tag (basaler Wert 177 pg/ml).

Es besteht sowohl hinsichtlich der erwünschten als auch der unerwünschten Wirkung eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Nussbaum et al., 1993). Daher ist es offensichtlich möglich, durch eine Modifikation des Regimes der BP-Therapie (beispielsweise bei Multiplem Myelom im ersten Jahr monatliche Zoledronatinfusion, dann vierteljährliche Infusionen) – bei gleichem Effekt hinsichtlich skelettaler Ereignisse (skeletal-related events) – das Risiko einer ONJ um das Acht-fache zu senken (Corso et al., 2007, Kortüm et al., 2013). Eine optimale Dosisfindung ist demzufolge noch nicht abgeschlossen (Peddi et al., 2013). Andererseits ist eine antiresorptive Therapie mit Clodronat bzw. Pamidronat vs. Zoledronat mit einer Reduktion des Osteonekrosrisikos um das 10- bzw. 4-fache assoziiert (Kyrgidis et al., 2013).

Die optimale BP-Behandlungsdauer als auch die Frage der optimalen sequentiellen Therapie mit Denosumab ist ebenfalls noch nicht geklärt (Hadji et al., 2012).

Frakturheilung unter Bisphosphonattherapie?

Die Frage, inwiefern Bisphosphonate die Frakturheilung bzw. Einheilung von mikrochirurgisch-anastomosierten Transplantaten beeinflussen kann wie folgt beantwortet werden. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Frakturheilung unter kurzdauernder BP-Therapie ein größeres Kallusvolumen, ein verzögertes Remodeling und eine verbesserte mechanische Belastbarkeit bewirken (Seebach et al., 2007). Eine hochdosierte Behandlung ist mit dem Risiko einer geringeren mechanischen Belastbarkeit vergesellschaftet.

Eine Voraussetzung für die Frakturheilung wie auch die allgemeine Knochenwundheilung ist eine regelrechte Osteoklastentätigkeit. Mehrere tierexperimentelle Untersuchungen konnten zeigen, dass die neueren stickstoffhaltigen BP keinen negativen Einfluss auf die Frakturheilung haben. Lediglich die Zeit der Durchbauung des Kallus zum ortsständigen Knochen und die Remodellierung des Kallus sollen verzögert sein (vgl. Bartl et al., 2009).

Die tierexperimentelle Untersuchung von Savaridas et al. (2013) zeigte einen inhibierenden Effekt von Ibandronat auf die direkte Frakturheilung an der Tibia.

Dagegen konnten Tatli et al. (2011) unter Zoledronatgabe eine akzelerierte Frakturheilung an der Mandibula von Kaninchen anhand biomechanischer, radiodensitomerischer, histologischer und histomorphometrischer Untersuchung beobachten.

Biochemische Marker und Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose?

Aktuell bestehen keine sinnvollen Möglichkeiten, biochemische Marker des Knochenumbaus bei der Therapiestratifizierung der Osteonekrose anzuwenden, da Serum- oder Urinanalysen – als Marker der gesamten Knochenremodellierung – den Knochenumbau lokal in der Maxilla und Mandibula nicht wiedergeben (Odvina et al., 2005; Cremers et Farooki, 2011; Allen et Ruggiero, 2014). Lazarovici und Mitarbeiter (2010) sehen einen serologischen Spiegel des C-terminalen Telopeptids (CTX), welches bei der Degradation von Kollagen I durch Osteoklasten entsteht, kleiner 150 pg/ml prädiktiv als kritischen Wert für die Entwicklung einer ONJ (Odds Ratio 5). Sie empfehlen diesen Biomarker zur Risikoeinschätzung vor dentoalveolären chirurgischen Eingriffen (Lazarovici et al., 2010). Andere Autoren konnten diesen Wert als geeigneten Schnittpunkt *nicht* bestätigen (Sensitivität 54,1%, Spezifität 35,1%; Kim et al., 2013). Nach Marx (2014) wird die Bestimmung bei Tumorpatienten, unter einer Prednisolon- oder Methotrexat-Therapie grundsätzlich *nicht* empfohlen.

Der morgendliche CTX-Nüchternspiegel bei BP-naiven Patienten wird mit 350-500 pg/ml angegeben, während eine langjährige orale BP-Therapie Werte um 20-55 pg/ml ergeben kann. Um also präoperativ einen Wert über 150 pg/ml zu erzielen würde eine BP-Pause von 9 Monaten erforderlich sein (AAOMS, 2007; Marx, 2014). Dies scheint im Alltag nicht praktikabel zu sein und unterstreicht die Notwendigkeit das antiresorptive Therapieregime zu modifizieren. Das aus dem Strahlenschutz bekannte *ALARA-Prinzip* (engl. **As Low As Reasonably Achievable**, so niedrig wie vernünftigerweise erreichbar) sollte sinnvollerweise auch bei der Therapie mit Antiresorptiva berücksichtigt werden.

Die von Kim et al. (2013) in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie analysierten Biomarker des Knochenstoffwechsels Osteokalzin, Deoxypyridinolin, C-Telopeptid und N-Telopeptid des Kollagen Typ I, knochenspezifische alkalische Phosphatase und Parathormon erwiesen sich als *nicht* geeignet zur prädiktiven ONJ-Risikoevaluation.

Mikrochirurgische Rekonstruktion bei Bisphosphonat-assoziiertes Kiefernekrose?

Zur Frage der Rekonstruktion von Unterkieferdefekten nach Kontinuitätsresektionen mit autologen Knochentransplantaten sind bisher wenige Fallserien publiziert worden. Die Erfolgsrate mit mikrochirurgisch anastomosierten Fibulatransplantaten (vgl. Abb. 48) liegt dabei bei 86-100% (Nocini et al., 2009; Seth et al., 2010; Pautke et al., 2011; Sacco et al., 2011; Hanasono et al., 2013), sollte aber nicht unkritisch betrachtet werden (Mücke et al., 2011). Denn eine Metastase könnte transferiert werden und – gerade bei onkologischen Patienten – erscheint eine implantologische Rehabilitation fraglich (Grötz et al., 2010). Eine aktuelle Literaturübersicht über 31 Transplantate bei Kiefernekrose-Patienten im Stadium III bescheinigt der autologen mikrochirurgischen Rekonstruktion jedoch gute Erfolgsaussichten von 93,5% (Vercruysse et al., 2014).

Management von Patienten vor/während/nach Bisphosphonattherapie – Prävention?

Vor dem Hintergrund der Pathogenese der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose und der Prämisse einer Prävention gibt die Tabelle 16 einen Überblick über die Empfehlungen der DGZMK (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde; Piesold et al., 2006) bezüglich geeigneter zahnärztlicher Maßnahmen vor und während einer Bisphosphonat-Therapie. Diese sind mit Maßnahmen bei geplanter/erfolgter onkologischer Strahlentherapie in der Kopf-Halsregion prinzipiell vergleichbar (Studer et al., 2011).

Hinsichtlich einer konkreten Therapieentscheidung schätzen Borm et al., 2013 das ONJ-Risiko betroffener Patienten im Rahmen der zahnärztlichen Betreuung anhand a) der kumulativen BP-Dosis, b) der Immunsuppression und c) des lokalen Risikos ein. Diese Einschätzung entspricht im Prinzip einer Vereinfachung des UCONN-Scores (Landesberg et al., 2011) und ist insbesondere bei geplanten dentoalveolär-chirurgischen Maßnahmen in der Routine geeignet. Beide Methoden dienen der Risikostratifizierung und damit der Individualisierung der Therapie, während der UCONN-Score alle relevanten pathogenetischen Faktoren detaillierter erfasst.

Ausblick in die Zukunft

Trotz des Risikos, unter der Bisphosphonattherapie (oder allgemein antiresorptiver Therapie) eine Osteonekrose zu entwickeln, welches in Vorfeld reduziert werden kann (Corso et al., 2007), überwiegt der Nutzen einer antiosteoklastären Therapie bei Tumorpatienten hinsichtlich der Reduktion von Schmerzen, skelettalen Komplikationen,

Tumorhyperkalziämie bzw. Verbesserung der Lebensqualität eindeutig (Berenson et al., 1996; Silverman et Landesberg, 2009; Hadji et al., 2012; Rathbone et al., 2013).

Diese überwiegend positiven Effekte rechtfertigen den heute weitreichenden Einsatz der BP in der Onkologie, Osteologie und Hämatologie (Israeli et al., 2007; Avramidis et al., 2008; Hoff et al., 2008; Malmgren et al., 2008; Mauri et al., 2009; Lo et al., 2010; Maricic 2010; Kortüm et al., 2013).

Gleichzeitig gilt es im Rahmen der antiresorptiven Therapie einer Kiefernekrose durch präventive Maßnahmen vorzubeugen bzw. diese Osteopathie adäquat zu therapieren. In den letzten zehn Jahren sind dazu zahlreiche zuverlässige Strategien beschrieben worden (s. Tab. 16), wobei die Vermeidung einer Zahnextraktion während der antiresorptiven Therapie im Vordergrund steht (Priorität der konservativen Therapie; Kyrgidis et al., 2013).

Nicht nur für orthopädische sondern für alle Patienten, die eine BP-Therapie bekommen sollen, können die allgemeinen Empfehlungen zur Prävention einer Osteoporose gegeben werden (Bartl et al., 2009):

- Einstellen des Rauchens, Reduktion des Alkoholkonsums
- Kalziumreiche Kost, Vitamin D-Substitution (1000-2000 IE Vitamin D3 täglich)
- Ausgewogene Sonnenexposition
- Körperliche Aktivität und Koordinationsübungen
- Bei Patienten unter knochenschädigenden Medikamenten (Tab. 10) ist eine Labordiagnostik sinnvoll (Blutbild, CRP, Serologische Untersuchung: Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Kreatinin, TSH, Eiweißelektrophorese, Testosteron, 25-OH-Vitamin D, Parathormon).

Bei avaskulären Osteonekrosen (Femurkopfnnekrosen), bei Pseudarthrosen, spinalen Fusionen etc. werden in der Orthopädie Zelltherapeutika (Knochenmarkspirat aus dem Beckenkamm) mit Erfolg eingesetzt (Jäger et al., 2010). Inwiefern ein solcher Ansatz auch bei avaskulären Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen in Frage kommt, ist nicht definitiv geklärt. Eine intraoperative Zelltherapie mit Mischzellpopulationen aus dem Knochenmark scheidet bei maligner Grunderkrankung des blutbildenden Systems aus. Ein möglicher Ansatz ist eine Isolation von mesenchymalen Stammzellen (MSC) aus dem Knochenmark mit temporärer Ex-vivo-Vermehrung. Hier sind jedoch grundlegende Probleme nicht gelöst. Dieser Ansatz bleibt ein interessanter Gegenstand weiterer Untersuchungen (Grundlagenwissenschaft) zur Verbesserung der Knochenqualität (Yamada et al., 2013).

Andererseits zeichnet sich ein vielversprechender osteoanaboler Therapieansatz mittels intermittierender Gaben von rekombinantem Parathormonfragment Teriparatid bei Osteoporosepatienten ab (Kuroshima et al., 2014). Biochemische Marker des Knochenbaus im Serum und Urin zeigen einen kontinuierlichen signifikanten Anstieg während der Therapie (Ohbayashi et al., 2013). Die Limitation besteht jedoch darin, dass das Medikament aufgrund des Osteosarkomrisikos nicht länger als 24 Monate und nicht bei Tumorpatienten eingesetzt werden darf (Allen et Ruggiero, 2014).

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Über ein Jahrhundert nach der Synthese des ersten Vertreters der Bisphosphonate (BP) EHDP durch von Baeyer und Hoffmann (1897) und ein Jahrzehnt nach der Erstbeschreibung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Kiefer (ONJ; Marx, 2003) bleibt diese medikamenten-assoziierten Osteopathie eine klinische Herausforderung, inzwischen vor der Osteoradionekrose.

Im Rahmen einer monozentrischen Untersuchung wurden im Zeitraum von 2005-2014 alle Patienten mit einer manifesten ONJ, welche sich in stationäre Behandlung begaben, in die Studie eingeschlossen. Die erfassten Daten – Grund- und Begleiterkrankung, Medikation, BP-Therapie, orodentaler Status, ONJ-Stadium und wahrscheinliche lokale Ursache, Bildgebende und histologische Befunde, Therapieverlauf sowie Komplikationen – wurden in eine SPSS-Datenmatrix eingegeben und analysiert.

Insgesamt konnten 80 Patienten im Durchschnittsalter von 69,4 Jahren bei gleicher Geschlechtsverteilung (40 Männer, 40 Frauen) ausgewertet werden.

Die häufigsten Grunderkrankungen waren das Mammakarzinom (n=25) gefolgt vom Multiplen Myelom (n=16) und Prostatakarzinom (n=15). Herzkreislauferkrankungen, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen stellten die vordergründigen Begleiterkrankungen dar. In 83,9% aller Patienten bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Zoledronattherapie. Die mittlere Dauer der BP-Therapie bis zur Manifestation der ONJ betrug im Gesamtkollektiv $38,3 \pm 28$ Monate. Die Verteilung der Patienten im überwiegend fortgeschrittenen ONJ-Stadium (AAOMS) war nahezu gleichmäßig: Stadium II n=37, Stadium III n=40 (pathologische Unterkieferfraktur n=4, Sinusitis maxillaris n=5).

Klinische Befunde waren in Abhängigkeit vom Stadium: intraorale/extraorale Fisteln, exponierter nekrotischer (bimssteinartiger, gelblich bis bräunlich-gräulicher) Knochen,

leere Alveole nach Zahnextraktion, freiliegende scharfe Knochenkanten (Limbus alveolaris, interdentale Septen, Linea mylohyoidea), Mund-Antrum-Verbindung mit eitriger Sinusitis maxillaris, Periimplantitis, aufgetriebener Alveolarfortsatz, perimandibuläres Infiltrat, Logenabszesse (perimandibulär, submental, submandibulär, Mundboden mit Dyspnoe), pathologische Unterkieferfrakturen. Ferner fanden sich Dys-, Hyp- bzw. Parästhesien im Innervationsgebiet des N. alveolaris inferior und des Nervus infraorbitalis.

Die häufigsten chirurgischen Therapien im Oberkiefer waren Alveolarfortsatzresektionen (mit Verschluss der Mund-Antrum-Verbindung) n=13 und im Unterkiefer muldenförmige (n=21) bzw. kastenförmige Resektionen (n=32) sowie Kontinuitätsresektionen nach mehrfachen Abszessinzisionen bzw. bei pathologischen Frakturen (n=16; Defekt-konfigurationen: Lm-Defekt n=11, Hm-Defekt n=1, Cm-Defekt n=1, LLm-Defekt n=1, LCm-Defekt n=1, LCLm-Defekt n=1).

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 23 Monate (min. 1, max. 96 Monate) war der Verlauf der ONJ-Therapie wie folgt (postoperatives Stadium): Stadium 0 n=35, Stadium I n=20, Stadium II n=5, Stadium III n=7. In der Patientengruppe mit postoperativem ONJ-Stadium III war in n=6 Fällen eine Progression der Erkrankung im Vergleich zum Ausgangsbefund zu verzeichnen. In n=7 Fällen musste die eingebrachte Rekonstruktionsplatte wieder entfernt werden und in n=2 Fällen persistierte eine Mund-Antrum-Verbindung.

Die prä- und postoperativen Stadien (AAOMS) vergleichend konnte in 83,6% (bezogen auf 67 auswertbare Patienten) eine signifikante Verbesserung beobachtet werden.

Das histologische Bild der ONJ kann zusammenfassend als rezidivierende, teils chronisch-granulierende, vordergründig aber eitrig-nekrotisierende Entzündung mit Knochennekrose, Markfibrose und partiell bakterieller Besiedlung (u. a. mit Aktinomycceten) beschrieben werden.

7 Fazit für die Praxis

1. *Präventive Maßnahmen* – orodentales Screening und Sanierung vor einer BP-Therapie – wurden bereits früh gefordert (Gebara et Moubayed, 2009; Walter et al., 2009), um lokale Triggerfaktoren einer ONJ zu eliminieren (Saia et al., 2010). Die Effektivität dieser Maßnahmen mit dem Ziel einer Risikominimierung ist mehrfach bestätigt worden (Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009).

2. Notwendige *Zahnextraktionen* unter der Aminobisphosphonattherapie bedürfen einer perioperativen Antibiose (zwei Tage präoperativ bis mind. 10 Tage postoperativ) und schonender Operationstechnik mit primärem Wundverschluss (Saia et al., 2010). Wenn möglich, wird einer konservativen zahnärztlichen Therapie der Vorrang gegeben (Montefusco et al., 2008; Silverman et Landesberg, 2009). Zusätzlich werden ein quadranten-/sextantenweises Vorgehen und eine antiseptische Mundspülung empfohlen (McLeod et al., 2009; Grötz et al., 2010).
3. Zur Einschätzung des patientenspezifischen *ONJ-Risikoprofils* kann der UCONN-Score (Landesberg et al., 2011) herangezogen werden.
4. Es besteht sowohl hinsichtlich der erwünschten als auch unerwünschten Wirkung der BP-Therapie eine *Dosis-Wirkungsbeziehung* (Nussbaum et al., 1993). Daher ist es möglich durch eine Modifikation des BP-Therapieregimes (beispielsweise im ersten Jahr monatliche Zoledronatinfusionen, dann vierteljährliche Infusionen) – bei gleichem Effekt hinsichtlich skelettaler Ereignisse – das ONJ-Risiko um das Acht-fache zu senken (Corso et al., 2007, Kortüm et al., 2013).
5. Alle ONJ-Patienten bedürfen einer engmaschigen ($\frac{1}{4}$ -jährlichen) *Kontrolle* (Silverman et Landesberg, 2009).
6. Da unter der Bisphosphonat- wie auch unter der Denosumab-Therapie etc. Kiefernekrosen beobachtet werden, sollte übergeordnet von einer *medikamentenassoziierten Kiefernekrose* (engl. medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) gesprochen werden (AAOMS; Allen et Ruggiero, 2014).
7. Vor allem fortgeschrittene Nekrosen des Unterkiefers (Stadium III) mit therapiebedingten Kontinuitätsdefekten stellen ein schwieriges Problem dar. Daher wird gegenwärtig eine *frühzeitige* komplette Resektion der ONJ-Läsionen (eigene Ergebnisse; Mücke et al., 2011) unter adäquater perioperativer *antibiotischer Therapie* mit mehrschichtigem primärem Wundverschluss angestrebt (*Knochen- und Weichteilmanagement*).
8. Die Frage des *vaskularisierten Gewebetransfers* ist noch nicht endgültig geklärt. Die ersten Ergebnisse sind laut Literaturangaben jedoch erfolgsversprechend (Vercruyssen et al., 2014).

8 Literatur

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

Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Açil Y, Russo PA, Kreusch T (2008) „Bis-phosphy jaws“ – high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 36(2):95-103.

Agis H, Blei J, Watzek G, Gruber R (2010) Is zoledronate toxic to human periodontal fibroblasts? *J Dent Res* 89(1):40-45.

Allen MR (2009) Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. *Cells Tissues Organs* 189:289-294.

Allen MR, Ruggiero SL (2014) A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. *Int J Oral Maxillofac Implants* 29:e45-e57.

Almășan HA, Baciut M, Rotaru H, Bran S, Almășan OC, Baciut G (2011) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases. *Rom J Morphol Embryol* 52:1233-1241.

Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR (2009) Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67 (5 Suppl):75-84.

Avramidis A, Polyzos SA, Moralidis E, Arsos G, Efstathiadou Z, Karakatsanis K, Grolios G, Kita M (2008) Scintigraphic, biochemical, and clinical response to zoledronic acid treatment in patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab* 26(6):635-641.

Azouz EM, Saigal G, Rodrigez MM, Podda A (2005) Langerhans`cell histiocytosis: pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol* 35:103-115.

Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C (2005) Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 34:120-123.

Bartl R, Bartl C, Gradinger R (2008) Einsatz der Bisphosphonate in der Orthopädie und Unfallchirurgie. *Orthopäde* 37:595-614.

Bartl R, Bartl C, Gradinger R (2009) Medikamenteninduzierte Osteopathien. Medikamente, Pathogenese, Formen, Diagnostik, Prävention und Therapie. *Orthopäde* 38:1245-1261.

- Bassett CA, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD (1969) Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 18(2):845.
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580-8587.
- Basso FG, Silveira Turrioni AP, Hebling J, de Souza Costa CA (2013) Zoledronic acid inhibits human osteoblast activities. *Gerontology* 59(6):534-541.
- Bast F, Fuss H, Schrom T (2012) Beidseitige bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Gehörgangs. Ein seltener Fall. *HNO* 60:1127-1129.
- Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumenrt B, Luetolf U, Follath F (1997) Langerhans`-Cell Histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 28:9-14.
- Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tegnaghi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferreti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF (2008) Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105(3):358-364.
- Berenson J, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos M, Bordoni R, George S (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 334:488-493.
- Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M (2007) Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:249-258.
- Bidra AS, Jacob RF, Taylor TD (2012) Classification of maxillektomy defects: a systematic review and criteria necessary for a universal description. *J Prosthet Dent* 107:261-270.
- Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG (2008) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 63(1):71-77.
- Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G (2013) Use of ultrasonic bone surgery (Piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). A case series report with at least 1 year of follow-up. *Open Dent J* 7:94-101.
- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G (2008) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 44(9):857-869.

Borm JM, Moser S, Locher M, Damerau G, Stadlinger B, Grätz KW, Jacobsen C (2013) Risikobeurteilung von Patienten mit ossärer, antiresorptiver Therapie in der zahnärztlichen Praxis. Ein update. Schweiz Monatsschr Zahnmed 123:985-993.

Boyd JB, Gullane PJ, Rotstein LE, Brown DH, Irish JC (1993) Classification of mandibular defects. Plast Reconstr Surg 92(7):1266-1275.

Cafro AM, Barbarano L, Nosari AM, D'Vanzo G, Nichelatti M, Bibas M, Gaglioti D, Taroni A, Riva F, Morra E, Andriani A (2008) Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid. Clin Lymphoma Myeloma 8(2):111-116.

Carlson ER, Basile JD (2009) The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67(5) Suppl:85-95.

Carmagnola D, Canciani E, Sozzi D, Biglioli F, Moneghini L, Dellavia C (2013) Histological findings on jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates (BONJ) or with radiotherapy (ORN) in humans. Acta Odontol Scand 71(6):1410-1417.

Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI (2008) Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. J Am Dent Assoc 139(1):23-30.

Cawood JI, Howel RA (1988) A classification of edentulous jaws. Int J Oral Maxillofac Surg 17(4):232-236.

Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, LoRusso P, Ma P, Ravera C, Deckert F, Schran H, Seaman J, Skerjanec A (2002) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. J Clin Pharmacol 42:1228-1236.

Cho YA, Yoon HJ, Lee JI, Hong SP, Hong SD (2012) Histopathological features of bisphosphonate-associated osteonecrosis: findings in patients treated with partial mandibulektomies. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 114(6):785-791.

Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV (2009) Combination of bisphosphonates and antiangiogenetic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. Oncology 76(3):209-211.

Churilla TM, Brereton HD, Klem M, Peters CA (2012) Vitamin D deficiency is wide spread in cancer patients and correlates with advanced stage disease: a community oncology experience. Nurt Cancer 64(4):521-525.

Conte Neto N, Spolidorio LC, Andrade CR, Bastos AS, Guimarães M, Marcantonio CR (2013) Experimental development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rodents. *Int J Exp Path* 94:65-73.

Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M (2007) A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia* 21(7):1545-1548.

Coxon FP, Helfrich MH, Larijani B, Muzylak M, Dunford JE, Marshall D, McKinnon AD, Nesbitt SA, Horton MA, Scabra MC, Ebetino FH, Rogers MJ (2001) Identification of a novel phosphonocarboxylate inhibitor of Rab geranylgeranyl transferase that specifically prevents Rab prenylation in osteoclasts and macrophages. *J Biol Chem* 276:48213-48222.

Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ (1991) The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol* 46(4):M139-144.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastel R, Reid IR, Delmas P, Zoong HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361(8):756-765.

Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR, Parfitt AM (2013) Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Miner Res* 28(1):1-16.

Diel I, Solomayer E, Costa S, Gollan C, Goerner R (1998) Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 339:357-363.

Dimopoulos MA, Kastiris A, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Chritoulas D, Terpos E, Bamias A (2009) Reduction of the osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20:117-120.

Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ (2001) Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 296:235-242.

Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J (2007) Bisphosphonate-related jaw necrosis – severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev* 33:58-63.

Egner-Höbarth S, Welkerling H, Windhager R (2007) Bisphosphonate in der Therapie der fibrösen Dysplasie. Relevante Daten und praktische Aspekte. *Orthopädie* 36:124-130.

Favia G, Pilolli GP, Maiorano E (2009) Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone* 45(3):406-413.

Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, Solomayer EF, Wallwiener D, Krimmel M (2009) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 112(3):605-609.

Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C (2011) Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377(9768):813-822.

Fleisch H (2001a) Die Erfolgsstory einer jungen Wirkstoffklasse. Vom Wasserenthärter zum Pharmakon. *Pharmazie in unserer Zeit* 30(6):495-499.

Fleisch H (2001b) Molekulare Wirkmechanismen der Bisphosphonate. Osteoklasten im Fadenkreuz. *Pharmazie in unserer Zeit* 30(6):500-504.

Fleisch H (2007) Einführung in die Bisphosphonate. Geschichte und Wirkungsmechanismen. *Orthopädie* 36:103-109.

Fortuna G, Ruoppo E, Pollio A, Aria M, Adamo D, Leuci S, Orabona GD, Mignogna MD (2012) Multiple myeloma vs. breast cancer patients with bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws: comparative analysis of response to treatment and predictors of outcome. *J Oral Pathol Med* 41(3):222-228.

Francis MD, Valent DJ (2007) Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7(1):2-8.

Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E, Recker R, Black D, Gasser JA, Eriksen EF, Klasuhofer K, Paschalis EP (2011) Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly Zoledronic acid. *J Bone Miner Res* 26:12-18.

Ganguli A, Steward C, Butler SL, Philips GJ, Meikle ST, Lloyd AW, Grant MH (2005) Bacterial adhesion to bisphosphonate coated hydroxyapatite. *J Mater Sci: Mater Med* 16:283-287.

Garcia CM, Garcia MA, Garcia RG, Gil FM (2013) Osteomyelitis of the mandible in a patient with osteopetrosis. Case report and review of the literature. *J Maxillofac Oral Surg* 12(1):94-99.

Gebara SN, Moubayed H (2009) Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients taking bisphosphonates. *Am J Health Syst Pharm* 66:1541-1547.

Gotcher JE, Jee WSS (1981) The progress of the periodontal syndrome in the rice rat. II. The effect of a diphosphonate on the periodontium. *J Periodont Res* 16:441-455.

Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA (2008) Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 66(2):223-230.

Gratzl M: Knochen. In: Junqueira LC, Carneiro J (Hrsg.): *Histologie*. 6. Aufl. Springer, Heidelberg, 2004, S. 96.

Grauer A, Ziegler R (1998) Bisphosphonattherapie in der Therapie von Skelettmetastasen. *Orthopäde* 27:231-239.

Green JR (2002) Bisphosphonates in cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 14:609-615.

Green JR (2003) Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 97(3 Suppl):840-847.

Grötz KA, Schmidt BLJ, Walther C, Al-Nawas B (2010) Bei welchen Bisphosphonat-Patienten darf ich eigentlich implantieren? Ein systematisches Review. *Z Zahnärztl Impl* 26(2):153-161.

Grötz KA, Schmidt BLJ (2011) Piezo-Chirurgie in der zahnärztlichen Chirurgie – Update 2011. *Dtsch Zahnärztl Z* 66:432-439.

Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P (2010) Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 122(1):181-188.

Hadji P, Aapro M, Costa L, Gnant M (2012) Antiresorptive treatment options and bone health in cancer patients – safety profiles and clinical considerations. *Cancer Treat Rev* 38:815-824.

Hagelauer N, Pabst AM, Ziebart T, Ulbrich H, Walter C (2014) In vitro effects of bisphosphonates on chemotaxis, phagocytosis, and oxidative burst of neutrophil granulocytes. *Clin Oral Invest* doi 10.1007/s00784-014-1219-0.

Hanasono MM, Militsakh ON, Richmon JD, Rosenthal EL, Wax MK (2013) Mandibulektomy and free flap reconstruction for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 139(11):1135-1142.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C (2006) Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35:155-160.

Henriksen K, Neutzsky-Wulff AV, Bonewald LF, Karsdal MA (2009) Local communication on and within the bone controls bone remodeling. *Bone* 44:1026-1033.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsch V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H (2011) Randomised, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29(9):1125-1132.

Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura I (2010) Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res* 25(6):1337-1349.

Hoefert S, Eufinger H (2010a) Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 69(2):362-380.

Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H (2010b) Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Invest* 14:271-284.

Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Gui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN (2008) Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23(6):826-836.

IDZ Kern R, Krämer, Micheelis W (2006) Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Kurzfassung S. 10.

Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, Tran DN, Warsi GM, Lacerna LV (2007) The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 5(4):271-277.

Jacobsen C, Zemann W, Obwegeser JA, Grätz KW, Metzler P (2014) The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: a comparison of „phossy“ and „bisphossy“ jaw. *Oral Maxillofac Surg* 18:31-37.

Jäger M, Hernigou P, Zilkens C, Herten M, Fischer J, Krauspe R (2010) Zelltherapie bei Knochenheilungsstörungen. *Orthopäde* 39:449-464.

Jakob F, Felsenberg D (2013) Grundlagen des Knochenstoffwechsels und pharmakologische Daten. *MKG-Chirurg* 6:72-79.

Jeffcoat MK (2006) Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Impl* 21(3):349-353.

Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D (2010) Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 136(3):363-370.

Kassolis JD, Scheper M, Jham B, Reynolds MA (2010) Histopathologic findings in bone from edentulous alveolar ridges: a role in osteonecrosis of the jaw? *Bone* 47(1):127-130.

Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langae TY, Moreb JS (2011) Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40(6):605-611.

Kikuri T, Kim I, Yamaza T, Akiyama K, Zhang Q, Li Y, Chen C, Chen WJ, Wang S, Le AD, Shi S (2010) Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *J Bone Miner Res* 25(7):1668-1679.

Kim JW, Kong KA, Kim SJ, Choi SK, Cha IH, Kim MR (2013) Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone* 57(1):201-205.

King AE, Umland EM (2008) Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 28:667-677.

Koolmann J, Röhm KH: Taschenatlas der Biochemie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 1997, S. 166-167.

Koka S, Babu NM, Norell A (2010) Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res* 54(3):108-111.

Kong SY, Kim DY, Han EJ, Park SY, Yim CH, Kim SH, Yoon HK (2013) Effect of a „drug holiday“ on bone mineral density and bone turnover marker during bisphosphonate therapy. *J Bone Metab* 20:31-35.

Kos M, Junka A, Smutnicka D, Bartoszewicz M, Murzynowski T, Gluza K (2013) Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 71:1010-1016.

- Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirm N, Silbergleit R, Aygun N (2009) Imaging findings of bisphosphonate-related osteonekrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *J Comp Assist Tomogr* 33(2):298-304.
- Kuroshima S, Yamashita J (2013) Chemotherapeutic and antiresorptive combination therapy suppressed lymphangiogenesis and induced osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone* 56(1):101-109.
- Kuroshima S, Entezami P, McCauley LK, Yamashita J (2014) Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. *Osteoporos Int* 25(3):1141-1150.
- Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, Patrikidou A, Triaridis S (2008) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-controll study of risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 26(28):4634-4638.
- Kyrgidis A, Tzellos TG, Toulis K, Arora A, Kouvelas D, Triaridis S (2013) An evidence-based review of risk-reductive strategies for osteonecrosis of the jaws among cancer patients. *Curr Clin Pharmacol* 8(2):124-134.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I (1992) Randomised placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 340(8827):1049-1052.
- Landesberg R, Cozin M, Cremens S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S (2008) Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 66(5):839-847.
- Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, Kousteni St, Raghavan S (2011) Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 1218:62-79.
- Lange U, Teichmann J, Schett G, Neumann E, Müller-Ladner U (2013) Osteoimmunologie: Wie die Entzündung den Knochenstoffwechsel beeinflusst. *Dtsch Med Wochenschr* 138:1845-1849.
- Langston AL, Ralston SH (2004) Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford)* 43(8):955-959.
- Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 67(4):850-855.
- Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, Yahalom R, Taicher S, Yarom N (2010) Serologic bone markers for predicting development of

osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 68(9):2241-2247.

Lee TC, Staines A, Taylor D (2002) Bone adaptation to load: microdamage as a stimulus of bone remodelling. *J Anat* 201:437-446.

Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Nápänkangas JP, Ylitalo KV, Mönkkönen J, Rogers MJ, Azhaev A, Väänänen HK, Hassinen IE (2002) Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADT/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 62:1255-1262.

Lemound J, Eckhardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, Rücker M, Rana M, Gellrich NC (2012) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Invest* 16:1143-1152.

Lewis DM (2011) Bisphosphonates, phossy jaw, and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Okla Dent Assoc* 102:36-39.

Lin JH (1996) Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18:75-85.

Lo JC, O`Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, Mc Closkey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS (2010) Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 68(2):243-253.

Malmgren B, Astrom E, Soderhall S (2008) No osteonecrosis in jaw of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 37(4):196-200.

Maricic M (2010) The role of zoledronic acid in the management of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 29:1079-1084.

Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61(9):1115-1117.

Marx RE (2008) Uncovering the cause of "phossy jaw" circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg* 66(11):2356-2363.

Marx RE, Tursun R (2012) Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and implications for the mechanism of each disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41(3):283-289.

Marx RE (2014) A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants* 29:e247-e258.

Massarelli O, Baj A, Gobbi R, Soma D, Marelli S, De Rui G, Tullio A, Gianni AB (2013) Cheek mucosa: a versatile donor site of myomucosal flaps. Technical and functional considerations. *Head Neck* 35:109-117.

Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, Wolff KD, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Pautke C (2012) Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio Maxillofac Surg* 40:568-571.

Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesäniemi YA, Syrjälä SL, Jungell PS, Isoluoma M, Hietaniemi K, Jokinen MJ (1989) Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 298:779-782.

Matsubara T, Suardita K, Ishii M, Sugiyama M, Igarashi A, Oda R, Nishimura M, Saito M, Nakagawa K, Yamanaka K, Miyzaki K, Shimizu M, Bhawal UK, Tsuji K, Nakamura K, Kato Y (2005) Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 20:399-409.

Maurer P, Eckert AW, Otto C, Schubert J (2002) Die Rekonstruktion des vorderen Mundbodens durch den Nasolabial-Lappen. Ein 10-jähriger Erfahrungsbericht. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 112:463-466.

Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL (2009) Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 116:433-439.

McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA (2009) Management of patients at risk of bisphosphonate osteonecrosis in maxillofacial surgery units in the UK. *Surgeon* 7(1):18-23.

Migliorati C (2003) Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 22:4253-4254.

Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, Bihrlé M, Maytal G, August M, Gazelle GS, Swan JS (2011) Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist* 16:121-132.

Miles AE (1972) Phosphorus necrosis of the jaw: "phossy jaw". *Br Dent J* 133:203-206.
Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P (2008) Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 49(11):2156-2162.

Montella L, Merola C, Merola G, Petillo L, Palmieri G (2009) Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis . *J Bone Miner Metab* 27:110-113.

Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchel D, Wolf KD, Hölzle F (2011) Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Cancer Res Clin Oncol* 137:907-913.

Nishida S, Tsubaki M, Hoshino M, Namimatsu A, Uji H, Yoshioka S, Tanimori Y, Yanae M, Iwaki M, Irimajiri K (2005) Nitrogen containing bisphosphonate, YM529/ONO-5920 (a novel minodronic acid), inhibits RANKL expression in a cultured bone marrow stromal cell line ST2. *Biochem Biophys Res Commun* 328(1):91-97.

Nocini PF, Saia G, Bettini G, Ragazzo M, Blandamura S, Chiarini L, Bedogni A (2009) Vascularised fibula flap reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis. *Eur J Surg Oncol* 35(4):373-379.

Nussbaum SR, Warell RP, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF (1993) Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Oncol* 11:1618-1623.

Ohbayashi Y, Miyake M, Sawai F, Minami Y, Iwasaki A, Matsui Y (2013) Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115:e31-e37.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY (2005) Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1294-1301.

Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, Gilardino MO, Aglietta M (2007) Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 46(5):664-668.

O`Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC (2009) Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 67(7):1363-1372.

Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M (2010) Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 68(11):28-37-2845.

Otto S, Abu-Id MH, Fedele S, Warnke PH, Becker ST, Kolk A, Mücke T, Mast G, Köhnke R, Volkmer E, Haasters F, Lieger O, Iizuka T, Porter S, Campisi G, Colella G, Ploder O, Neff A, Wiltfang J, Ehrenfeld M, Kreuzsch T, Wolf KD, Stürzenbaum SR, Schieker M,

Pautke C (2011) Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg* 39(4):272-277.

Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C (2012) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Cranio Maxillofac Surg* 40:303-309.

Palaska PK, Carstos V, Zavras AI (2009) Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* 14(11):1154-1166.

Paparella ML, Brandizzi D, Santini-Araujo E, Cabrini RL (2011) Histopathological features of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. *Histopathology* 60:514-516.

Parsa-Parsi R, Wiesing U (2013) Deklaration von Helsinki: Weltweite Bedeutung. *Dtsch Arztebl* 110(50):A-2414 / B-2128 / C-2050.

Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolf KD, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Kolk A (2011a) Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 69(1):84-91.

Pautke C, Otto S, Reu S, Kolk A, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Wolff KD (2011b) Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw – manifestation in a microvascular iliac bone flap. *Oral Oncol* 47(5):425-429.

Pautke C, Kreutzer K, Weitz J, Knödler M, Münzel D, Wexel G, Otto S, Hapfelmeier A, Stürzenbaum S, Tischer T (2012) Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a minipig large animal model. *Bone* 51(3):592-599.

Pazianas M (2011) Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst* 103(3):232-240.

Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME (2013) Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev* 39:97-104.

Peris P, Torra M, Olivares V, Reyes R, Monegal A, Martinez-Ferrer A, Guanabens N (2011) Prolonged bisphosphonate release after treatment in women with osteoporosis. Relationship with bone turnover. *Bone* 49:706-709.

Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL (2007) Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Am J Neuroradiol* 28(6):1139-1145.

Ponader S, Brandt H, Vairaktaris E, von Wilmowsky C, Nkenke E, Schlegel K, Neukam FW, Holst S, Müller FA, Greil P (2008) In vitro response of hFOB cells to pamidronate modified sodium silicate coated cellulose scaffolds. *Colloids Surf B Biointerfaces* 64:275-283.

Raguse JD, Bezeluk A, Bier J, Klein M (2007) Der zentral gestielte myomucosale Zungenlappen zur Rekonstruktion des anterioren Mundbodens. *Mund Kiefer Gesichtschir* 11:53-57.

Ralston S, Patel U, Fraser W, Gallacher S, Dryburgh F, Cowan R (1989) Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer associated hypercalcemia. *Lancet* 334(8673):1180-1182.

Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, Collinson M, Liversedge V, Murden GA, Cameron D, Bell R, Spensley S, Agrawal R, Jyothirmayi R, Chakraborti P, Yuille F, Coleman RE (2013) Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04). *J Clin Oncol* 31(21):2685-2691.

Raue F (1999) Bisphosphonate – ein neues Therapieprinzip bei Kalzium- und Knochenstoffwechselerkrankungen. *Internist* 40:448-455.

Recknor C (2011) Zoledronic acid for prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 12:807-815.

Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, Spelsberg TC (2000) Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res* 60:6001-6007.

Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E (2009) Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 20:137-145.

Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9. Aufl. Berlin, 2013, S. 68, 88, 96, 120.

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC (2000) Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88:2961-2978.

Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL (2000) Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effects more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 66(2):100-103.

Ruggiero SL, Rosenberg TJ, Engroff SL (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62:527-534.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, OR`yan F (2014) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 update. Position paper. www.aaoms.org/docs/position_paper (14.06.2014).

Russell RG, Smith R, Bishop MC, Price DA (1972) Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet* 1:10-11.

Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Coucher PJ, Shipman C, Fleisch HA (1999) The pharmacology of bisphosphonates and new insights in their mechanisms of action. *J Bone Miner Res* 14 Suppl 2:53-65.

Russell RG (2007) Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 119 Suppl 2:S150-162.

Sacco R, Sacco G, Acocella A, Sale S, Sacco N, Baldoni E (2011) A systematic review of microsurgical reconstruction of the jaw using vascularized fibula flap technique in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Appl Oral Sci* 19(4):293-300.

Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, Ferronato G, Nocini PF, Bedogni A (2010) Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 68(4):797-804.

Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori M, Tonini G (2003) Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 9(8):2893-2897.

Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior Gd, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB (2013) Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115(6):e32-36.

Savaridas T, Wallace RJ, Salter DM, Simpson AH (2013) Do bisphosphonates inhibit direct fracture healing?: A laboratory investigation using an animal model. *Bone Joint J* 95-B(9):1263-1268.

Schaudinn C, Gorur A, Webster P, Jones AC, Neely M, Jelliffe RW, Le AD, Sedghizadeh PP (2012) Quantification by energy dispersive x-ray spectroscopy of alendronate in the diseased jaw bone of patients with bisphosphonate-related jaw necrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114:480-486.

Schenk R, Egli P, Fleisch H, Rosini S (1986) Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int* 38:342-349.

Schirmer I, Peters H, Reichart PA, Dürkop H (2005) Bisphosphonate und Osteonekrosen im Kieferbereich. *Mund Kiefer Gesichtschir* 9:239-245.

Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW (2008) Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 66:767-775.

Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW (2009a) Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 140(10):1259-1265.

Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF (2009b) Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc* 140(1):61-66.

Seebach C, Kurth A, Marzi I (2007) Einfluss der Bisphosphonate auf die Frakturheilung. *Orthopäde* 36:136-140.

Segal E, Felder S, Haim N, Yoffe-Sheinman H, Peer A, Wollner M, Shen-Or Z, Ish-Shalom S (2012) Vitamin D deficiency in oncology patients – an ignored condition: impact on hypocalcemia and quality of life. *Isr Med Assoc J* 14(10):607-612.

Semler O, Land C, Schönau E (2007) Bisphosphonat-Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit primären und sekundären osteoporotischen Erkrankungen. *Orthopäde* 36:146-151.

Seth R, Futran ND, Alam DS, Knott PD (2010) Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope* 120(11):2165-2171.

Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P (1983) Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 35:87-99.

Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA (1989) Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drug Exp Clin Res* 15:389-396.

Silverman SL, Landesberg R (2009) Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *A J Med* 122:S33-45.

Silverman SL (2011) Bisphosphonate use in conditions other than osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 1218:33-37.

Sivendran S, Harvey H, Lipton A, Drabick J (2011) Treatment of Langerhans cell histiocytosis bone lesions with zoledronic acid a case series. *Int J Hematol* 93(6):782-786.

Sivolella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L (2013) Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res* 33(5):1793-1797.

Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C (2009) Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 361(8):745-755.

Stefanik D, Sarin J, Lam T, Levin L, Leboy PS, Akintoye SO (2008) Disparate osteogenic response of mandible and iliac crest bone marrow stromal cells to pamidronate. *Oral Dis* 14(5):465-471.

Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E (2010a) Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow up. *Support Care Cancer* 18:449-460.

Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FM, Nkenke E (2010b) Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 14(3):311-317.

Stockmann P, Nkenke E, Englbrecht M, Schlittenbauer T, Wehrhan F, Rauh C, Beckmann MW, Fasching PA, Kreusch T, Mackensen A, Wullich B, Schett G, Spriewald BM (2013) Major histocompatibility complex class II polymorphism are associated with the development of anti-resorptive agent-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 41(1):71-75.

Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A (2010) Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomised, double-blind study. *J Clin Oncol* 28(35):5132-5139.

Straub RH (2014) Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther* 16(1):203.

Stresing VP, Fournier G, Bellahcene A, Benzaid I, Monkkonen H, Colombel M, Ebetino FH, Castronovo V, Clezardin P (2011) Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis in vivo without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase. *Bone* 48:259-266.

Studer G, Glanzmann C, Studer SP, Grätz KW, Bredel M, Locher M, Lütolf UM, Zwahlen RA (2011) Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 121(3):216-229.

Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S (2009) Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 31(2):202-206.

Sunycz JA (2010) Zoledronic acid infusion for prevention and treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health* 2:353-360.

Suri S, Mönkkönen J, Taskinen M, Pesonen J, Blank MA, Phipps RJ, Rogers MJ (2001) Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of Caco-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity. *Bone* 29(4):336-343.

Tarasoff P, Csermak K (2003) Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 61(10):1238-1239.

Tatli U, Ustün Y, Kürkçü M, Erdoğan O, Gürbüz CC, Özgür H, Polat S (2011) Effect of zoledronic acid on healing of mandibular fractures: an experimental study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg* 69(6):1726-1735.

Taylor KH, Middlefell LS, Mizzen KD (2010) Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 48(3):221-223.

Toshihiro Y, Nariai Y, Takamura Y, Yoshimura H, Tobita T, Yoshino A, Tatsumi H, Tsunematsu K, Ohba S, Kondo S, Yanai C, Ishibashi H, Sekine J (2013) Applicability of buccal fat pad grafting for oral reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42:604-610.

Tower RJ, Campbell GM, Müller M, Will O, Glüer CC, Tiwari S (2014) Binding kinetics of a fluorescently-labeled bisphosphonate as a tool for dynamic monitoring of bone mineral deposition in vivo. *J Bone Miner Res* 18 doi: 10.1002/jbmr.2224.

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

Treister NS, Friedland B, Woo SB (2010) Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109(5):753-764.

Trivellato AE, Ribeiro MC, Sverzut CE, Bonucci E, Nanci A, de Oliveira PT (2009) Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the maxilla and mandible: light and electron microscopic findings. *Head and Neck Pathol* 3:320-326.

Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K (2009) Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 27(32):5356-5362.

van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Lowik C, Papapoulos S (1999) Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 264:108-111.

Vercruyssen Jr. H, de Backer T, Mommaerts MY (2014) Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Systematic review and a new case series. *J Craniomaxillofac Surg* 42:377-386.

Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Gründker C, Hofbauer LC (2002) Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 291(3):680-686.

Voss PJ, Oshero JJ, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R (2012) Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 40:719-725.

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

Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA (2009) Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 115(8):1631-1637.

Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W (2010) Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med* 8(6):11.

Wehrhan F, Hyckel P, Amann K, Ries J, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW, Nkenke E (2011a) Msx-1 is suppressed in bisphosphonate-exposed jaw bone analysis of the bone turnover-related cell signalling after bisphosphonate treatment. *Oral Diseases* 17:433-442.

Wehrhan F, Hyckel P, Gentsch A, Nkenke E, Stockmann P, Schlegel KA, Neukam FW, Amann K (2011b) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw is linked to suppressed TGF β 1-signaling and increased Galectin-3 expression: a histological study on biopsies. *J Transl Med* 9:102.

Wehrhan F, Stockmann P, Nkenke E, Schlegel KA, Guentsch A, Wehrhan T, Neukam FW, Amann K (2011c) Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 112(2):216-221.

Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ (2007) Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 65(7):1328-1331.

Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, Schulz T, Winter K, Hemprich A, Sabri O, Kluge R (2009) Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107(3):412-419.

Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A (2011) The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111(2):153-163.

Wilkinson GS, Kuo YF, Freemann JL, Goodwin JS (2007) Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 99(13):1016-1024.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR (2002) Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 302(3):1055-1061.

Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, Watzinger F, Schicho K, Ewers R, Millesi G (2008) Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 30(9):1224-1230.

Yamada Y, Nakamura S, Klein OD, Ito K (2014) Current trends in stem cell therapy for improvement of bone quality. *Histol Histopathol* 29(6):691-697.

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M (2010) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 28:365-383.

Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E (2006) Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 134(6):620-623.

Ziebart T, Pabst A, Klein MO, Kammerer P, Gauss L, Brullmann D, Al-Nawas B, Walter C (2011) Bisphosphonates: restrictions of vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. *Clin Oral Investig* 15:105-111.

Ziegler CM, Schwarz W, Grau A, Buggle F, Haßfeld S, Mühling J (1998) Odontogener Fokus als Ursache zerebraler Ischämien. Mund Kiefer GesichtsChir 2:316-319.

9 Thesen zur vorliegenden Promotion

1. Seit über zehn Jahren ist weltweit die *Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose* der Kieferknochen (engl. „osteonecrosis of the jaw“; *ONJ*) als *neue Entität* bekannt, welche mit einer erheblichen Morbidität einhergeht.
2. Da Kiefernekrosen unter der Therapie mit Bisphosphonaten (BP), aber auch mit Denosumab, Bevacizumab und Sunitinib auftreten, sollte *gegenwärtig* übergeordnet von einer *medikamenten-assoziierten Kiefernekrose* (engl. „medication-related osteonecrosis of the jaw“, *MRONJ*) gesprochen werden.
3. Laut der vorliegenden monozentrischen Analyse stellt die *ONJ* im Untersuchungszeitraum 2005-2014 die *häufigste Osteopathie* im Fachgebiet noch vor der Osteoradionekrose dar.
4. Die Mehrzahl der 80 Patienten leidet an einer *malignen Grunderkrankung* (Mamma-, Prostatakarzinom, Multiples Myelom) mit *Osteodestruktion*, welche parenteral mit einem hochpotenten *Aminobisphosphonat* therapiert wird.
5. Als wahrscheinliche *lokale Triggerfaktoren* finden sich am häufigsten Zahnextraktionen (37%), Prothesendruckulzera (30%), anatomische Prädispositionsstellen z. B. Linea mylohyoidea/Tori mandibulares (16,4%) und eine Parodontitis marginalis (6,8%).
6. Mit zunehmendem Erkrankungsstadium nimmt die Zahl folgender *radiologischer Strukturveränderungen des betroffenen Knochens* zu: persistierende Lamina dura, Osteosklerose, Kortikalisarosion, mottenfraßartige Osteolyse, subperiostale Knochenapposition, Sequester, pathologische Unterkieferfraktur bzw. Symptome einer Sinusitis maxillaris.
7. Infizierte Osteonekrosen des Unterkiefers im Stadium III (AAOMS) stellen in diesem Zusammenhang die größte therapeutische *Herausforderung* dar, da bei Kontinuitätsresektionen und alloplastischen Rekonstruktionen in 43,8% mit späteren Komplikationen zu rechnen ist.
8. Eine *frühzeitige komplette Resektion* der *ONJ-Läsionen* unter gezielter perioperativer *antibiotischer Therapie* mit mehrschichtigem speicheldichtem

Wundverschluss sollte angestrebt werden (*Knochen- und Weichteilmanagement*). Zur prognostischen Abschätzung des langfristigen Therapieerfolges ist der *UCONN-Score* hilfreich.

9. In der *histologischen* Aufarbeitung des resezierten Knochens zeigen sich: nekrotische Knochenbälkchen, intertrabekulär granulozytäre Ansammlungen, drusenartige Bakterienkolonien (Aktinomyzeten), Granulationsgewebe, Markraumfibrose mit lakunärer Knochenresorption sowie kleinherdig Osteoidneubildung.
10. Aktuelle *pathogenetische Erkenntnisse* hinsichtlich dieser Osteopathie heben den besonderen Stellenwert einer übermäßigen Hemmung des Knochen-, Gefäß- und Weichteilremodeling unter der o. g. Therapie hervor, sodass bereits kleine intraorale Knochenwunden nicht adäquat heilen können.

10 Anhang Abbildungen

Ad 1

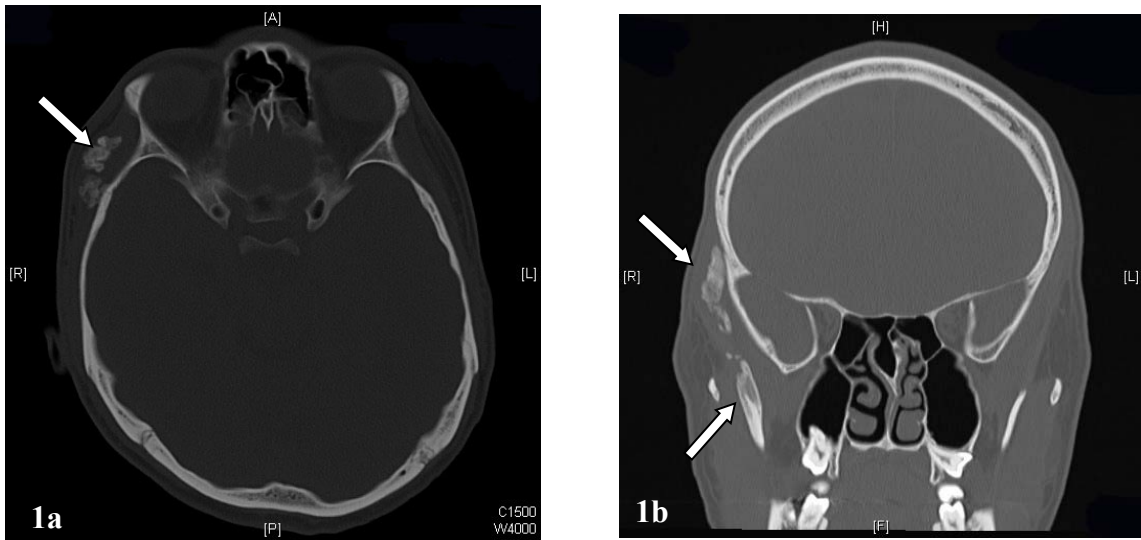


Abb. 1 Natives Kopf-CT bei Myositis ossificans eines Erwachsenen

(1a) Wolkige knochendichte Verschattung in der rechten Schläfenregion als Ausdruck einer solitären Myositis ossificans des rechten Musculus temporalis (Knochenfenster).

(1b) Deutliche Verdickung des Muskelfortsatzes im Vergleich zur Gegenseite.

Ektope Ossifikation: im konkreten Fall intramuskuläre Bildung von Geflechtknochen. Nach histologischer Diagnosesicherung – Therapie u. a. mit dem Alkylbisphosphonat Etidronat.

Ektope Kalzifikation: Ablagerung von Kalziumphosphat im Weichgewebe (Bartl. et al., 2008).

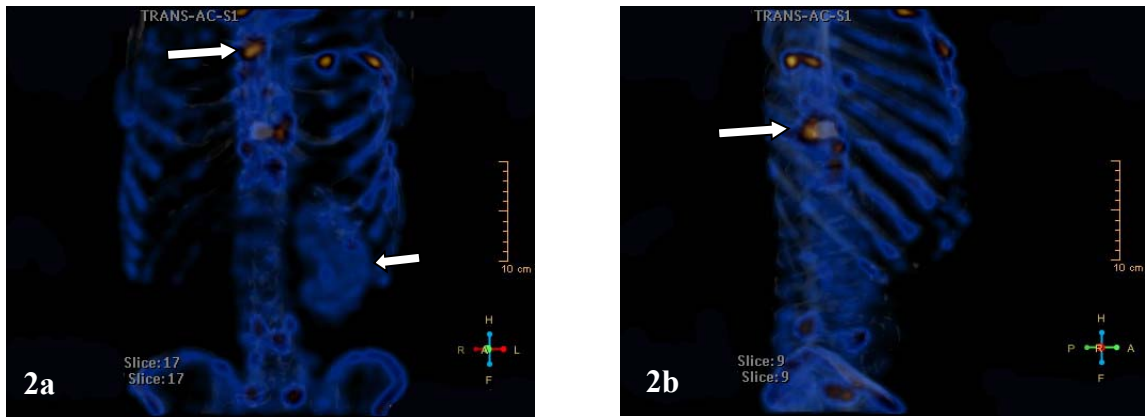


Abb. 2 3D nuklearmedizinische Untersuchung (SPECT) mit 702 MBq 99Tc-MDP

Methyldiphosphonat (mit metastabilem Technetium 99 markiertes Bisphosphonat) zu diagnostischen Zwecken – Verlaufskontrolle bei multipel metastasierendem Nierenzellkarzinom rechts (ossär, hepatisch, pankreatisch, pulmonal, lymphogen; ED 1998; 73-jähriger Patient).

(2a) Einnierigkeit nach Tumornephrektomie (uninephros ultimus links; kurzer Pfeil). Therapie mit Pazopanib (Votrient®), einem Tyrosinkinaseinhibitor an mehreren Rezeptoren. Schmerztherapie mit Celecoxib, Metamizol, Hydromorphon, Pregabalin.

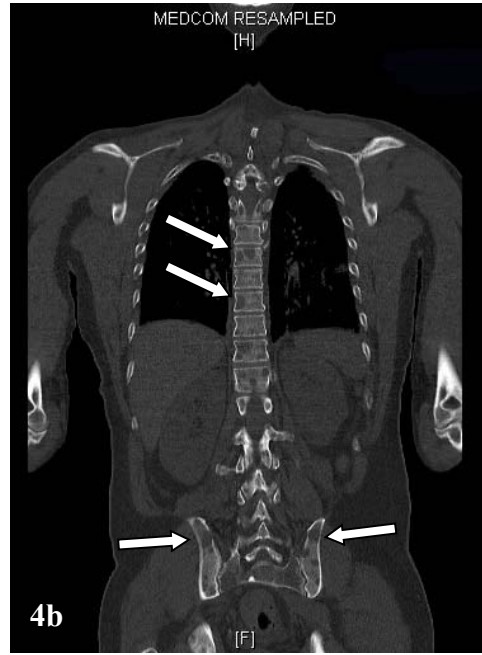
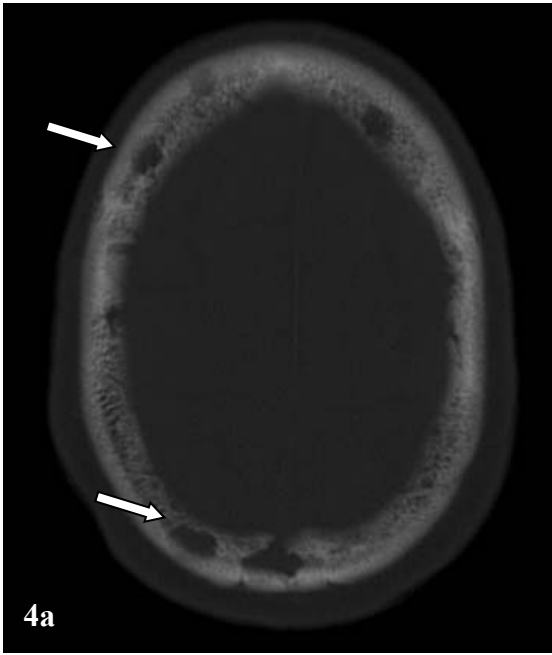
(2a-2b) Erhöhter Knochenumbau (gelb bis orange leuchtende Herde; langer Pfeil) im Sternum, im Rippenskelett (5-8 Rippe links) und der gesamten Wirbelsäule mit Betonung von Brust- und Lendenwirbelsäule in der a.p. (2a) und lateralen Projektion (2b).

Therapie bei ossären Metastasen					
Chirurgie	Strahlen- therapie	Chemo- therapie	Endokrine Therapie	Biologicals	Antiresorptiva (BP / Anti-RANKL)

Abb. 3 Therapiesäulen bei ossär metastasierten Tumoren

Bisphosphonate (BP) greifen in eine komplexe Interaktion zwischen Tumorzellen, Osteoklasten und Osteoblasten ein. Infolge einer verminderten Osteoklastenaktivität resultieren folgende Effekte:

- Reduzierte Freisetzung von osteoklastärem IL-6 und Wachstumsfaktoren, dadurch verringerte Stimulierung der Tumorzellen/Metastasierung (Conte et al., 1994; Rodan und Fleisch, 1996; Green, 2004)
- dosisabhängige direkt toxische Wirkung der BP dritter Generation auf Tumorzellen (Matsumoto et al., 2005)
- antiangiogenetischer Effekt, dadurch Limitierung der Nährstoffzufuhr und Stoffwechselleistung der Tumorzellen (Fournier et al., 2002; Wood et al., 2002).



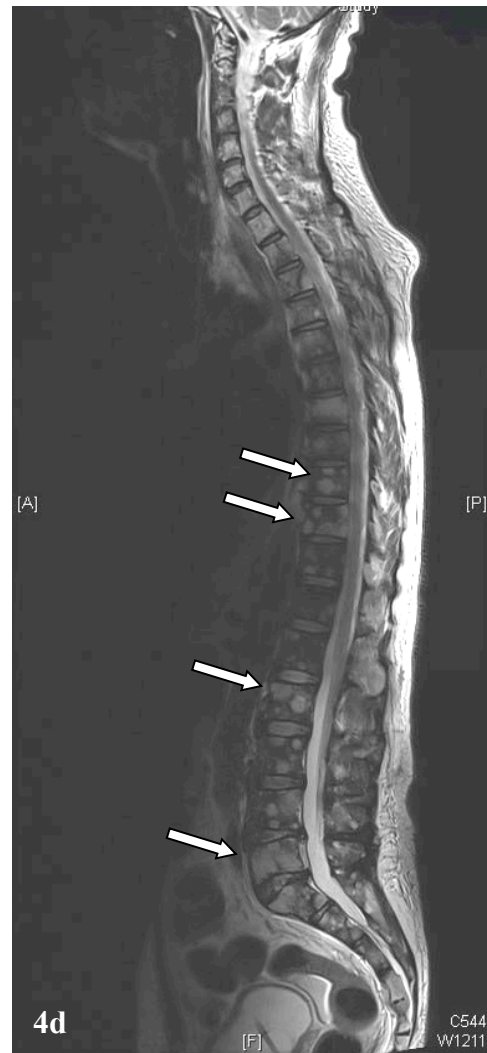


Abb. 4 Radiologische Befunde bei ossären Metastasen eines adenoidzystischen Karzinoms der Glandula submandibularis

Vorstellung eines 50-jährigen Patienten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Gehbehinderung, unwillkürlichen Muskelkontraktionen der oberen Extremitäten, Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule und Hyperkalziämie 4,09 mmol/l (Ref. 2,25-2,75).

(4a) Axiale cCT – multiplen Osteolysen der Schädelkalotte

(4b) Koronare und (4c) sagittale Rekonstruktion der Wirbelsäulen-CT – multiple Osteolysen der Wirbelkörper und des Os ileum bds.

(4d) Sagittale MRT-Schnittbilder der Wirbelsäule – multiple hyperintense Herde in der gesamten Wirbelsäule als Hinweise auf eine disseminierte ossäre Metastasierung. Stabilitätsgefährdung insbesondere von LWK5.

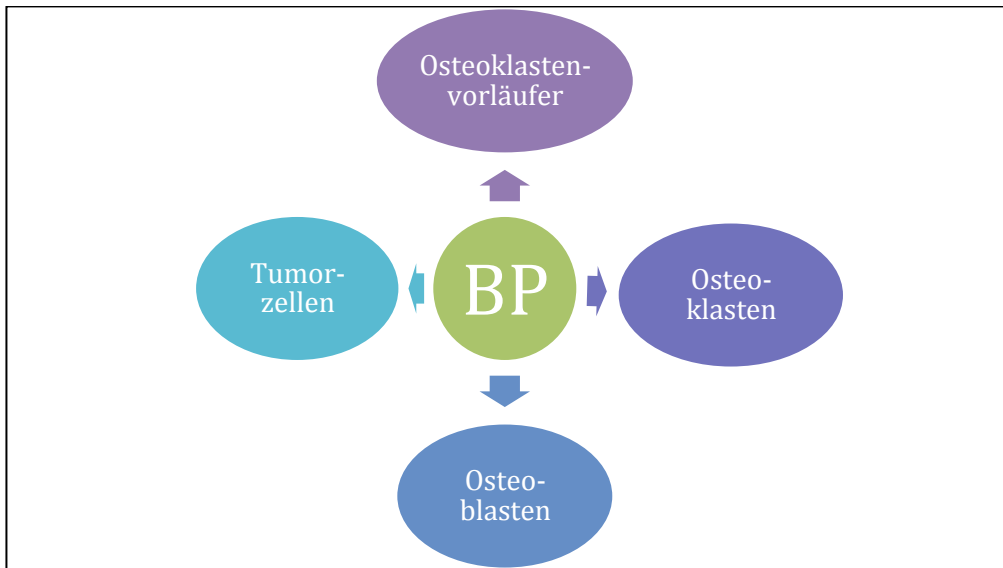


Abb. 5 Einfluss der Bisphosphonattherapie auf verschiedene Zellen

Unter einer BP-Medikation resultiert eine positive Knochenbilanz trotz verminderter ossärer Stoffwechsellleistung über folgende zwei Mechanismen.

1. Zellulärer Effekt (Osteoklasten):

- eine Hemmung der Rekrutierung und Fusionierung osteoklastärer Progenitorzellen des mononukleären Phagozyten-Systems
- eine Hemmung der osteoklastären Stoffwechsellleistung
- eine Verkürzung der osteoklastären Überlebenszeit (Apoptoseinduktion).

2. Physikalisch-chemischer Effekt (Hydroxylapatit):

- gesteigerte knöcherne Mineralisation infolge hoher Affinität der BP zu Hydroxylapatit und deren Einbau in die Knochenmatrix
- Dieser Effekt bedingt eine verminderte Hydroxylapatit-Auflösung bei niedrigem pH-Wert in den Howship'schen Resorptionslakunen.

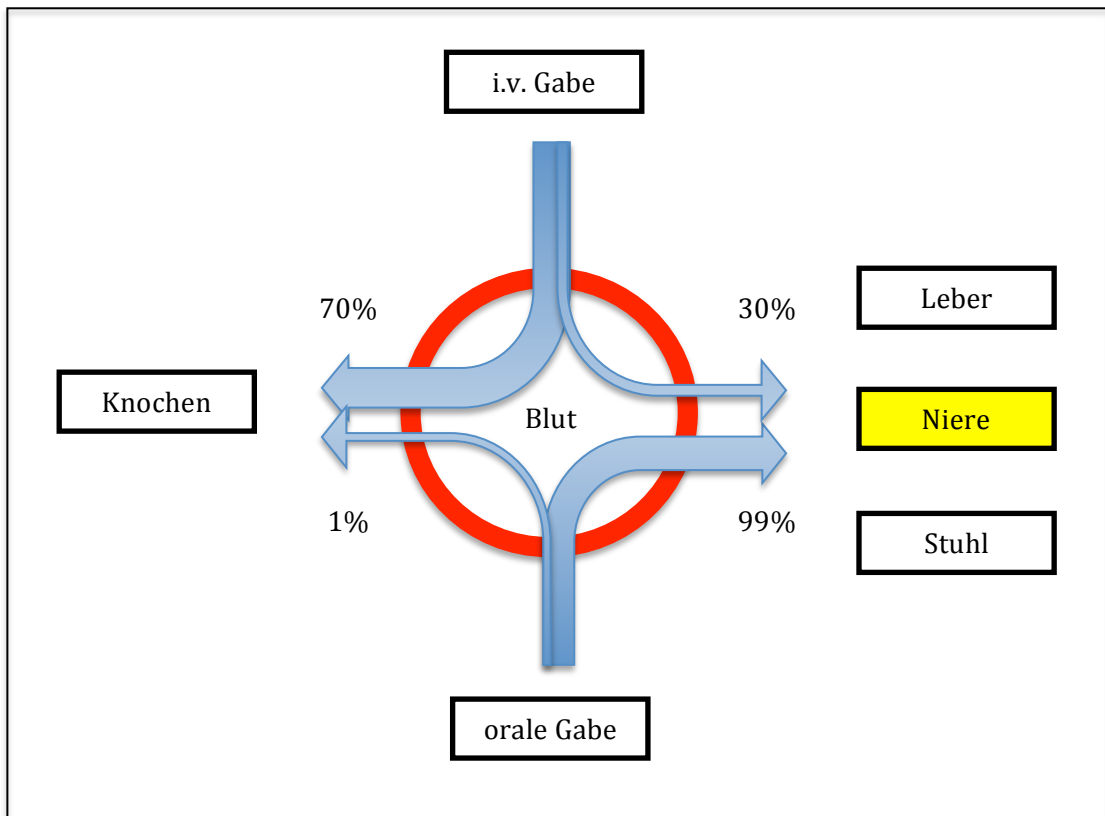


Abb.6 Pharmakokinetik der Bisphosphonate

Unterschiedliche Pharmakokinetik bei oraler oder intravenöser (i.v.) Gabe. Schlechte orale Bioverfügbarkeit, nahezu ausschließlich renale (gelb) Elimination (modifiziert nach Bartl et al., 2008).

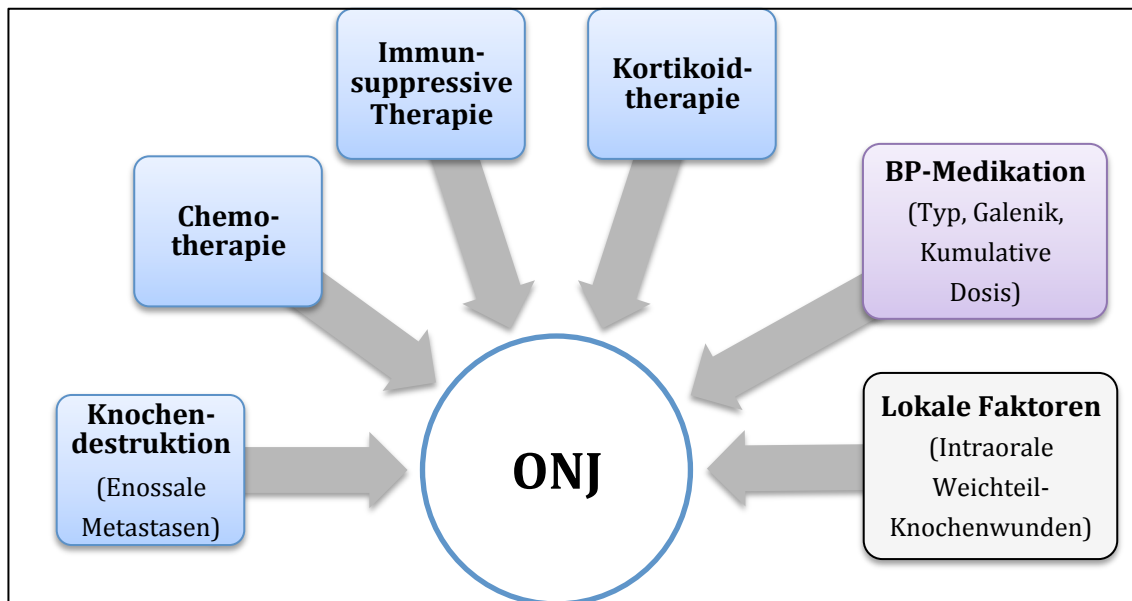


Abb. 7 Mögliche systemische und lokale pathogenetische Risikofaktoren der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose

Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (ONJ) als multifaktorielles Geschehen (Otto et al., 2012): systemische Faktoren – blau, Bisphosphonate als Spezifika in der Osteologie – violett, lokale Faktoren – grau. Wichtigste Bedeutung der letzten beiden Faktoren.

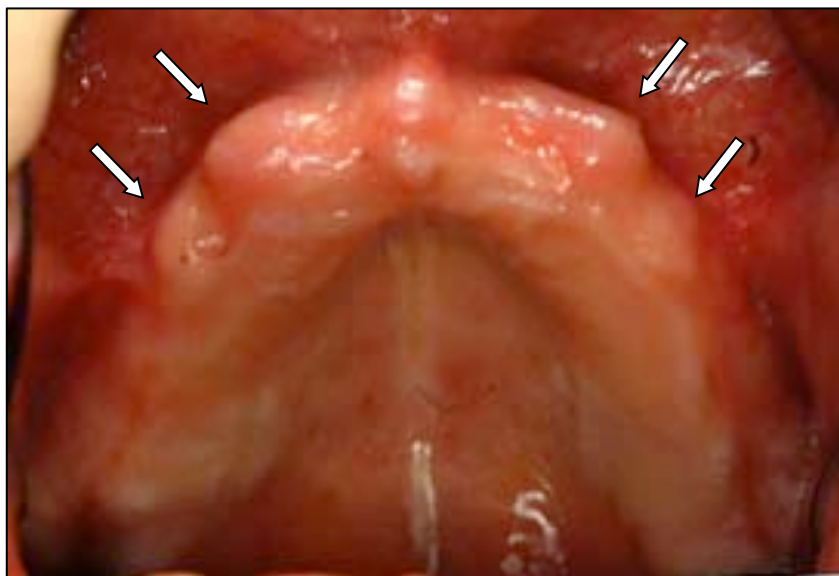


Abb. 8 Fehlendes Remodeling des zahnlosen Oberkiefers (5 Jahre BP-Therapie)

Entgegen der typischen zentripetalen Alveolarfortsatzatrophie im Oberkiefer bei Zahnlosigkeit (s. Resorptionsklassen nach Cawood et Howel, 1988) persistieren hier scharfe Knochenkanten vestibulär (Pfeile), nahezu kein Remodeling (Gefahr der Knochenexposition bei Prothesendruckulzera!).

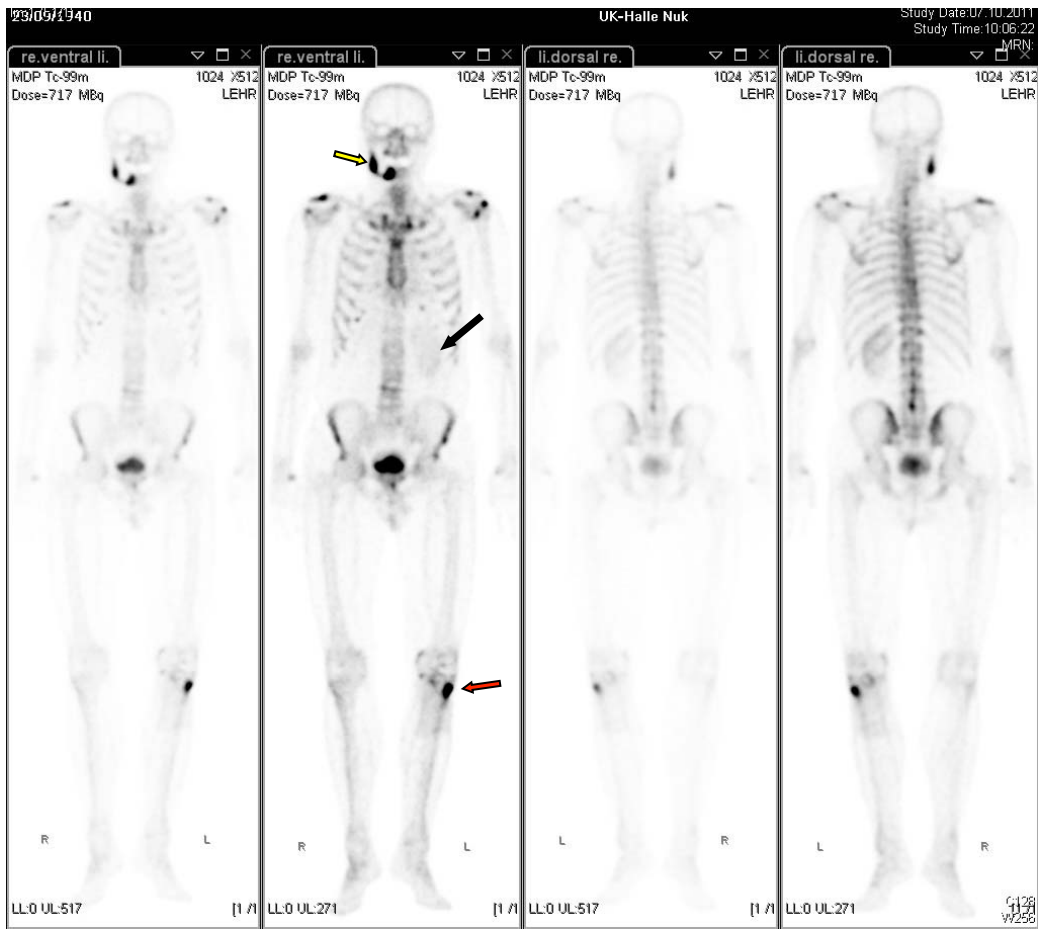


Abb. 9 Bisphosphonate – Diagnostikum, Therapeutikum und Risikofaktor einer medikamenten-assoziierten Kiefernekrose

Diagnostikum – Statische 3-Phasen-Skelettszintigraphie* mit 717 MBq ^{99}Tc -MDP (Alkylbisphosphonat) zur Verlaufskontrolle bei metastasierendem Nierenzellkarzinom rechts in der a.p. und p.a.-Projektion (s. Einnierigkeit links, schwarzer Pfeil).

Therapeutikum – Monatliche Zoledronatinfusionen (Aminobisphosphonat) nach Resektion einer Metastase im linken Tibiakopf (roter Pfeil).

Risikofaktor – Manifestation einer Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (ONJ) in der Mandibula rechts im Stadium III (gelber Pfeil) unter mehrjähriger Zoledronattherapie.
 (*) *Erste Phase* – Perfusionsphase während der Injektion (2-5 Sekunden), *zweite Phase* – Blutpoolphase (5 Minuten nach der Injektion), *dritte Phase* – Knochenphase (3 Stunden später, nach Ausscheidung aus dem Weichgewebe). Traceraufnahme im Knochen von der Vaskularisation und Osteoblastenaktivität abhängig (Arce et al. 2009).

Ad 3

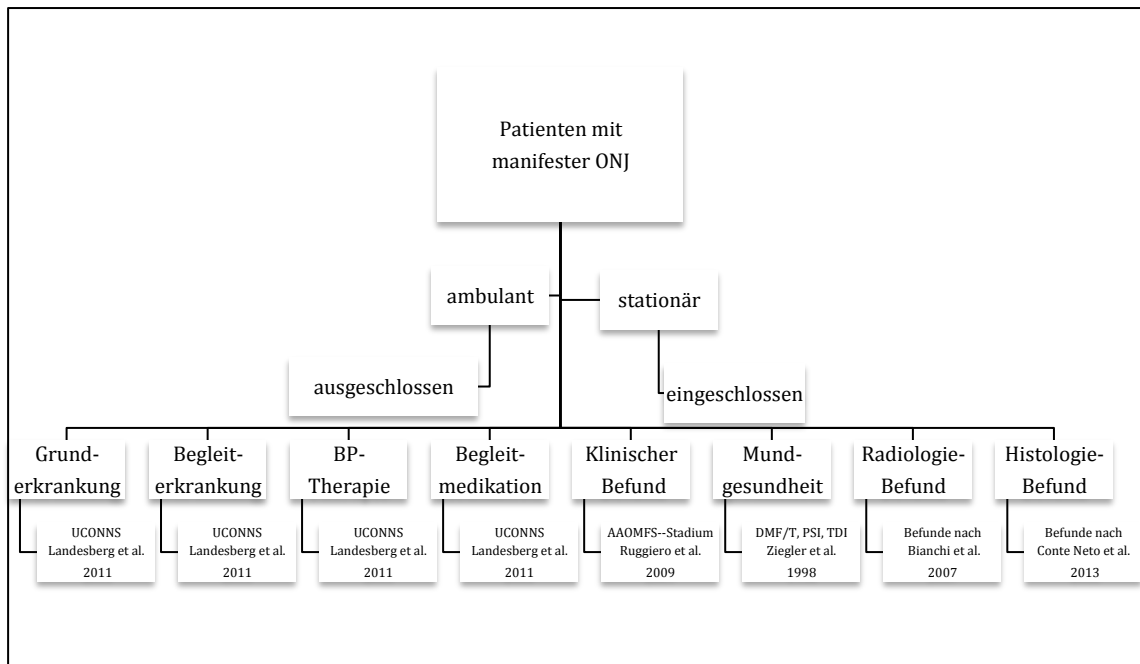


Abb. 10 Flussdiagramm – Studienablauf und Datenerfassung

Patienten, welche sich einer operativen Behandlung unterzogen haben, erhielten postoperativ eine Panoramaschichtaufnahme. Die erste nachstationäre Kontrolle fand eine Woche postoperativ statt, nachfolgend monatliche bis vierteljährliche Verlaufskontrollen (situationsbezogen auch öfter).

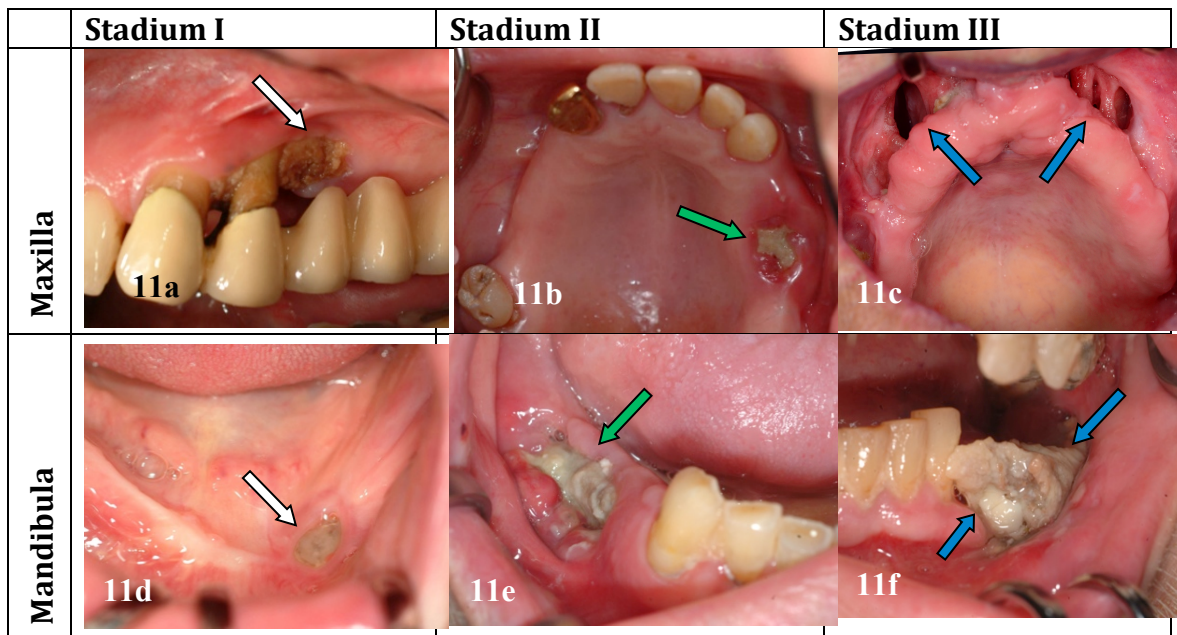
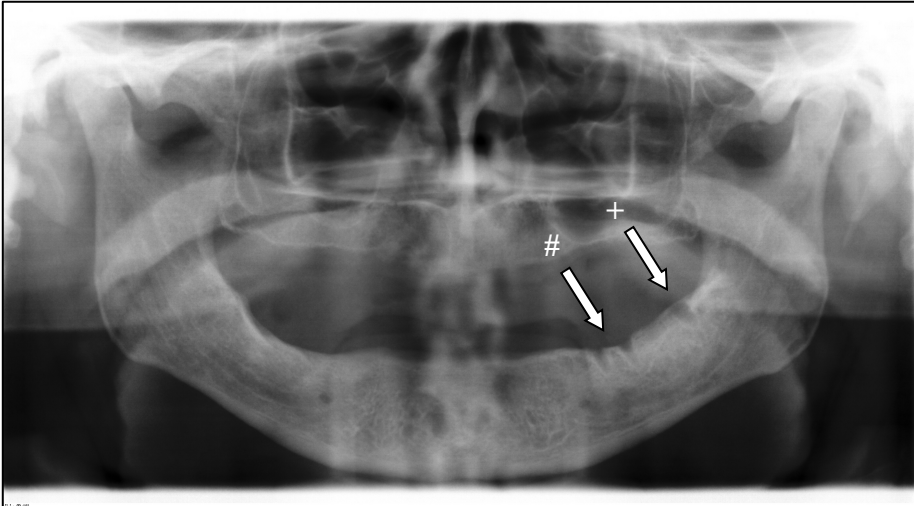


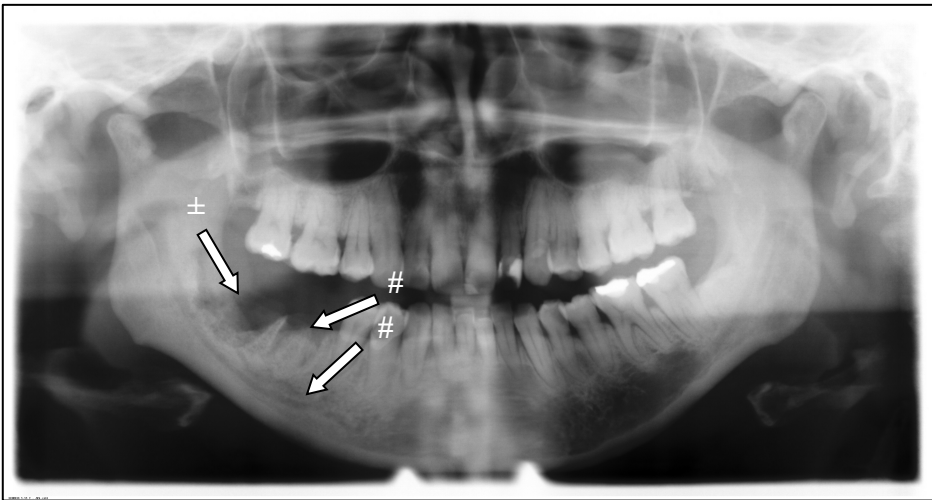
Abb. 11 Stadien der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose nach AAOMS

International etablierte klinische Einteilung der Schweregrade der Osteonekrose nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS; Ruggiero et al., 2009):

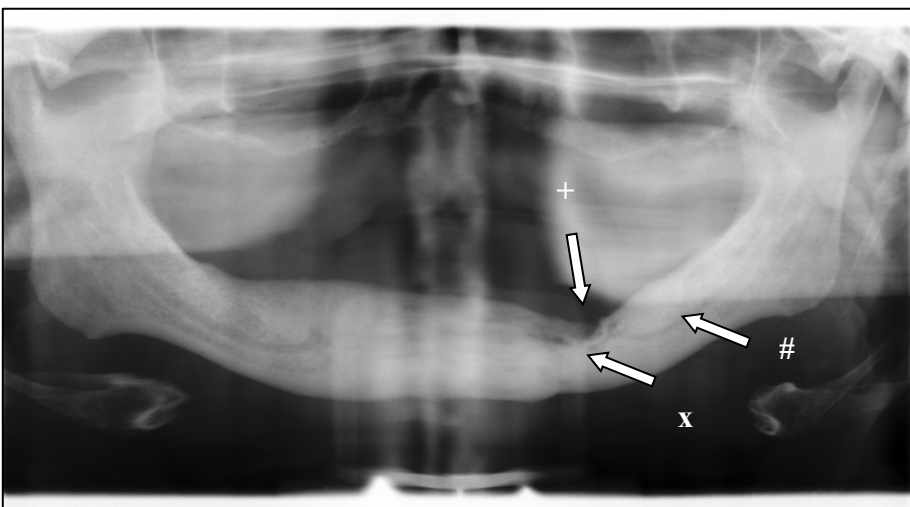
- At risk-St.:** Anamnestische Hinweise auf ein Osteonekrosrisiko bei BP-Therapie
- Stadium 0:** Radiologische oder histologische Hinweise auf eine Osteonekrose ohne Knochenexposition
- Stadium I:** Exponierter Knochen ohne Schmerzen oder Zeichen einer Infektion (11a und 11d), asymptomatisch, weißer Pfeil
- Stadium II:** Exponierter Knochen mit Schmerzen oder Zeichen einer Infektion (11b und 11e), symptomatisch, grüner Pfeil
- Stadium III:** Exponierter Knochen mit Schmerzen oder Zeichen einer Infektion und zusätzlich einem der folgenden Symptome: orokutane Fistel, pathologische Fraktur*, Affektion des Sinus maxillaris*, Ausdehnung der Nekrose bis zum kaudalen Rand der Mandibula (11c und 11f)
(*) hier ausschlaggebend, blauer Pfeil.



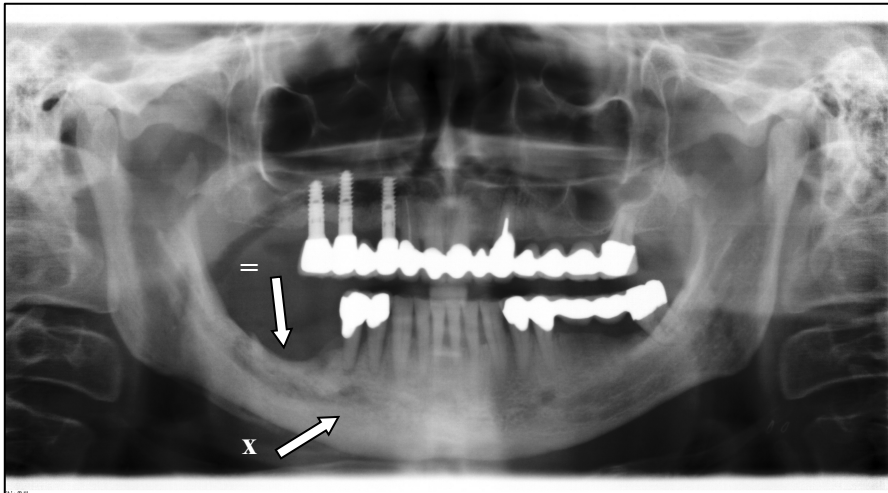
12a ausgeprägte/persistierende Lamina dura [#], Kortikalisarosion [+]



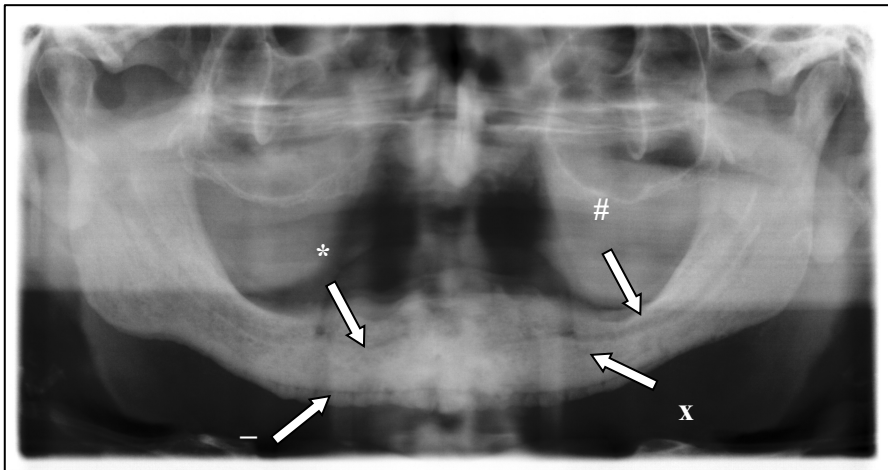
12b ausgeprägte Lamina dura und Canalis mandibulae [#], Osteolyse [±]



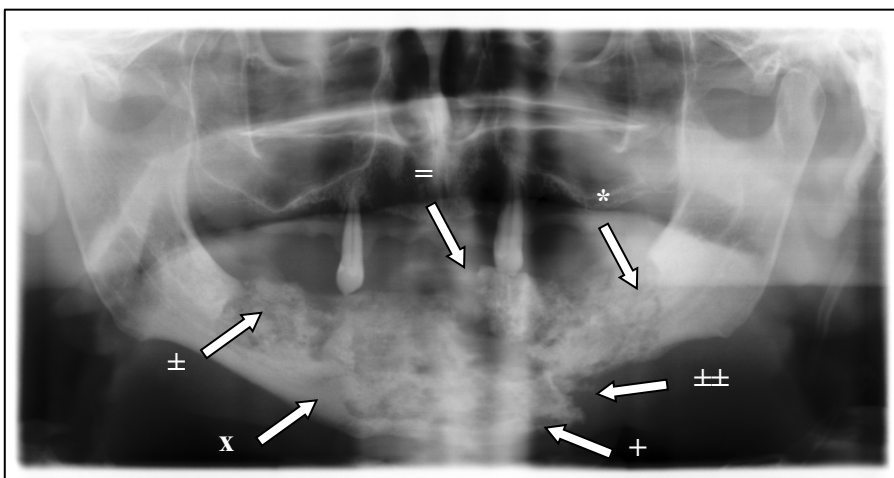
12c ausgeprägter Canalis mandibulae [#], Kortikalisarosion krestal [+], Osteosklerose [x]



12d Sequesterbildung [=], Osteosklerose [x]



12e Änderungen der trabekulären Knochenstruktur [*], subperiostale Knochenneubildung [-], Osteosklerose [x] und ausgeprägter Canalis mandibulae [#]



12f Änderungen der trabekulären Knochenstruktur [*], Kortikalisarrosion [+], Osteolyse [±], Sequesterbildung [=], Osteosklerose [x], pathologische Unterkieferfraktur [±±]

Abb. 12 Radiologische Zeichen der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose

(12a-12f) Vielfalt und Ausdehnung morphologischer Veränderungen nehmen mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung zu. Mögliche radiologische Veränderungen am Unterkiefer in der Panoramaschichtaufnahme (OPG P1) bei sechs verschiedenen Patienten:

1. Veränderung der trabekulären Knochenstruktur [*]
2. ausgeprägte(r) Lamina dura / Canalis mandibulae [#]
3. Kortikalisarosion [+]
4. Osteoklerose [x]
5. Osteolyse [±]
6. pathologische Unterkieferfraktur [±±]
7. Sequesterbildung [=]
7. subperiostale Knochenneubildung [-]

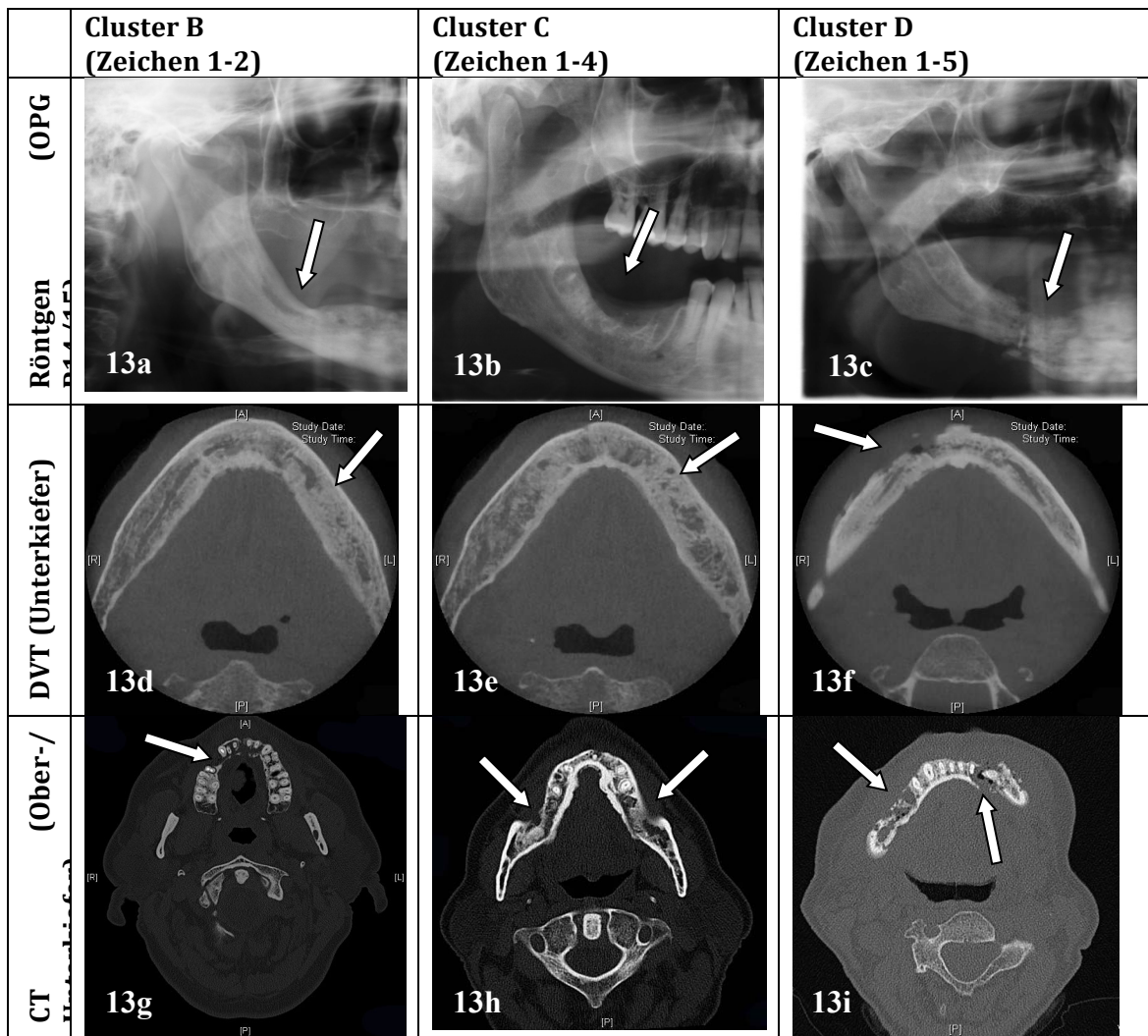
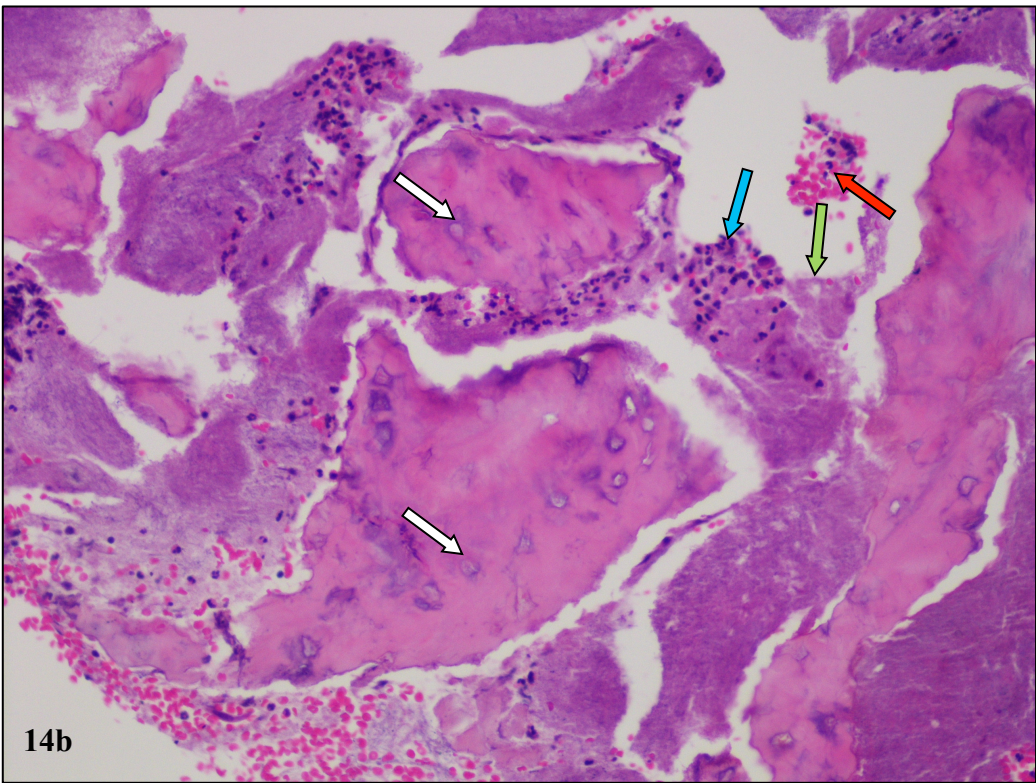
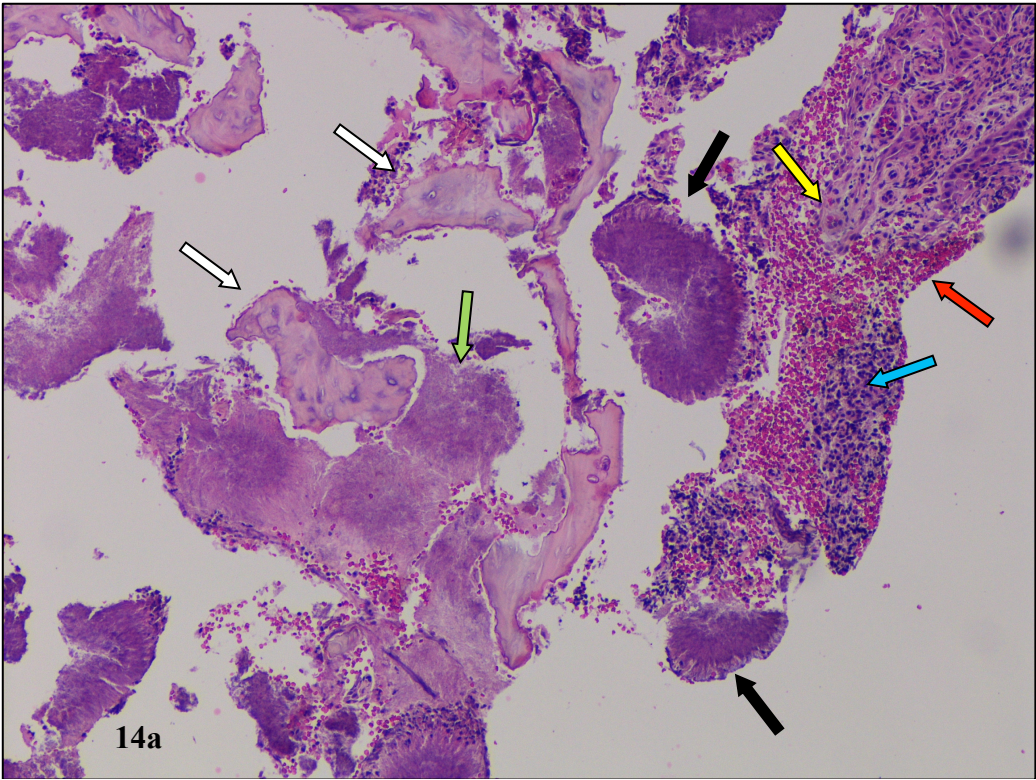


Abb. 13 Clusterung radiologischer Befunde bei Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen

(13a-13c) OPG-Aufnahmen, (13d-13f) DVT-Aufnahmen, (13g-13i) CT-Aufnahmen

Die in Abb. 12 dargestellten Befunde [(1) Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur, (2) Kortikalisarosion, (3) Osteosklerose, (4) Sequesterbildung, (5) Subperiostale Knochenneubildung] wurden entsprechend den Stadien der ONJ 0-III in folgende Cluster A-D gruppiert (Bianchi et al., 2007): A: keine o. g. pathologischen radiologischen Befunde; B: Zeichen 1-2 (13a, 13d, 13g), C: Zeichen 1-4 (13b, 13e, 13h), D: Zeichen 1-5 (13c, 13f, 13i).



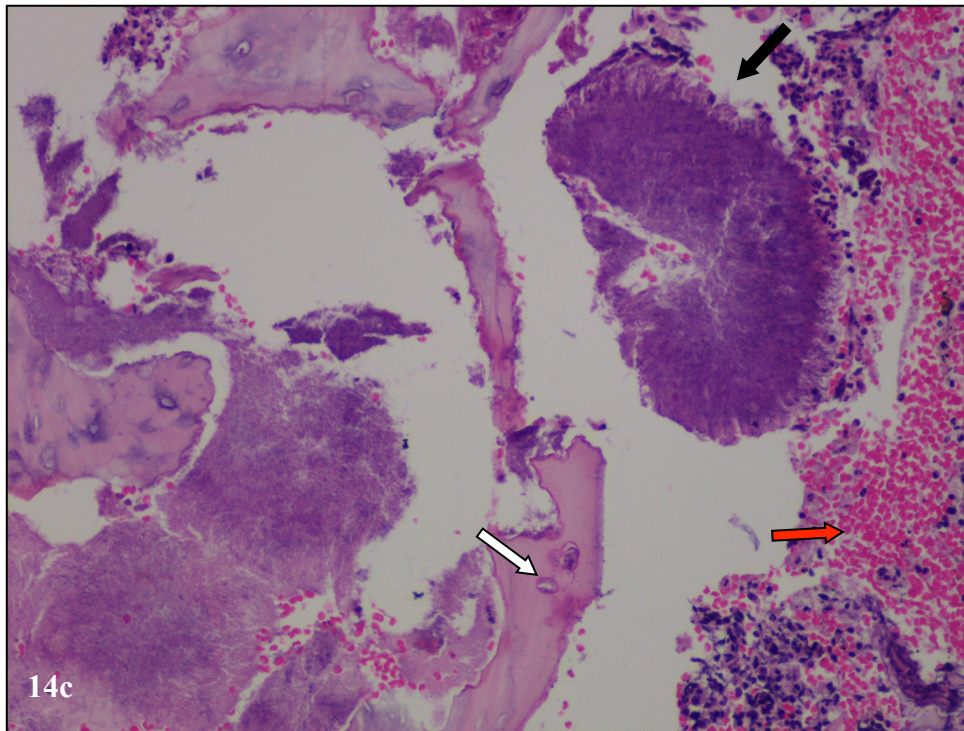


Abb. 14 Typisches histopathologisches Bild der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose

(14a) Originalvergrößerung 125-fach, (14b-14c) Originalvergrößerung 400-fach
 Dargestellt sind Knochenbälkchen mit leeren Osteozytenhöhlen als Ausdruck der Osteonekrose (weißer Pfeil), Aktinomycesdrusen (Strahlenpilzartige Formationen, schwarzer Pfeil), granulozytäres Infiltrat (blauer Pfeil), Erythrozyten (roter Pfeil), Makrophagen (gelber Pfeil) und im intertrabekulären Raum (Markraum) nekrotisches Material (grüner Pfeil).

Ad 4

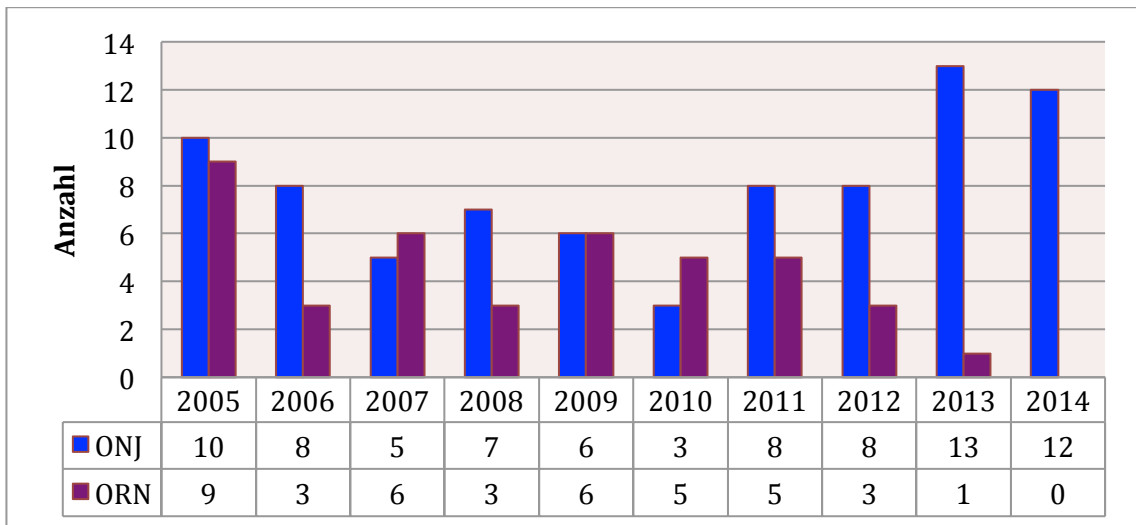


Abb. 15 Stationäre Patienten mit einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose pro Jahr im Untersuchungszeitraum 2005-2014

Im genannten Zeitraum befanden sich insgesamt 80 ONJ-Patienten in stationärer Behandlung (vs. 41 Patienten mit einer ORN im gleichen Zeitraum).

Mittleres Alter der 40 Frauen und 40 Männer mit einer ONJ 69,4 Jahre ohne geschlechtsspezifische Unterschiede. In 87,3% lag eine maligne und in 12,7% benigne Grunderkrankung zugrunde.

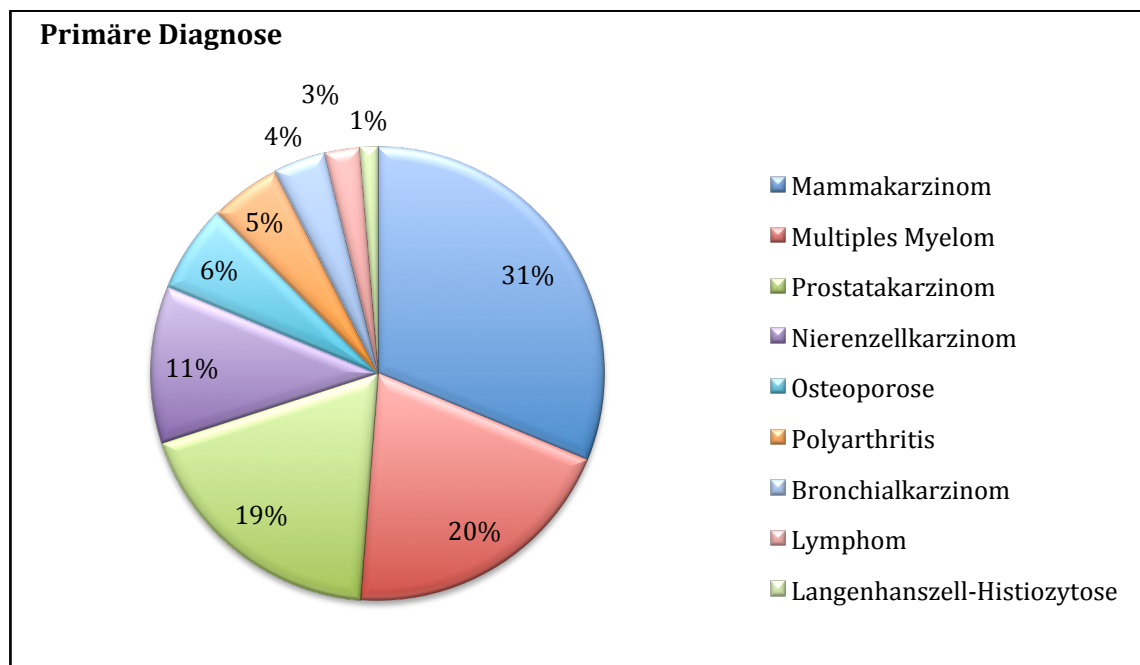


Abb. 16 Verteilung der zugrundeliegenden Grunderkrankungen

Grunderkrankungen der 80 Patienten: Mammakarzinom n=25, Multiples Myelom n=16, Prostatakarzinom n=15, Nierenzellkarzinom n=9, Osteoporose n=5, chronische Polyarthritits n=4, Bronchialkarzinom n=3, Lymphom n=2, Langerhanszell-Histiozytose n=1.

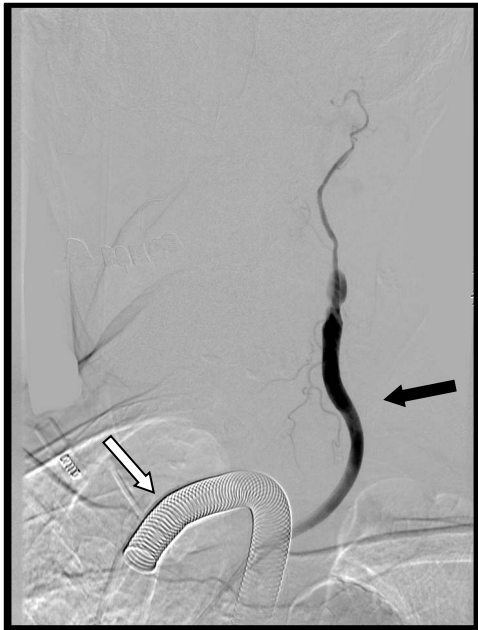


Abb. 17 Komplikationsmanagement bei Multiplem Myelom zervikal

Interventionsradiologischer Verschluss der A. carotis interna (Coiling) bei fortgeschrittenem Tumorleiden aufgrund akuter Tumorarrosionsblutung bei Plasmozytomrezidiv panpharyngeal mit Ummauerung der Halsgefäßscheide. Gefäßdarstellung während der Intervention (schwarzer Pfeil), Trachealkanüle – weißer Pfeil.

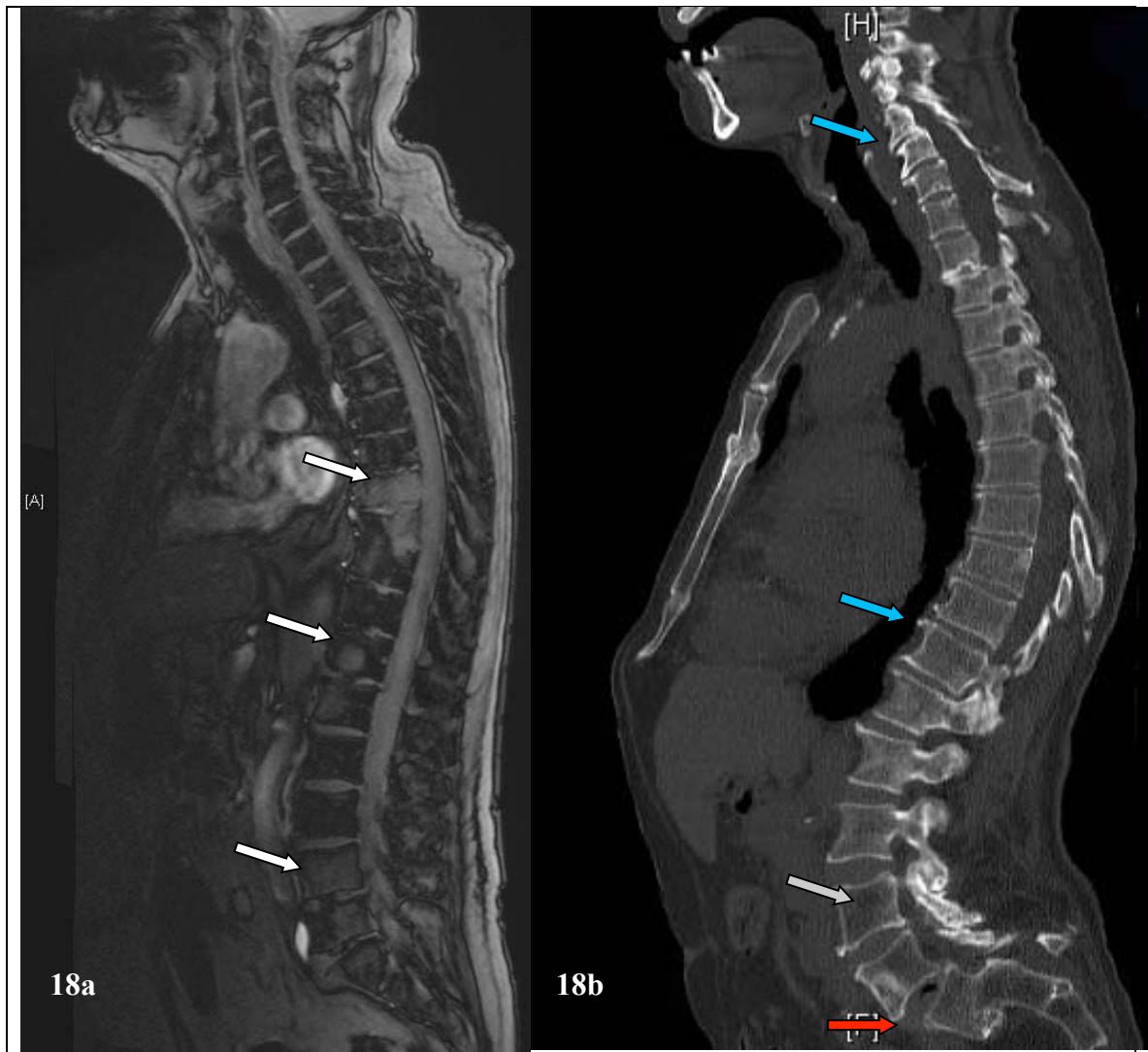


Abb. 18 Radiologische Veränderungen der Wirbelsäule bei Multiplem Myelom

(18a) Sagittale MRT-Schnittbilder der Wirbelsäule – hyperintense Myelomherde in zahlreichen Wirbelkörpern (weißer Pfeil).

(18b) CT der Wirbelsäule (sagittale Rekonstruktion) – krankheitstypische Osteolysen (grauer Pfeil), degenerative Wirbelsäulenveränderungen (blauer Pfeil), Spondylolisthesis am lumbosakralen Übergang (roter Pfeil). Details zum kraniozervikalen Übergang s. Abb. 19.

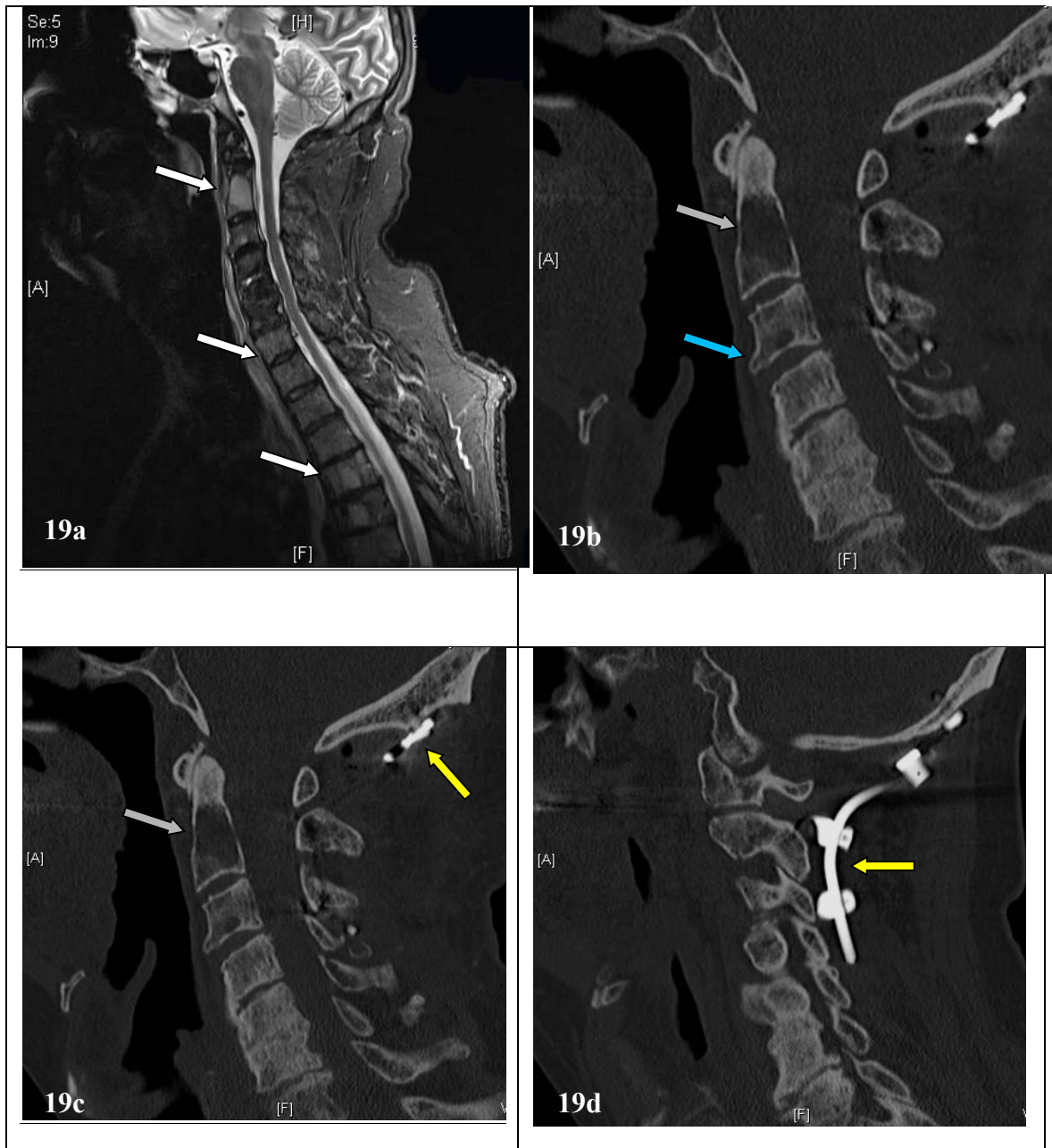


Abb. 19 Radiologische Veränderungen der Halswirbelsäule bei Multiplem Myelom

(19a) Sagittale MRT-Schnittbilder der HWS – hyperintense Myelomherde in zahlreichen Wirbelkörpern (weißer Pfeil).

(19b) CT der HWS (sagittale Rekonstruktion) – Osteolyse des Dens axis mit Frakturgefährdung (grauer Pfeil), Spondylophyt (blauer Pfeil).

(19c-19d) Sagittale Rekonstruktionen der postoperativen CT-Darstellung der oberen HWS nach kraniozervikaler Stabilisierung (gelber Pfeil – metall-dichte Verschattungen des Fixateur interne).

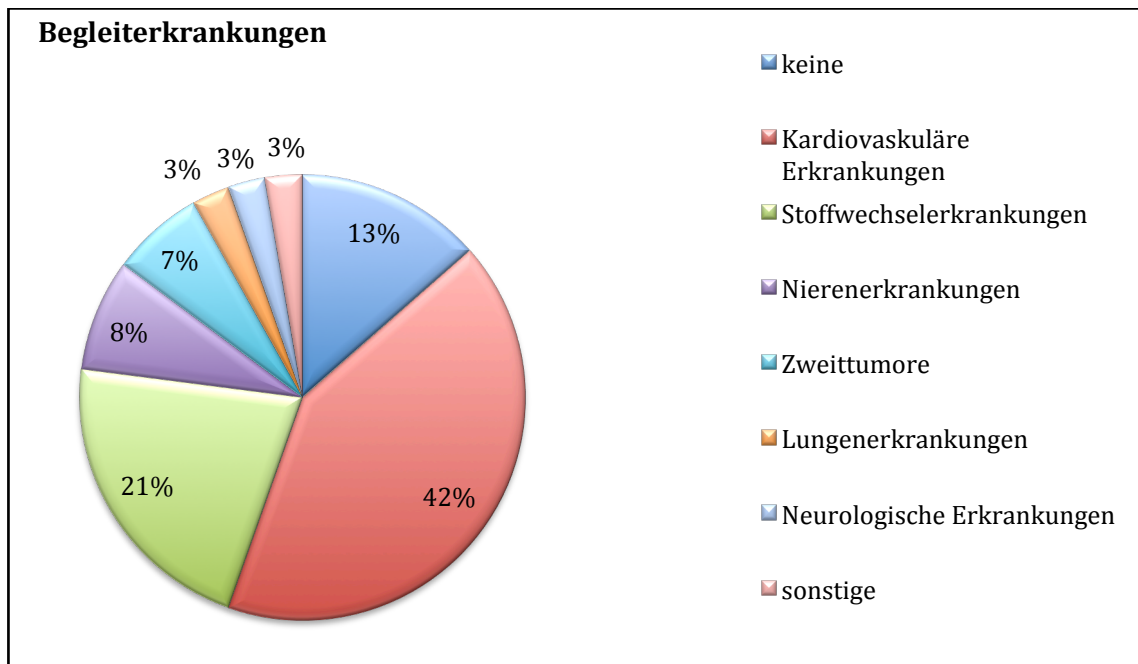


Abb. 20 Verteilung der Komorbiditäten bei Patienten mit einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose

Die meisten Patienten hatten eine bis sechs Nebendiagnosen. Hier Darstellung der prozentualen Verteilung nach den schwerwiegendsten systemischen Erkrankungen. Am häufigsten vertreten sind kardiovaskuläre, Stoffwechsel-, Nierenerkrankungen, Zweittumore (42%/21%/8%/7%), welche per se oder infolge medikamentöser Therapie (s. Tab. 9) osteologische Relevanz haben.

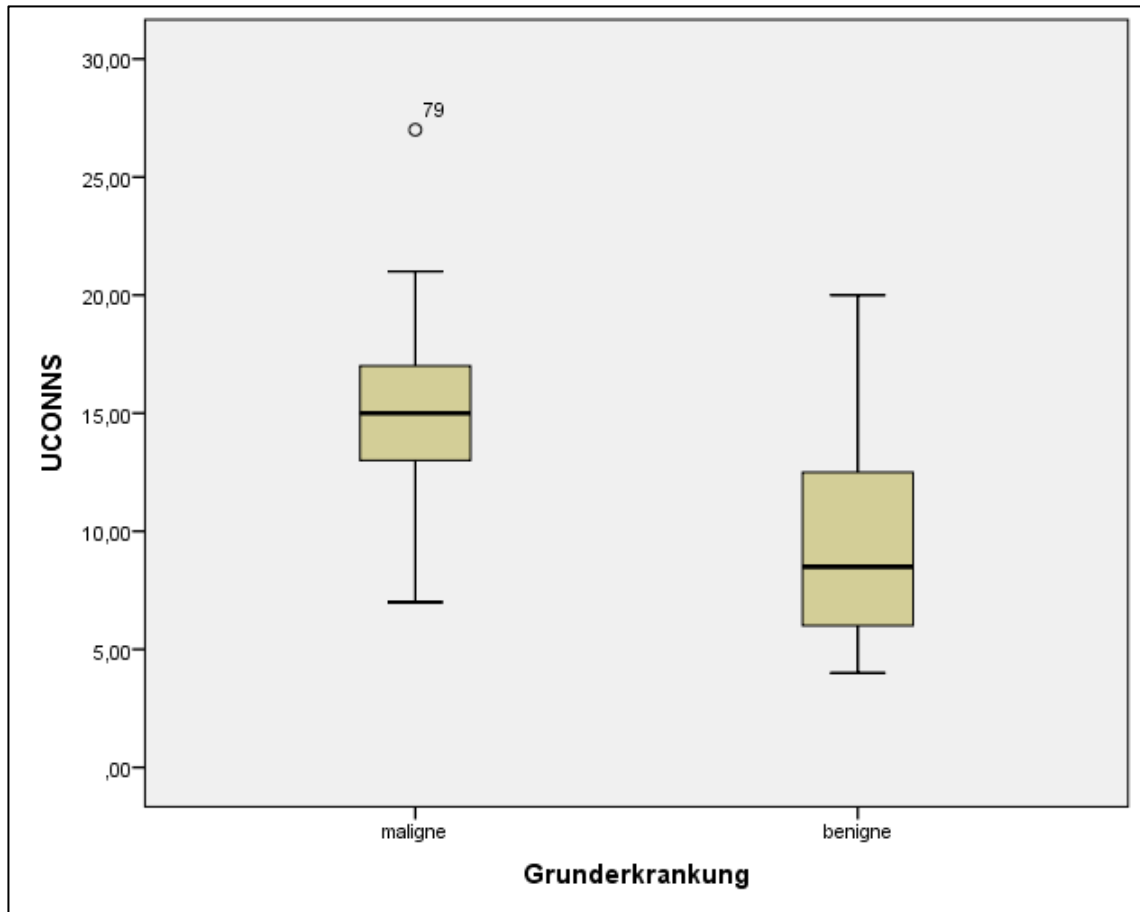


Abb. 21 Darstellung des UCONN-Scores nach der primären Diagnose

Der mittlere Wert des UCONN-Scores (University of Connecticut OsteoNecrosis Numerical Scale) war $14,2 \pm 3,8$ (moderates ONJ-Risiko).

Bei benigner Grunderkrankung (12,7% der 80 Patienten) war der Wert $9,9 \pm 5,7$ (Median 8,5; geringes ONJ-Risiko) und bei maligner Grunderkrankung (87,3%) $15,3 \pm 3,3$ (Median 15; hohes ONJ-Risiko; $p=0,001$ ANOVA).



Abb. 22 Klinischer und röntgenologischer Befund einer Unterkiefernekrose im Stadium I bei Prostatakarzinom

(22a) Freiliegende Osteonekrose ohne Entzündungszeichen im Unterkiefer links

(22b) Führendes röntgenologisches Zeichen diffuse milchglasartige Osteosklerose des Corpus mandibulae anterior und links, zudem besteht eine Osteolyse am Kieferkamm (weißer Pfeil).

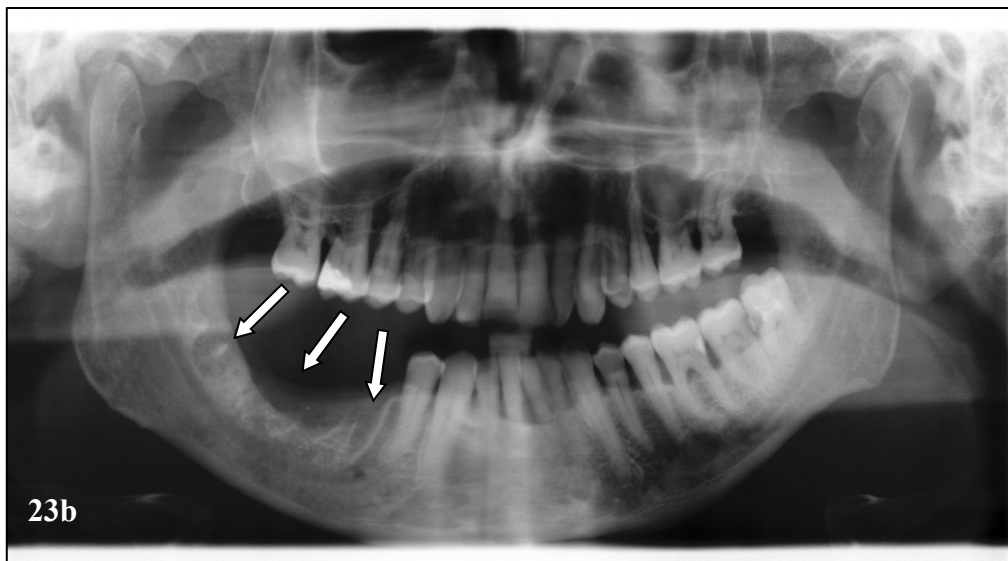


Abb. 23 Klinischer und röntgenologischer Befund der Unterkiefernekrose im Stadium II bei Nierenzellkarzinom

(23a) Avaskuläre Osteonekrose im Unterkiefer rechts, welche sich auf den Alveolarfortsatz beschränkt.

(23b) Demarkation eines kleinen Sequesters distal, persistierende Lamina dura mesial und Osteolyse krestal.

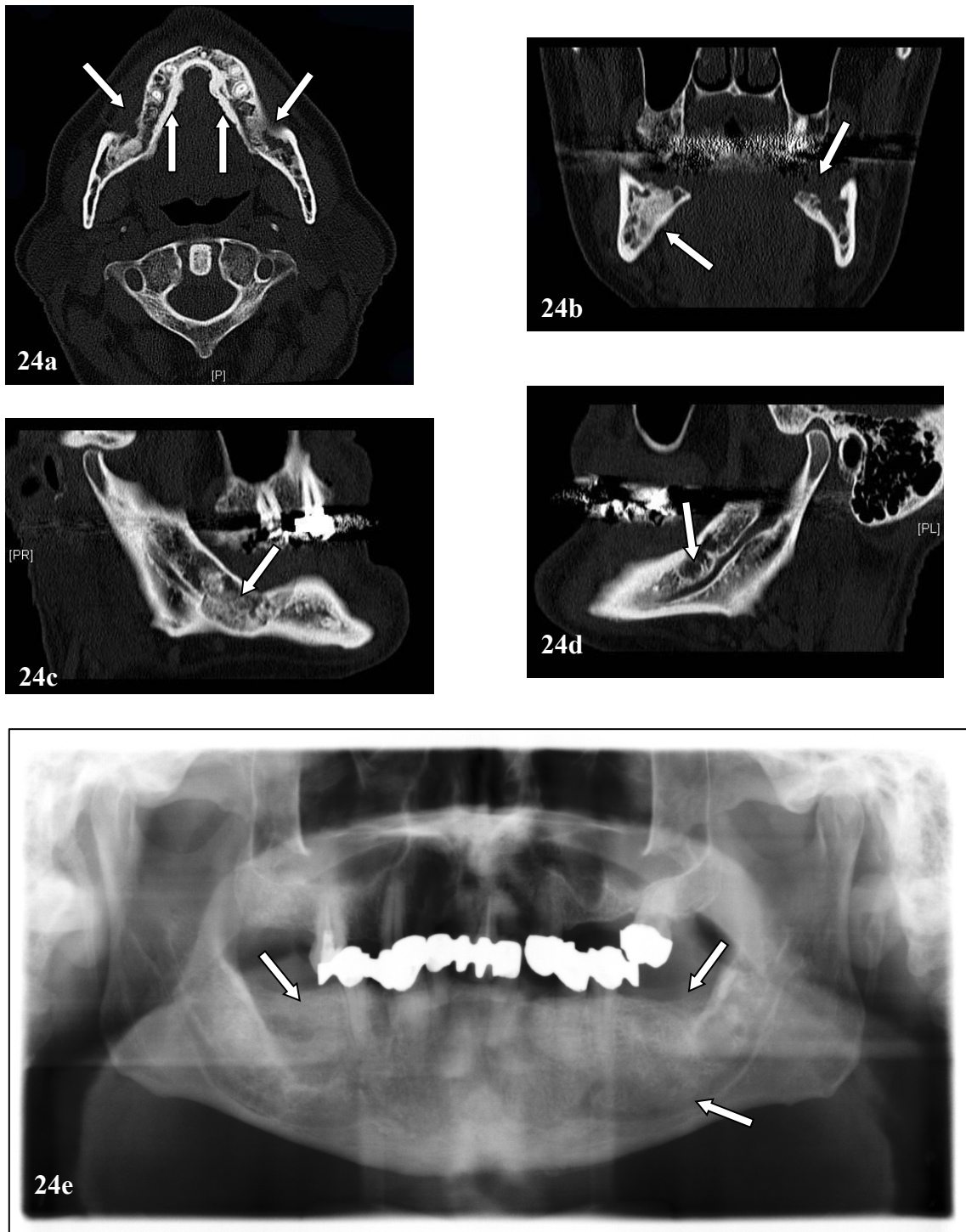


Abb. 24 Radiologische Befunde einer ausgedehnten Osteonekrose im Unterkiefer im Stadium III bei Prostatakarzinom

(24a) Axiale, (24b) koronare und (24c-24d) sagittale Schichten der CT-Aufnahme zeigen die ganze morphologische Bandbreite der ONJ im Unterkiefer bds.: Sklerosen (rechter Unterkiefer) und Osteolysen (linker Unterkiefer) des Corpus mandibulae, welche bis an den Canalis mandibulae heran reichen, Hyperostosen lingual.

(24e) In der Panoramaschichtaufnahme sind diese Befunde lediglich angedeutet, siehe auch prominenter Canalis mandibulae. Klinisch zeigte sich freiliegender Knochen lingual auf einer Fläche von ca. 4 x 1 cm rechts und 3,5 x 1 cm links.

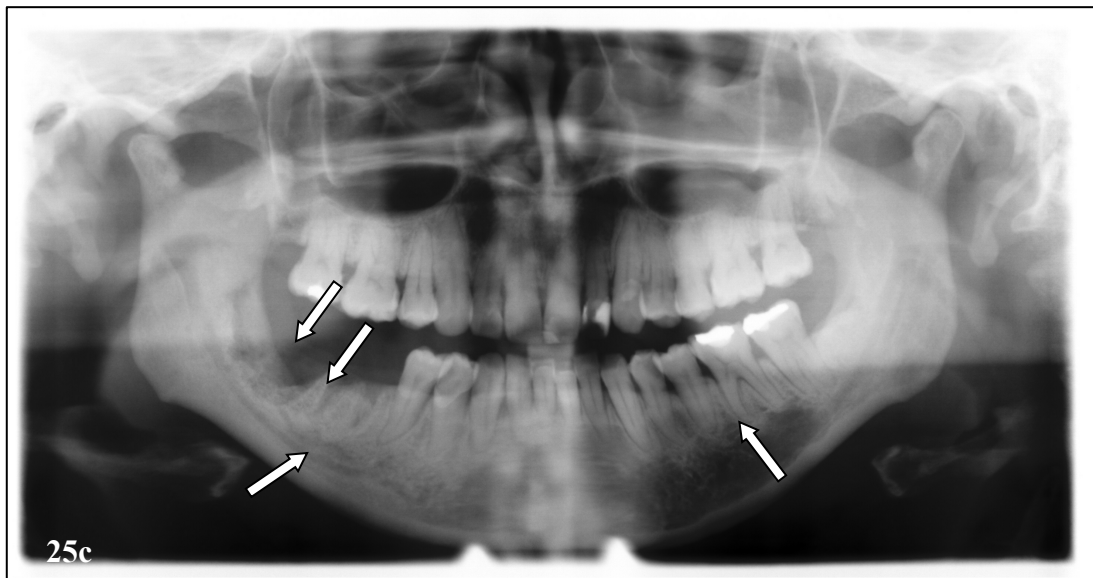
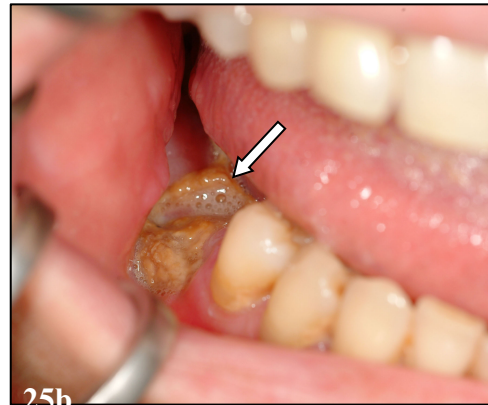
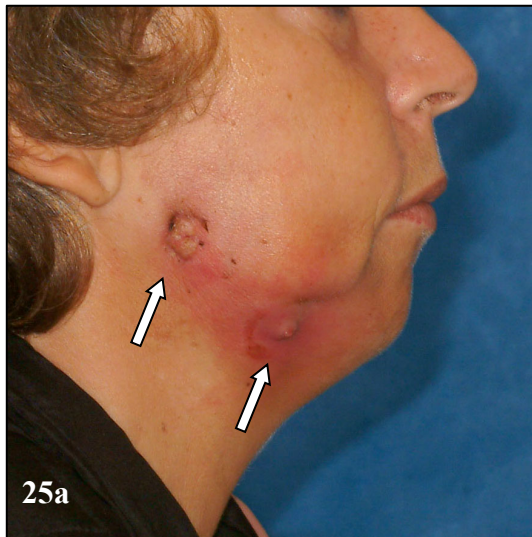


Abb. 25 Klinischer und röntgenologischer Befund einer Unterkiefernekrose im Stadium III bei Mammakarzinom

(25a) Äußerer Aspekt eines perimandibulären Abszesses mit submandibulären Fisteln rechts

(25b) Intraoraler Aspekt der ONJ in der Molarenregion, Kieferklemme. Lokaler Triggerfaktor - Zahnextraktion.

(25c) OPG-Aufnahme: Osteolyse und Osteosklerose, persistierende Alveolen rechts mit prominenten Canalis mandibulae und Laminae durae an *allen* Zähnen.

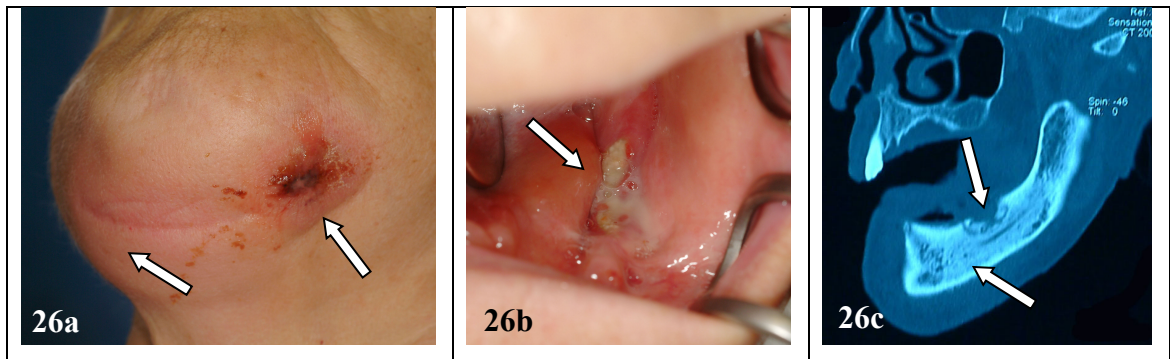


Abb. 26 Submandibulärer Abszess mit eitriger Exsudation bei Unterkiefernekrose im Stadium III

(26a) Typischer klinischer Befund einer ONJ im Stadium III zum Zeitpunkt der Erstkonsultation: submandibulär links bis submental derbe Schwellung mit allen Kardinalsymptomen einer akuten Entzündung, Pusentleerung aus einer Fistel.

(26b) Intraoral Pusentleerung und Granulationsgewebe, freiliegender Knochen in regio 034-035.

(26c) Im CT imponieren ein Sequester und eine diffuse Sklerose. Bei Vorliegen einer Demarkation alleine würde sich die chirurgische Therapie deutlich einfacher gestalten und der Heilungserfolg sicherer sein.



Abb. 27 Osteonekrose des teilbezahnten Oberkiefers im Stadium III bei Mammakarzinom

(27a) Alveolarkammdefekt im Oberkiefer rechts, Pusentleerung aus der Mund-Antrum-Fistel, fragile Schleimhautränder.

(27b) Status nach Resektion der infizierten Osteonekrose im subakuten Intervall und lokalplastischem Verschluss der oroantralen Verbindung (Rehrmann- und Palatinalappen).

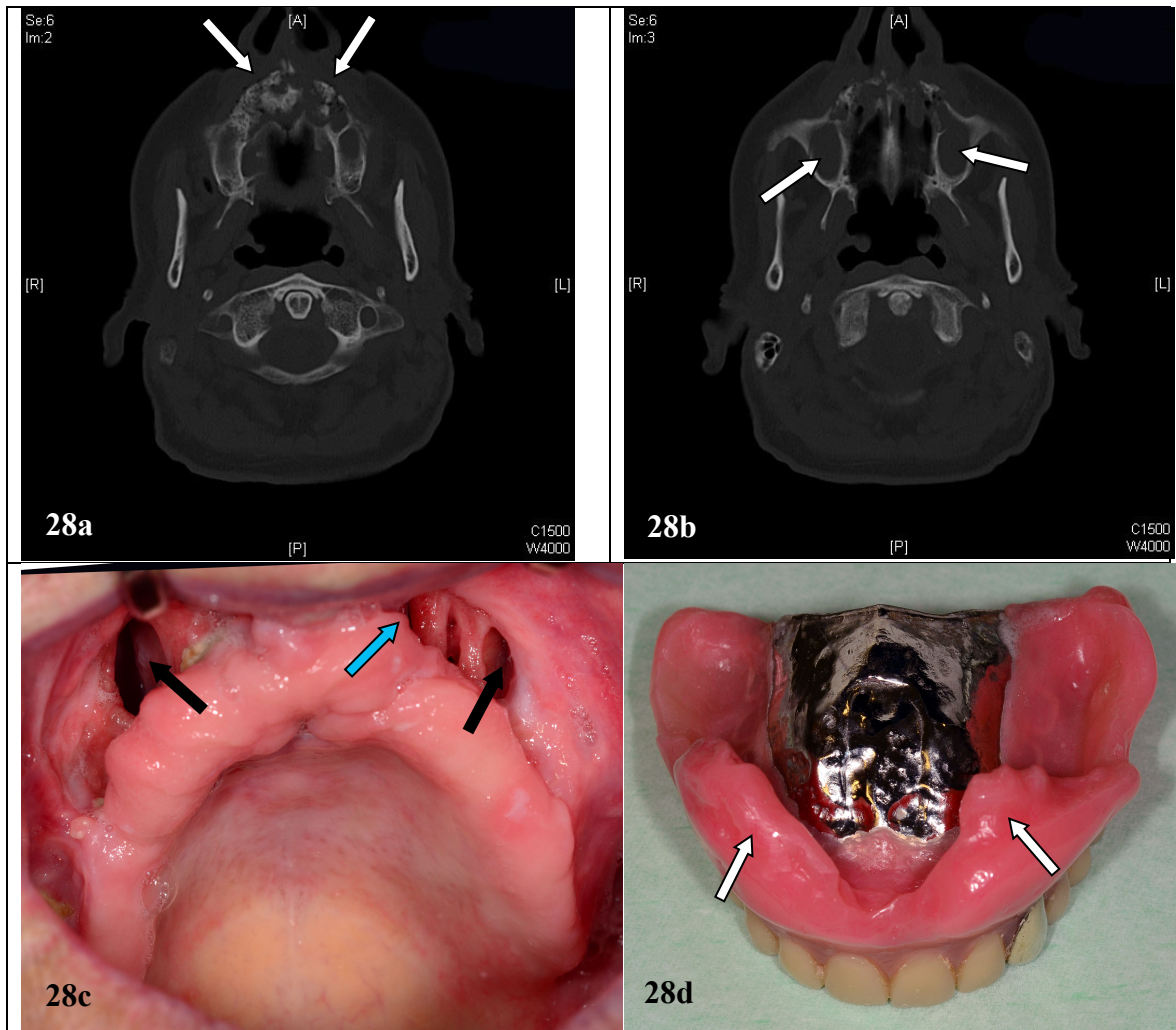


Abb. 28 Ausgeprägte Osteonekrose des zahnlosen Oberkiefers im Stadium III bei Nierenzellkazinom

(28a) Im präoperativen CT zeigen sich mehrere Sequester des Alveolarfortsatzes und der Spina nasalis anterior bei ausgedehnter Osteonekrose des Oberkiefers bds.

(28b) Vollständige Verschattung der Sinus maxillares als Ausdruck einer Sinusitis maxillaris bds.

(28c) Nach Entfernung der Sequester erscheinen die Mund- und Kieferhöhlenschleimhäute weitgehend entzündungsfrei. Es liegt eine breitflächige orontrale Verbindung bds. (schwarzer Pfeil) und punktuell eine oronasale Verbindung links (blauer Pfeil) vor.

(28d) Gutes funktionelles Ergebnis dank Obturatorprothese (Metallverstärkung am Gaumen).

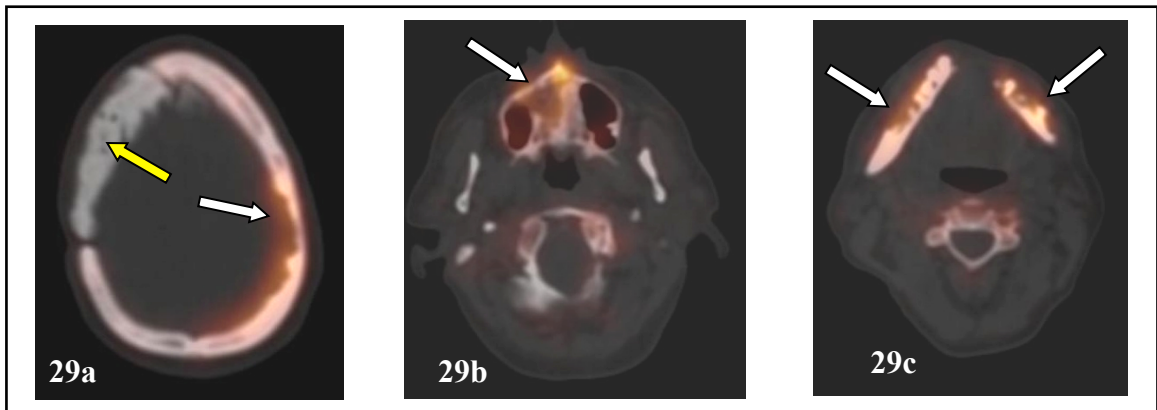


Abb. 29 Erhöhte Stoffwechselaktivität im Neuro- und Viszerokranium bei Langerhanszell-Histiozytose

Tomographische Szintigramme (SPECT inkl. Low dose CT) mit Nachweis erhöhter Osteoblastenaktivität im Bereich der Schädelkalotte parietal bis temporal links, des Ober- und Unterkiefers (39-jähriger Patient).

(29a) Schädelkalotte – links Manifestation der Langerhanszell-Histiozytose (weißer Pfeil), rechts Status nach Palakoplastik (alloplastischer Ersatz, gelber Pfeil).

(29b) Oberkiefer – rechts Steigerung der Osteoblastenaktivität bei Osteonekrose im Stadium III (mehrere Mund-Antrum-Fisteln)

(29c) Unterkiefer – Osteonekrose im Stadium I bds. 3 Jahre nach kastenförmigen Alveolarfortsatzresektionen. Histologisch Nachweis von CD1a-positiven Zellen als Hinweis auf das Fortbestehen der Grunderkrankung, jedoch kein Nachweis Histiozytose-typischer Läsionen im Sinne eines eosinophilen Granuloms (s. Abb. 30).

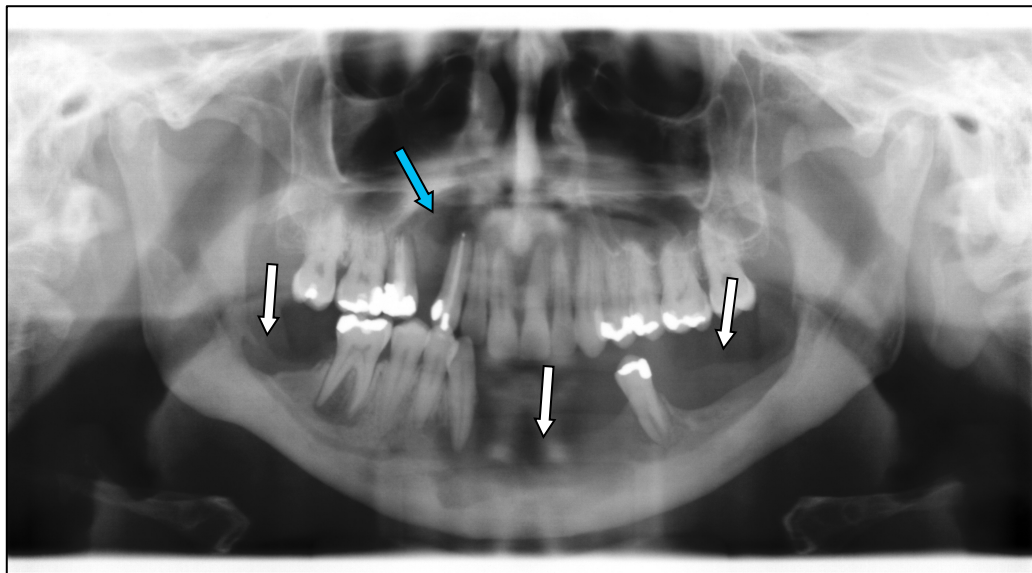


Abb. 30 Osteonekrose im Ober- und Unterkiefer bei Langerhanszell-Histiozytose

Ausgedehnte Defekte im Unterkiefer nach Alveolarfortsatzresektion bds. (weißer Pfeil) mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität. Weitere ONJ-Manifestation im Oberkiefer rechts (lokaler Triggerfaktor – apikale Parodontitis, blauer Pfeil) führte auch zum Zahnverlust im 1. Quadranten mit oroantraler Fistelung.

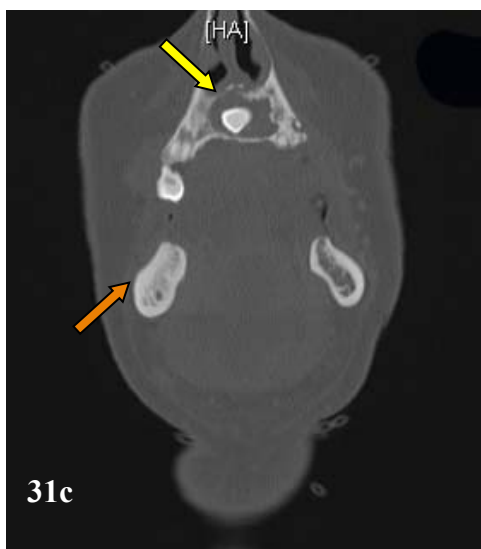
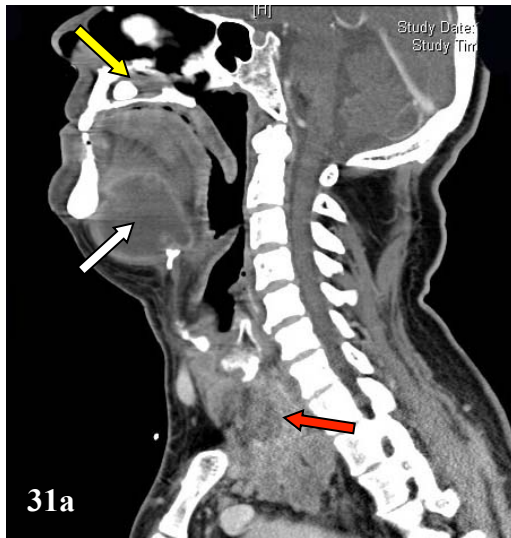


Abb. 31 Infizierte Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose mit Dyspnoe

(31a-31b) Kopf-Hals-CT mit Kontrastmittel (Weichteilfenster) zum Zeitpunkt der Erstkonsultation (Intensivstation) – ausgedehnte hypodense Struktur im Mundboden mit randständigem Kontrastmittel-Enhancement (Mundbodenabszess mit Dyspnoe, weißer Pfeil). Nebenbefund Osteolyse im Oberkiefer (follikuläre Zyste gelber Pfeil), vergrößerte, von mehreren Knoten durchsetzte Schilddrüse (histologisch gesicherte Metastase des bekannten Nierenzellkarzinoms, roter Pfeil).

(31c) Kopf-Hals-CT (Knochenfenster) – Sklerose des Unterkieferkörpers rechts als Ausdruck der ONJ (orangener Pfeil), follikuläre Zyste im Oberkiefer median ausgehend von einem retinierten und verlagerten Zahn 23 (gelber Pfeil).

(31d) Osteolyse des HWK5 als Zeichen ossärer Metastasierung (grüner Pfeil).

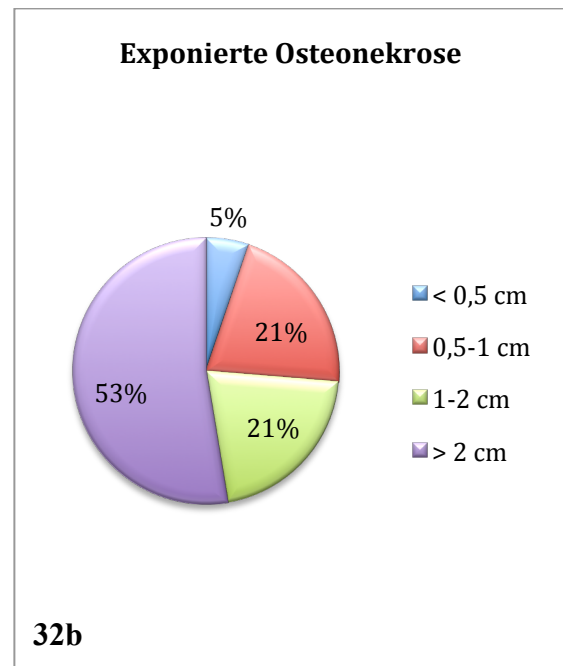
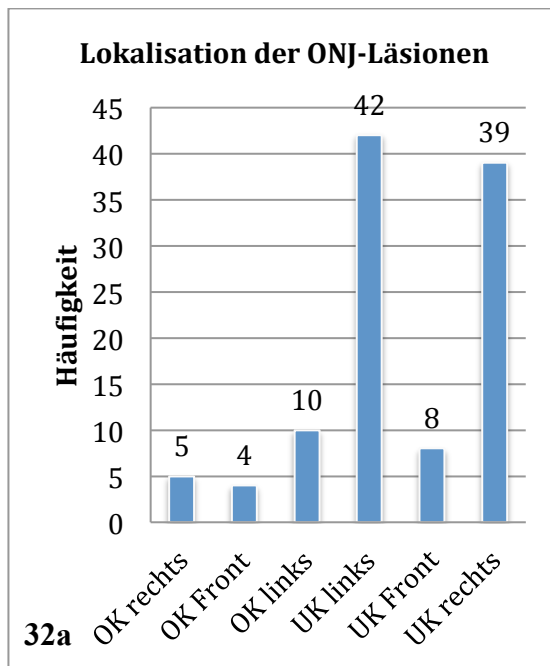


Abb. 32 Lokalisationen und Größe der ONJ-Läsionen bei n=80 Patienten

(32a) Häufigkeitsverteilung der Läsionen im Verhältnis Oberkiefer/Unterkiefer=1/5 [73% nur im Unterkiefer (UK), 15% nur im Oberkiefer (OK), 12% im Ober- und Unterkiefer].

(32b) Größe des exponierten nekrotischen Knochens im größten Durchmesser bezogen auf alle n=80 Patienten.

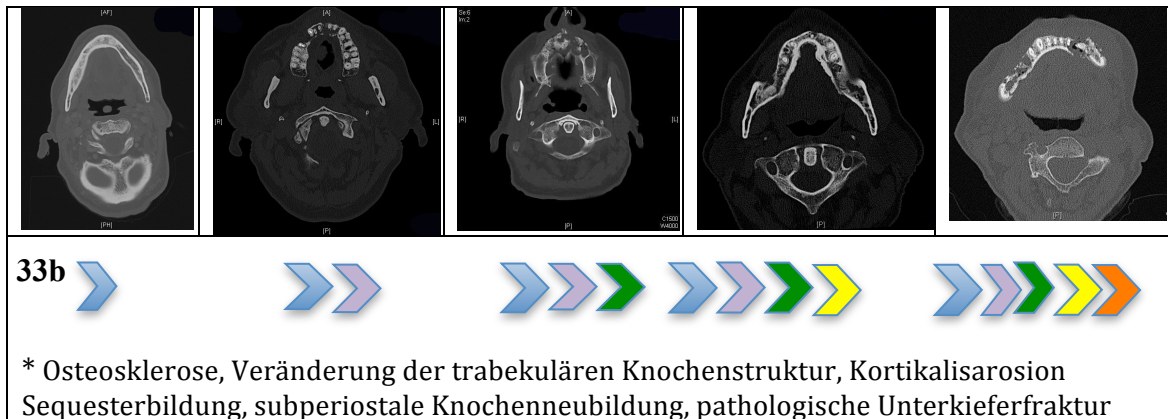
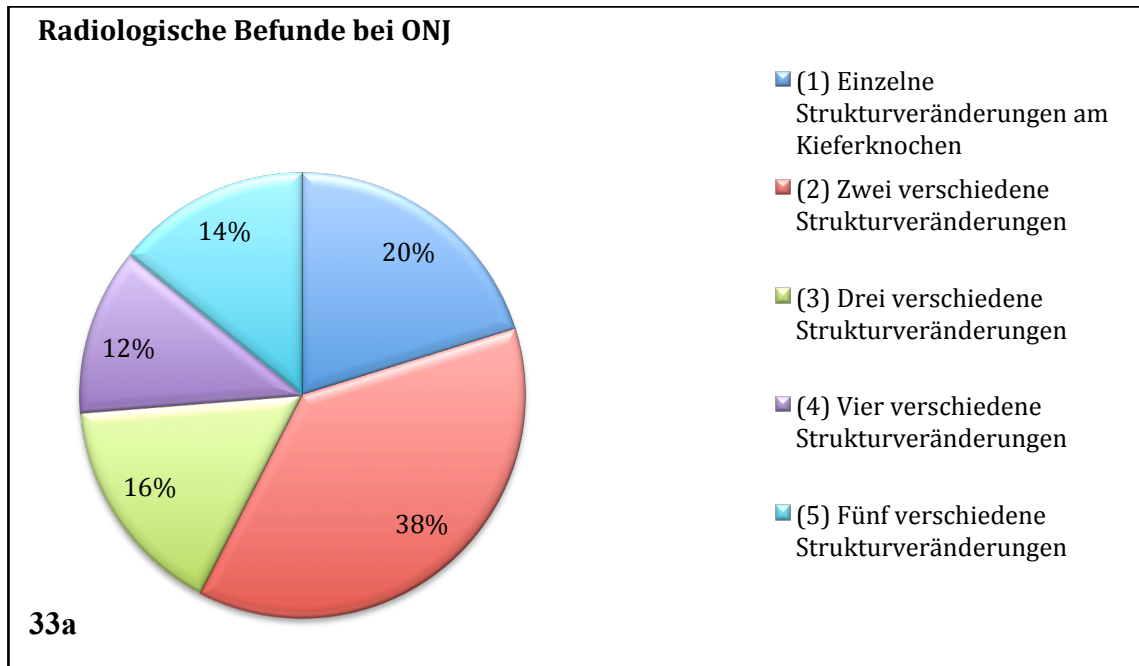


Abb. 33 Radiologische Zeichen der betroffenen Kiefersegmente bei n=80 Patienten

(33a) Einzelne Strukturveränderungen (*) waren bei 20% der Patienten zu finden – z. B. im ersten CT-Bild Osteosklerose (33b). Mit zunehmendem Erkrankungsstadium dominieren mehrere – zwei bis fünf unterschiedliche – o. g. Befunde pro Patient (33b; zweites bis fünftes CT-Bild von links).

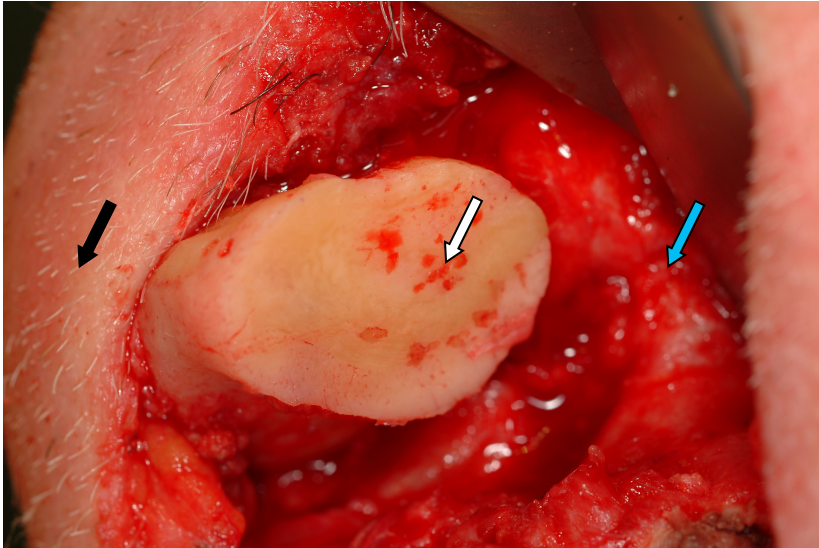


Abb. 34 Intraoperativer Aspekt der Osteosklerose nach Kontinuitätsresektion des Unterkiefers anterior aufgrund einer ONJ im Stadium III

Direkte Sicht auf den sklerotischen Resektionsstumpf eines zahnlosen Unterkiefers anterior mit Blutungspunkten (weißer Pfeil) als intraoperative Kontrolle der Knochenvitalität (genauer - Vaskularisation). Schwarzer Pfeil - Haut, blauer Pfeil - Schleimhaut.

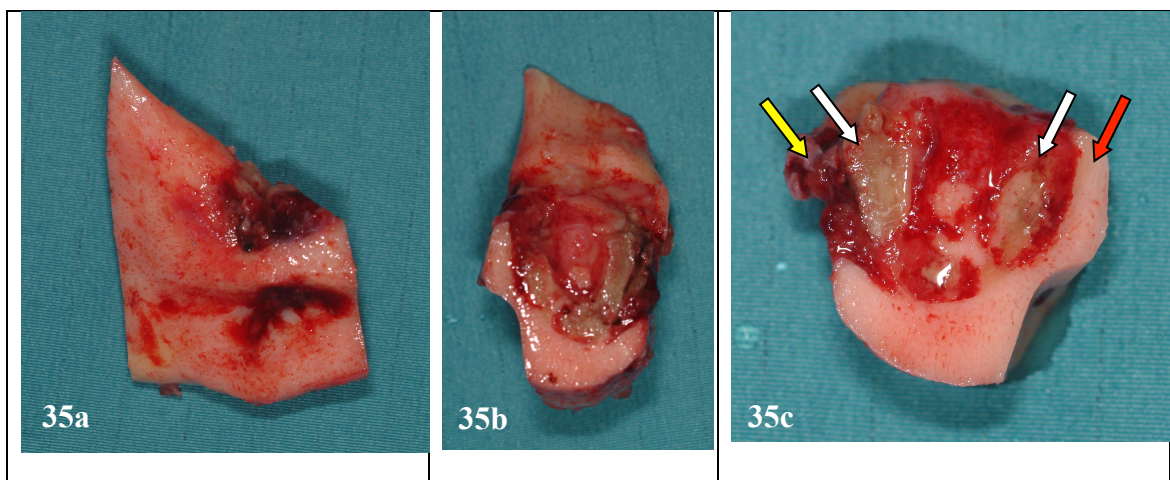
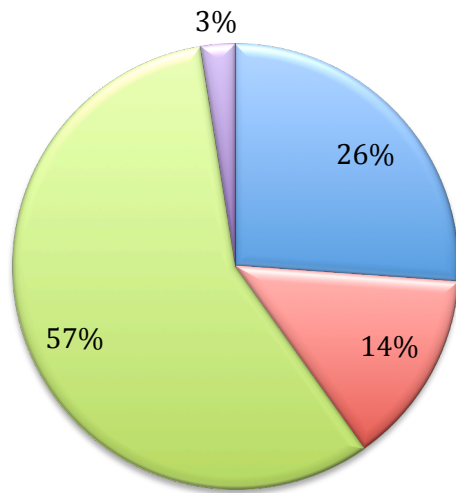


Abb. 35 Makroskopischer Aspekt der Osteonekrose nach Kontinuitätsresektion des Unterkiefers posterior aufgrund einer ONJ im Stadium III

(35a-35b) ONJ im Stadium III, seitliche Ansicht von medial und im Querschnitt.
 (35c) Detail-Aufnahme des Querschnitts. Nekrotische Knochenanteile (weißer Pfeil) imponieren bräunlich-gräulich und sind von Granulationsgewebe (gelber Pfeil) umgeben. Partiiell fließender Übergang der Osteonekrose zum vitalen weißlichen Knochen (roter Pfeil). Letzterer bildet hier nach basal ein schalenförmiges Gerüst.

Histologische Befunde bei ONJ



- (1) Osteonekrose
- (2) Osteonekrose, entzündl. Infiltrat
- (3) Osteonekrose, entzündl. Infiltrat, bakterielle Besiedlung
- (4) Osteonekrose etc., Hinweise auf Malignität

36a

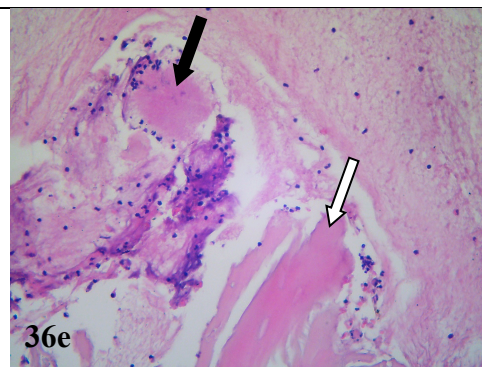
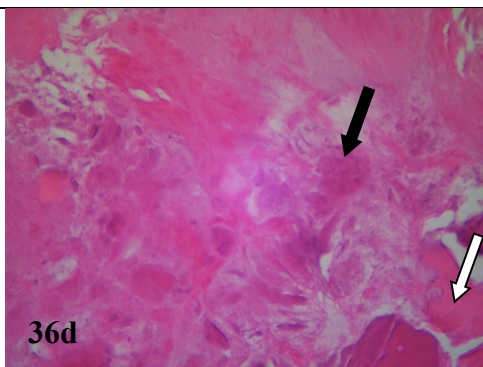
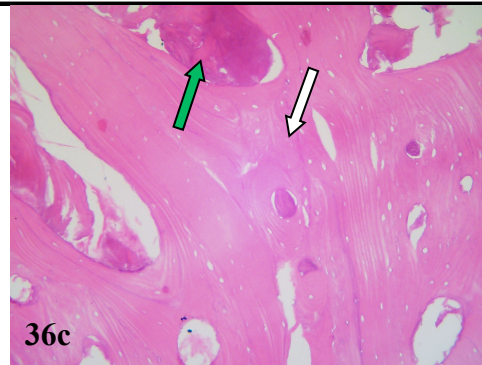
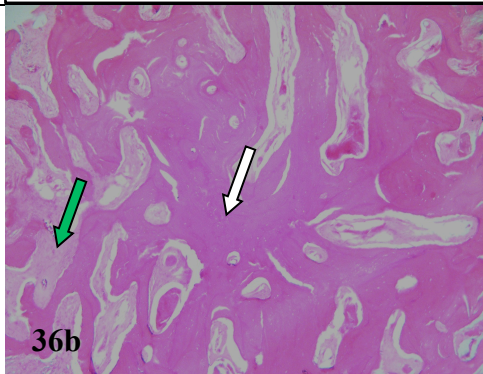


Abb. 36 Zusammenfassung histopathologischer Veränderungen des resezierten Kieferknochens

(36a) Prozentualer Anteil verschiedener histopathologischer Befunde. In zwei Fällen fanden sich im resezierten nekrotischen Knochen Hinweise auf die Grunderkrankung (Metastase des Mammakarzinoms und Myelom-typische Befunde).

(36b) Knöcherne Nekrosen mit leeren 113 Knochenzellhöhlen (weißer Pfeil),

azelluläres nekrotisches Material innerhalb der Markräume (grüner Pfeil). Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach EDTA-Entkalkung, Originalvergrößerung 40-fach.

(36c) dito (Originalvergrößerung 100-fach)

(36d) Knöcherne Nekrosen mit leeren Knochenzellhöhlen, azelluläres nekrotisches Material innerhalb der Markräume und Aktinomycesdrusen (schwarzer Pfeil). Originalvergrößerung 200-fach.

(36e) In mehr als 50% der knöchernen Präparate fanden sich in unterschiedlicher Ausprägung: Nekrotische Knochenfragmente mit leeren Knochenzellhöhlen, Markraumfibrose, granulozytär durchsetztes nekrotisches Material mit einliegenden Aktinomycesdrusen (Originalvergrößerung 200-fach; *Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*).

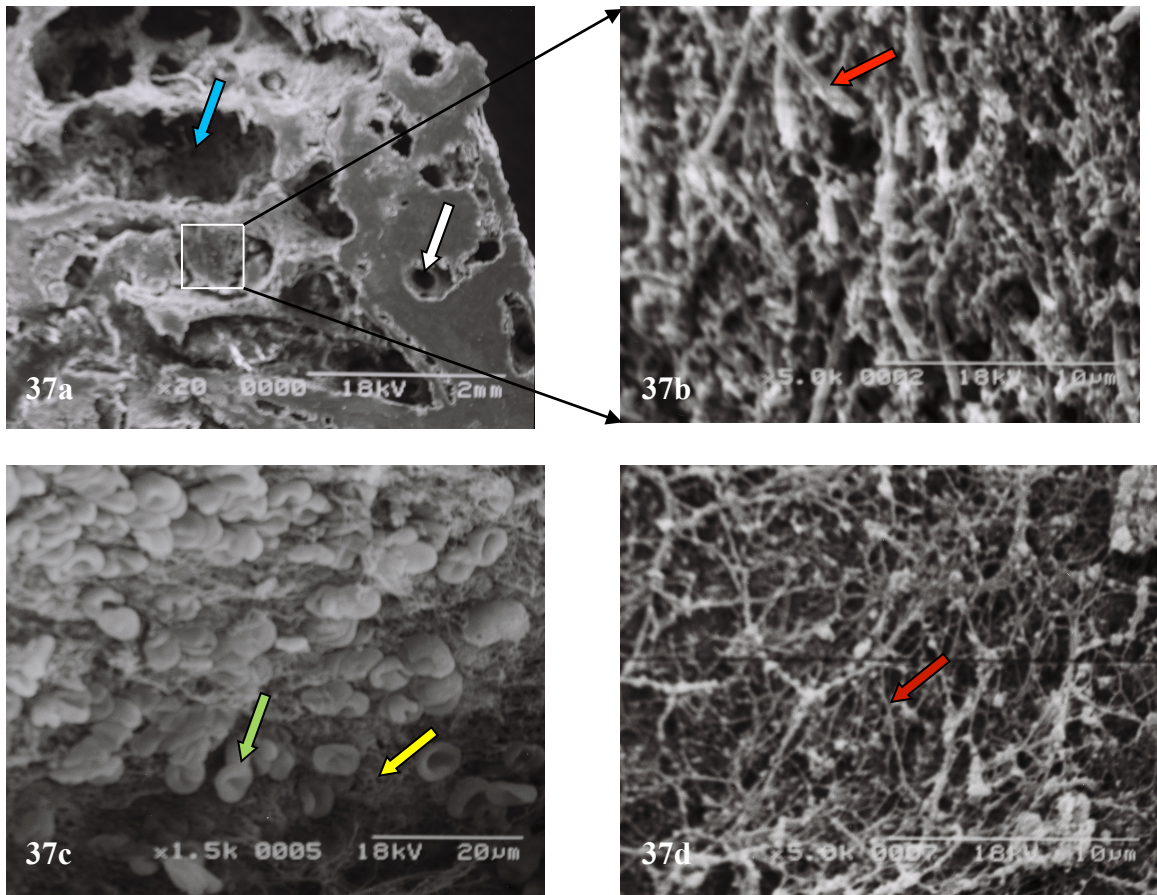


Abb. 37 Rasterelektronenmikroskopie bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose

(37a) Knochentrabekel mit Osteonekrose (leere Osteonenzentren – weißer Pfeil und partiell leere Markräume – blauer Pfeil), intertrabekulär nekrotisches Material (Rechteck). Originalvergrößerung 20-fach.

(37b) Bakterieller Biofilm mit überwiegend stäbchenförmigen Morphotypen (roter Pfeil, Durchmesser ca. 2 μm). Originalvergrößerung 5000-fach.

(37c) Blutkoagulum an der Osteotomiestelle – aggregierte Erythrozyten (typische bikonkave Form, grüner Pfeil, Durchmesser 7,5 μm , am Rand 2,5 μm) und Fibrinnetz (gelber Pfeil). Originalvergrößerung 1500-fach.

(37d) Feines Kollagennetz des vitalen Unterkieferknochens. Originalvergrößerung 5000-fach.

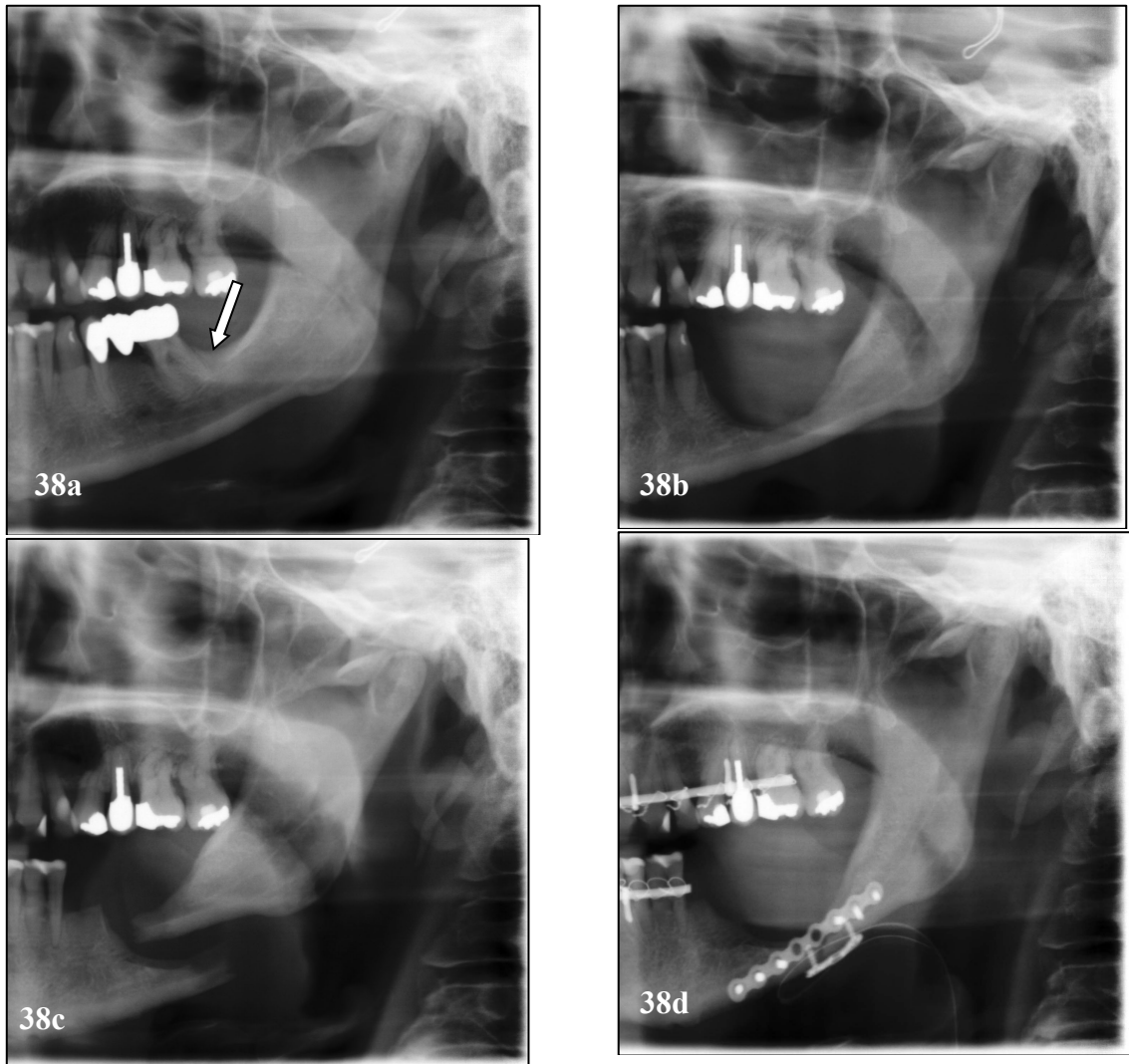


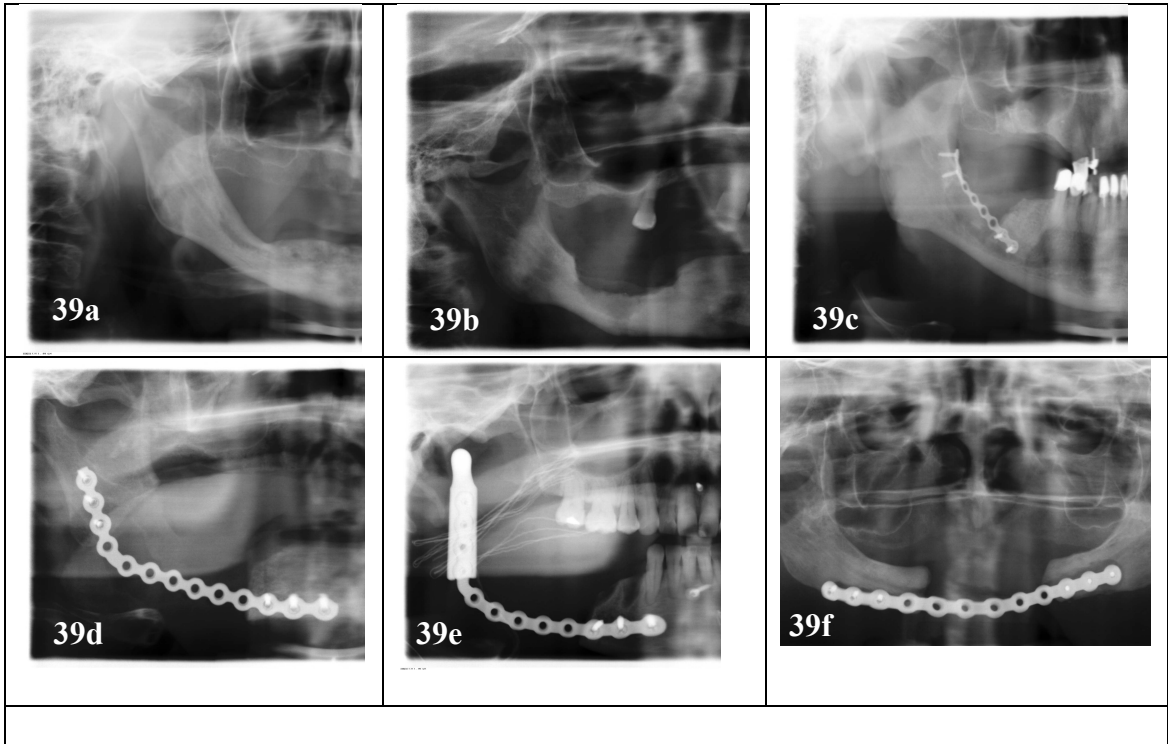
Abb. 38 Progress der Osteonekrose mit Stabilitätsgefährdung des Unterkiefers

(38a) Ausgangsbefund bei Osteonekrose im Unterkiefer links (Molarenregion, weißer Pfeil) vor kastenförmiger Resektion.

(38b) Postoperative Aufnahme nach kastenförmiger Resektion und Extraktion der Brückenpfeiler.

(38c) Fragmentdislokation bei Spontanfraktur des Unterkiefers links mehrere Monate später.

(38d) Metaldichte Verschattungen durch eingebrachtes Osteosynthesematerial, Schienen und Redondrainage submandibulär.



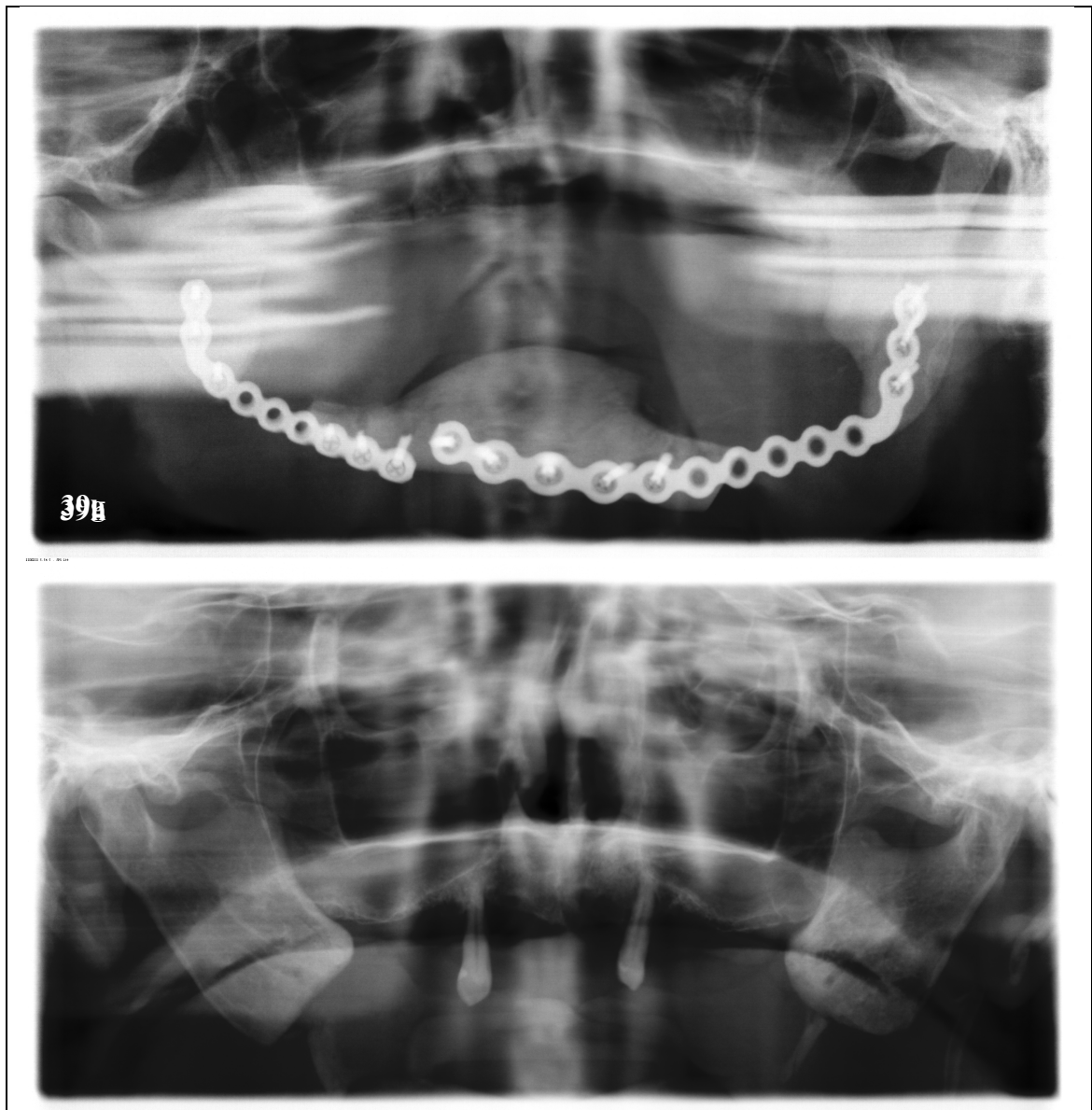


Abb. 39 Resektionsdefekte des Unterkiefers im OPG nach marginaler, segmentaler oder Kontinuitätsresektion

(39a) Muldenförmige (marginale) Nekrotomie

(39b) Kastenförmige (segmentale) Resektion

(39c) Kastenförmige Resektion mit Zuggurtungsosteosynthese (vgl. Abb. 38)

(39d-39h) Kontinuitätsresektionen mit alloplastischer Rekonstruktion:

- (39d) L-Defekt, (39e) H-Defekt, (39f) C-Defekt,
- (39g) LL-Defekt (zweizeitige Resektion),
- (39h) LCL-Defekt des Unterkiefers (Rekonstruktionsplatte sekundär entfernt).

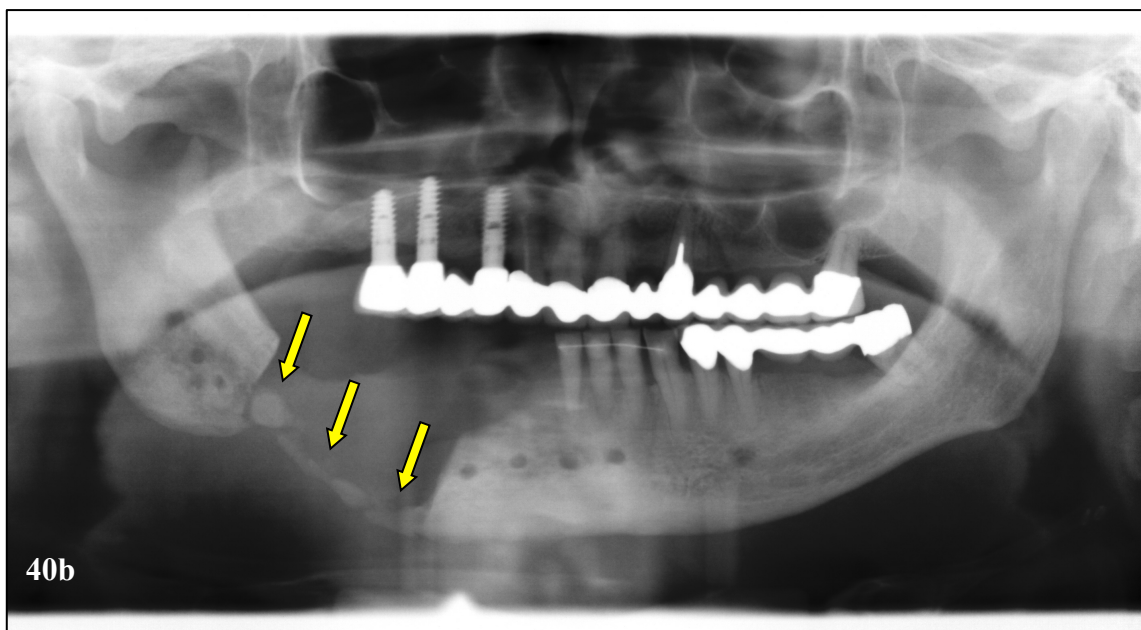
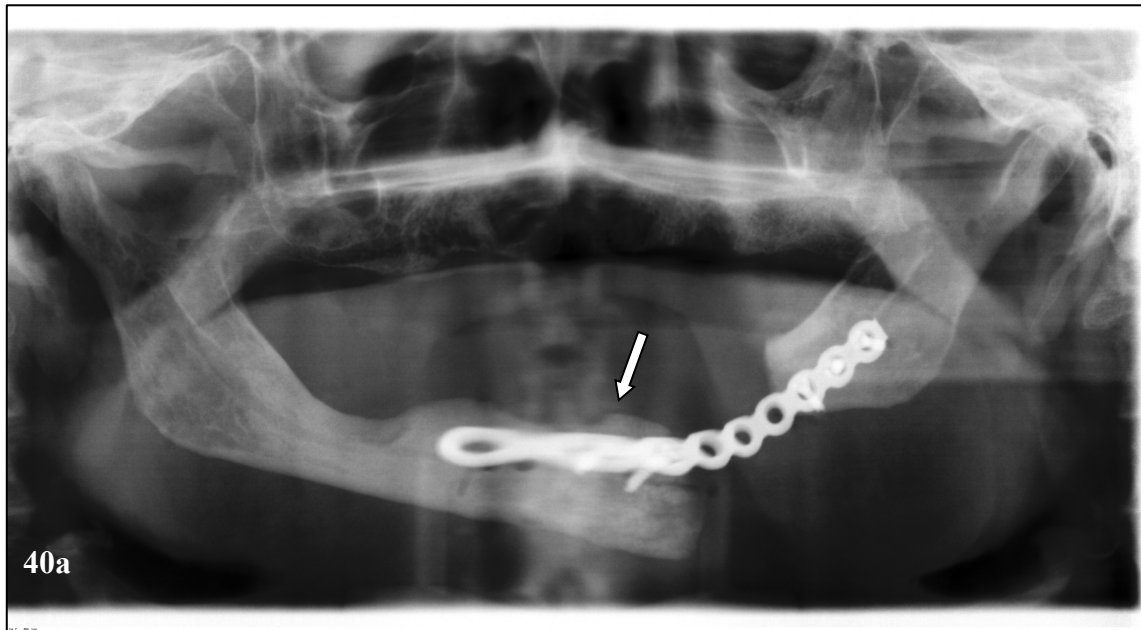


Abb. 40 Lockerung und Dislokation einer Rekonstruktionsplatte im OPG

(40a) Lockerung und Dislokation einer Rekonstruktionsplatte (weißer Pfeil) im Unterkiefer links ein Jahr postoperativ.

(40b) Situation nach Entfernung einer ähnlichen Rekonstruktionsplatte aufgrund entzündlicher Komplikationen und Exposition nach intraoral. Der Patient trägt regelmäßig eine Funktions-Kieferorthopädische Apparatur (FKO-Gerät). Subperiostale Knochenneubildung nach Kontinuitätsresektion rechts (gelber Pfeil). Ursächlich lag eine Periimplantitis zugrunde (älteres Blattimplantat).

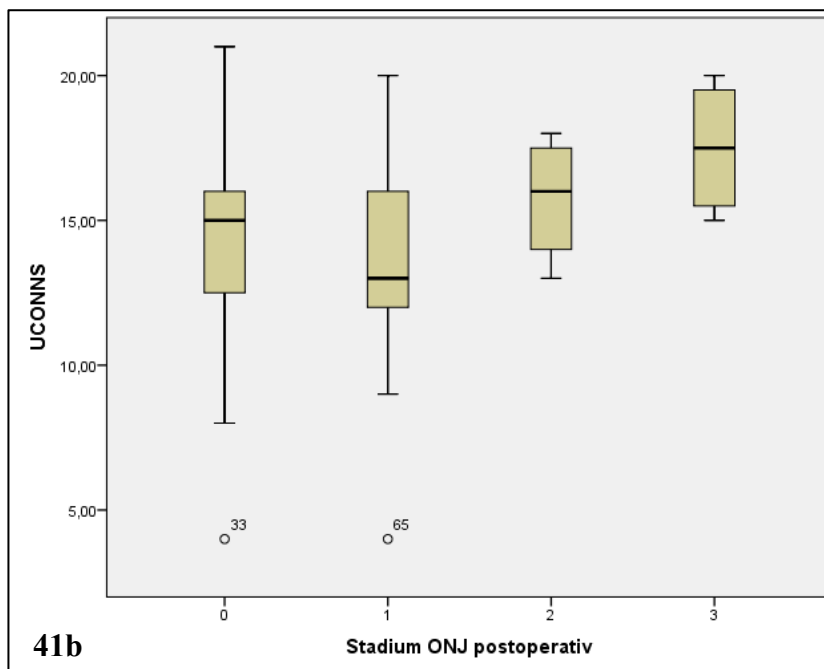
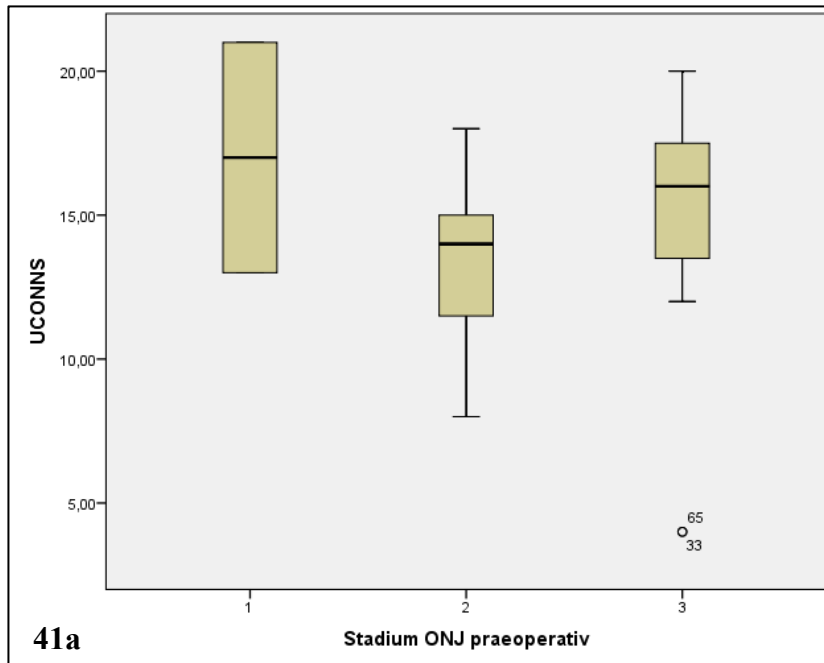


Abb. 41 Hoher UCONN-Score und prä-/postoperative Osteonekrosestadien

(41a) UCONN-Score und präoperatives ONJ-Stadium (I-III) ohne statistisch signifikanten Zusammenhang (ANOVA; $p=0,459$).

(41b) UCONN-Score und postoperatives ONJ-Stadium. Mit Verweis auf Tab. 2 erscheint ein UCONN-Score > 15 im Hinblick auf ein stabiles längerfristiges Behandlungsergebnis ungünstig zu sein, hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang (ANOVA; $p=0,239$; s. Abb. 42).

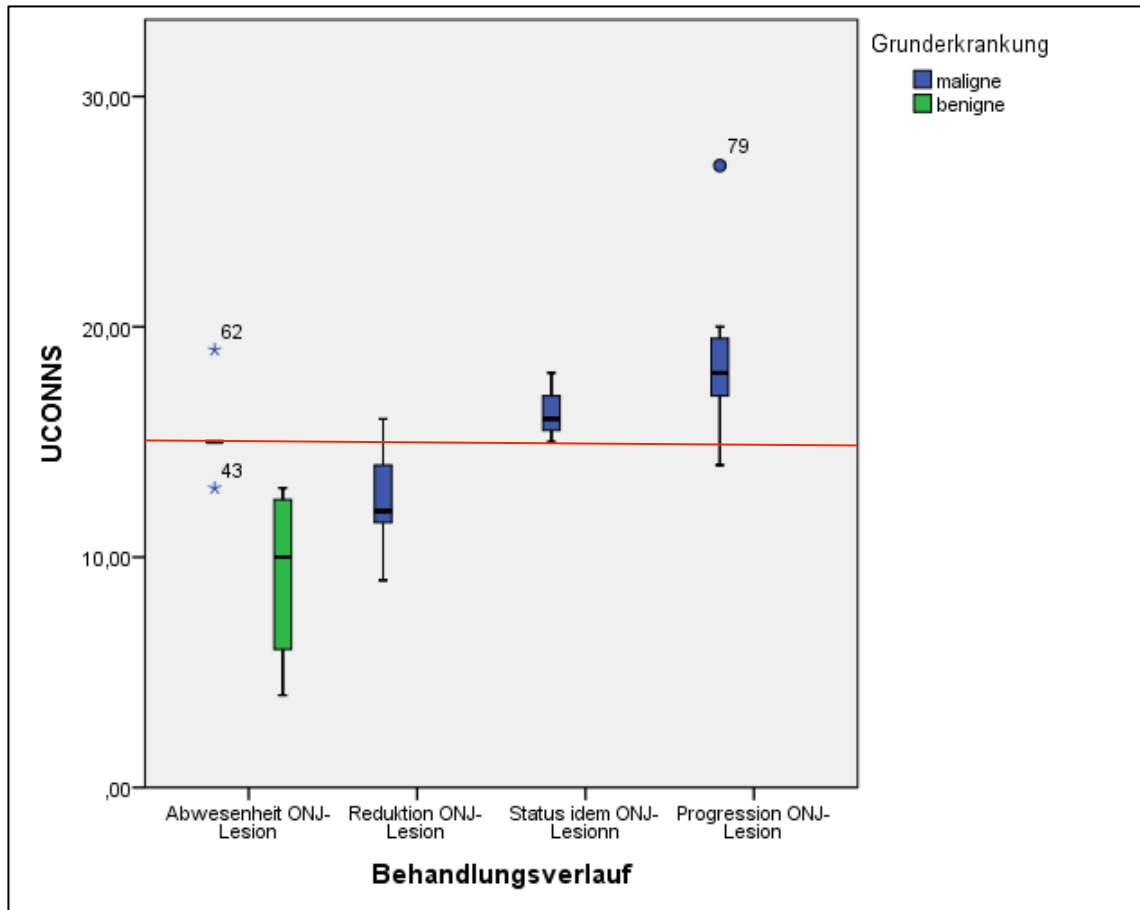


Abb. 42 Hoher UCONN-Score und Therapieerfolg bei Osteonekrosepatienten

Behandlungserfolg	UCONN-Score (Mittelwert \pm Standardabw.; Median)
Abwesenheit ONJ-Läsion:	12,6 \pm 4,4; Median 13
Reduktion ONJ-Läsion:	12,6 \pm 2,3; Median 12
Status idem ONJ-Läsion:	16,3 \pm 1,5; Median 16
Progression ONJ-Läsion:	18,9 \pm 4,1; Median 18.

Ab einem Grenz- oder Toleranzwert des UCONN-Score ≥ 15 (cut off, rote Linie) ergibt sich ein 5-fach höheres Risiko für einen Behandlungsmisserfolg (Odds Ratio=5,2; ANOVA; $p=0,031$). Sensitivität dieses Tests 0,82; Spezifität 0,53; positiver prädiktiver Wert 0,44, negativer prädiktiver Wert 0,46.

Höhere Erfolgswahrscheinlichkeit bei weniger invasiven operativen Maßnahmen, Resektionen im früheren ONJ-Stadium/Kontinuitäts-erhaltende Resektionen des Unterkiefers vs. Kontinuitätsresektionen ($r=0,798$; $p<0,001$; Pearson; vgl. Abb. 43 und Tab. 8).

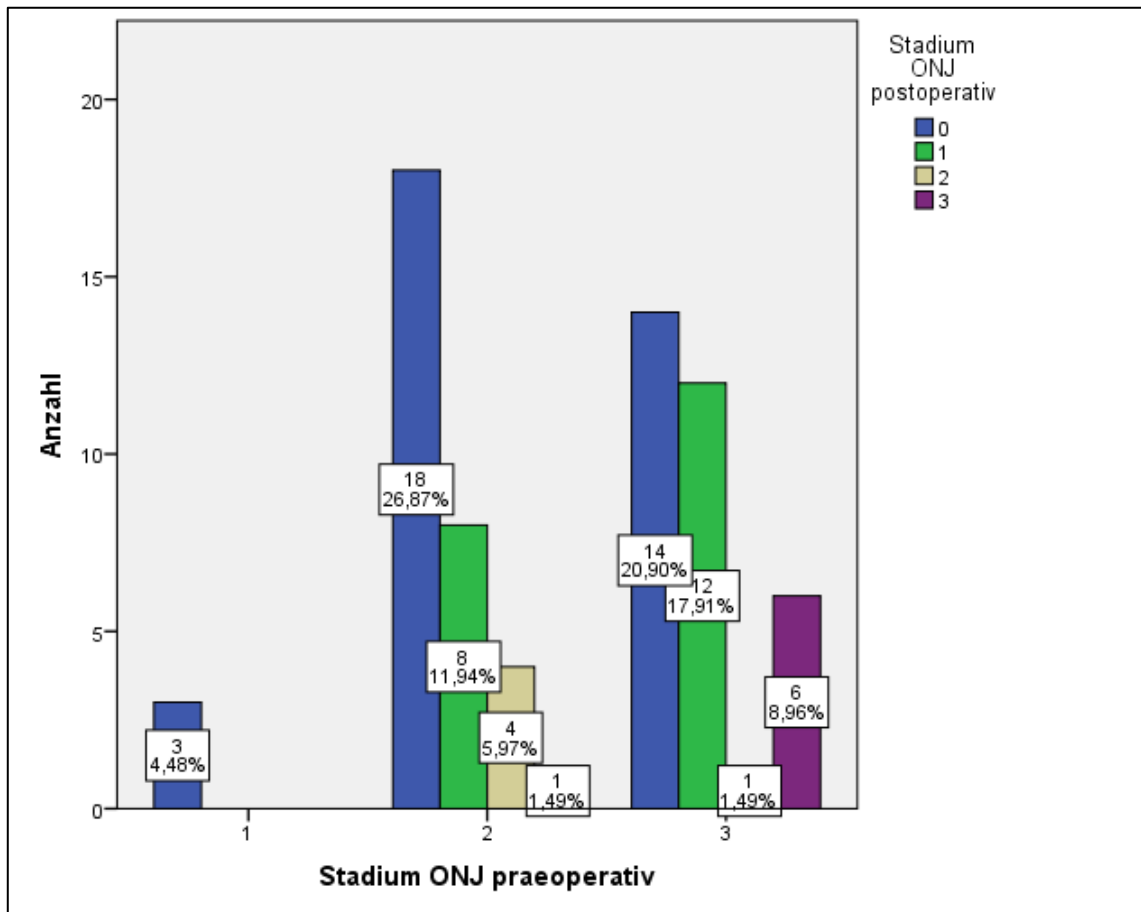


Abb. 43 Gegenüberstellung der Osteonekrosestadien vor und nach Therapie

Präoperative ONJ-Stadien bei n=80 Patienten: Stadium I n=3, Stadium II n=37, Stadium III n=40.

Postoperative ONJ-Stadien: Stadium 0 n=35, Stadium I n=20, Stadium II n=5, Stadium III n=7. In 13 Fällen fehlende Angabe/Patient verstorben.

Mittlere Nachbeobachtungszeit im Gesamtkollektiv 23,5 Monate (min. 1, max. 96 Monate). Die Gegenüberstellung belegt die Effektivität der chirurgischen Maßnahmen, da in allen Gruppen das *postoperative* ONJ-Stadium 0 dominiert (Chi-Quadrat-Test, p=0,137).

Ad 5

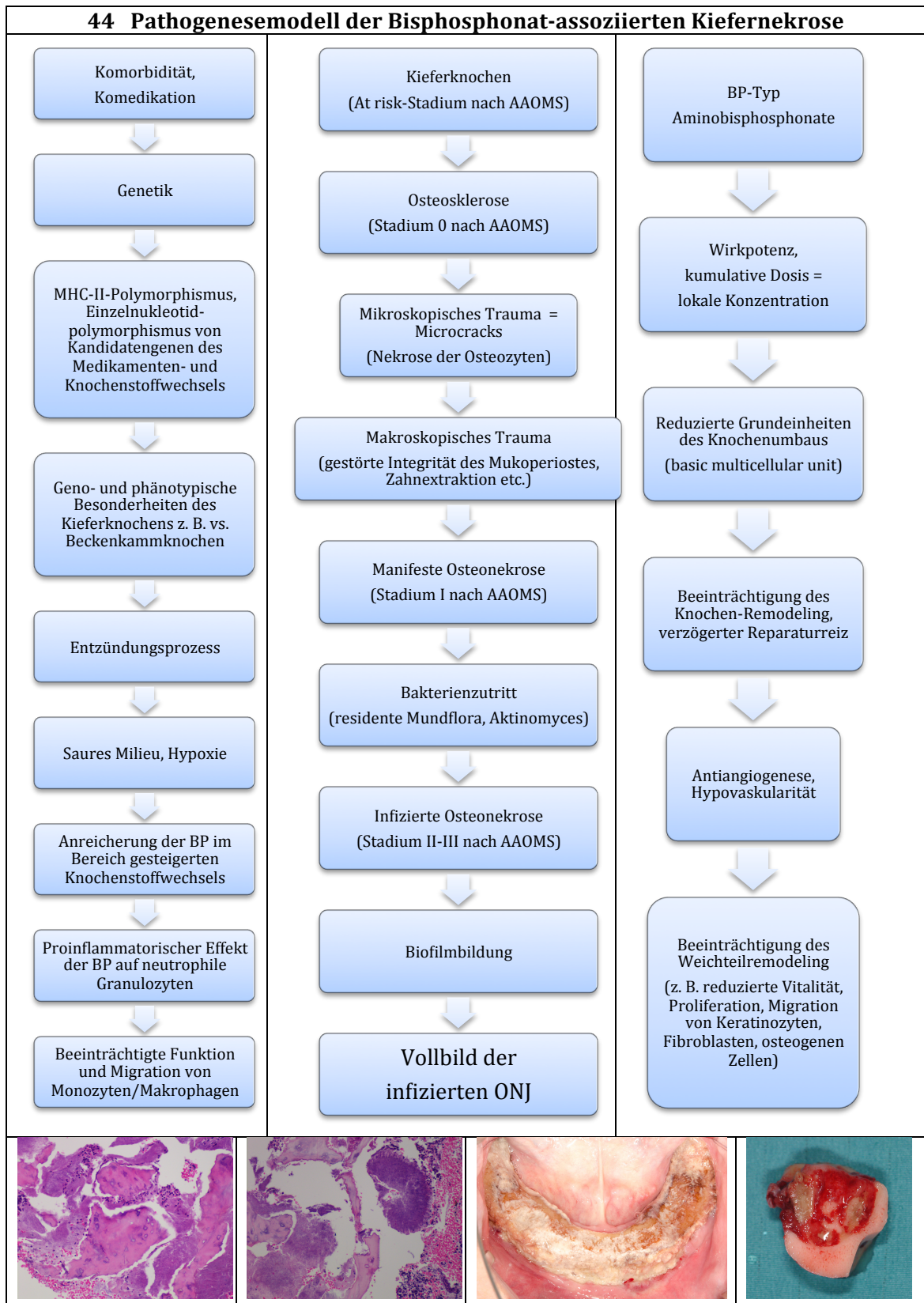


Abb. 44 Mögliche Pathogenese der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Ausgehend von einem zunächst latenten Knochenschaden nach einer intravenösen BP-Therapie und konsekutiver Osteoklasten-Apoptose kommt es zur Unterbrechung des Remodeling-Zyklus (Henricksen et al., 2009; „At risk-Stadium nach AAOMS).

Infolge der Osteoklastenhemmung resultiert eine Reduktion der Anzahl sogenannter Grundeinheiten des Knochenumbaus – „basic multicellular units“ (Fleisch 2007; Seebach et al., 2007; Dempster et al., 2013). Während die Osteoblastenaktivität noch überwiegt steigt der Mineralgehalt des Knochens bei reduzierter/ausbleibender Resorption (*Osteosklerose*, Stadium 0).

Mit zunehmender Alterung des Osteozyten (Lebensdauer 180 Tage) nimmt deren sekretorische Aktivität ab, was sich auf das RANK-RANKL-OPG-System auswirkt. Wenn die Osteozyten absterben resultiert eine *Osteonekrose* (Stadium I). Unter physiologischer mechanischer Beanspruchung des Kieferknochens können erstere auf das Auftreten von Microcracks nicht adäquat antworten. Ein vulnerables, zellarmes, sklerotisches/dystrophes Gewebe wird relativ überbeansprucht, welches beschleunigt altert und destruiert wird (Marx, 2014).

Kommt ein Trauma (z. B. Zahnextraktion) und eine bakterielle Infektion (Mundflora, *Actinomyces* etc.) hinzu, stockt die Wundheilung bereits in der resorptiven Wundheilungsphase. Das umgebende Bindegewebe reagiert mit einer Entzündung (unterschiedliches *entzündliches Infiltrat* je nach Aktivität). Die Folge ist eine infizierte bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose im Stadium II-III, welche im Extremfall den ganzen Corpus mandibulae betreffen kann (drittes Bild v. l.).

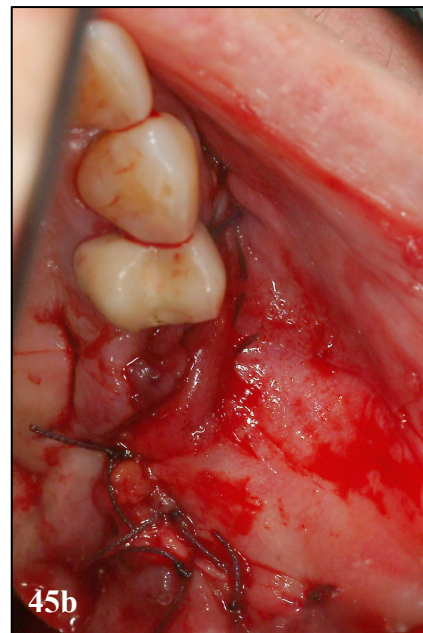
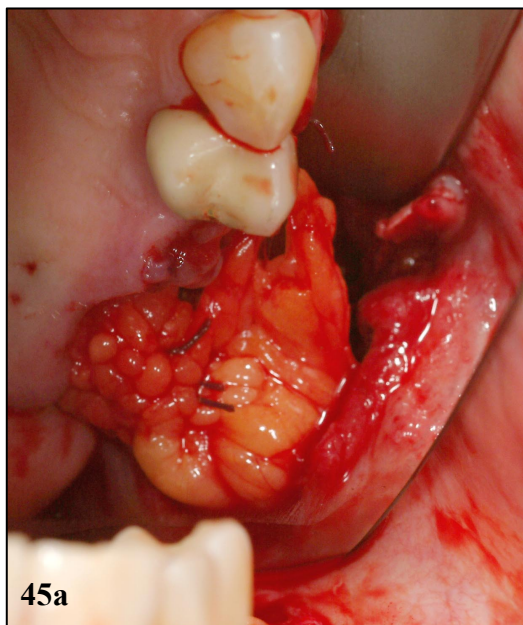


Abb. 45 Beispiel eines mehrschichtigen Wundverschlusses im Oberkiefer

Nach Resektion des nekrotischen Knochens im Oberkiefer links folgt der mehrschichtige Verschluss der oroantralen Verbindung und die Abdeckung des vulnerablen Knochens durch einen Bichat-Lappen (45a) und Rehrmann-Lappen (45b).

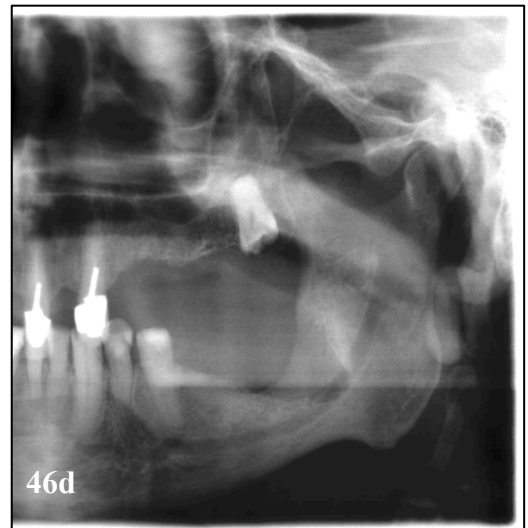
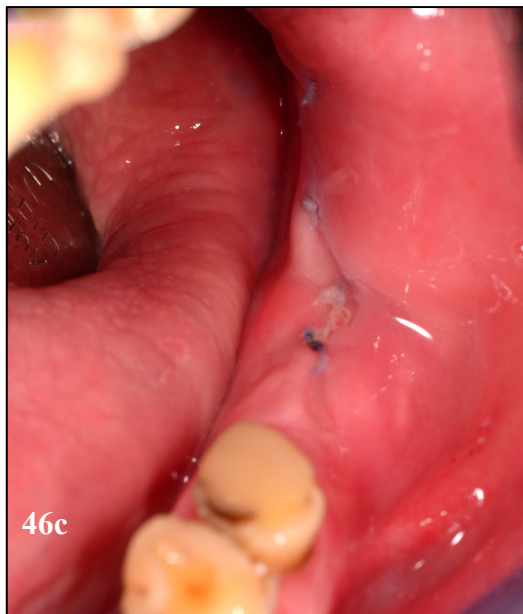
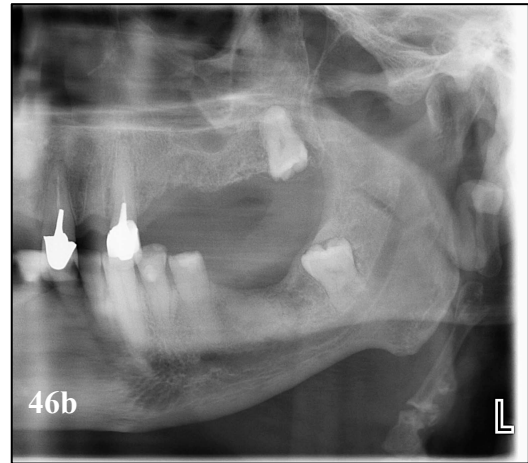
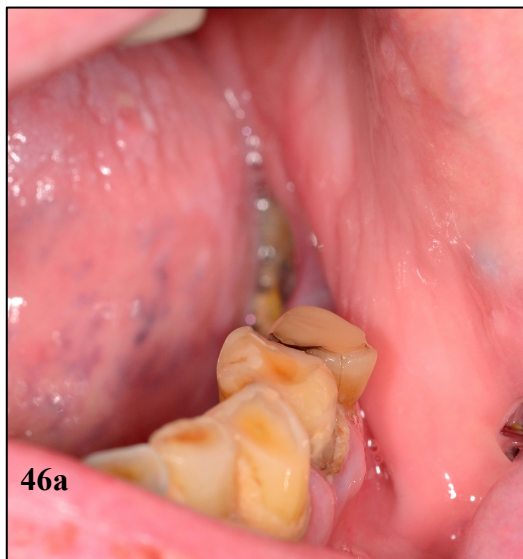


Abb. 46 Beispiel eines mehrschichtigen Wundverschlusses im Unterkiefer

(46a-46b) Manifeste ONJ nach drei-jähriger Zoledronattherapie bei Prostatakarzinom, lokale Ursache teilretinierter Zahn 38 im Unterkiefer links.

(46c) Blande Schleimhaut bei ungestörter Wundheilung nach muldenförmiger Nekrotomie samt schonender operativer Zahnentfernung. Lokalplastische mehrschichtige Weichteildeckung durch periostalen Umkipplappen und Trapezlappen (Voss et al., 2012). Zusätzlich perioperative Antibiose, antiseptische Mundspülung und Prothesenkarenz.

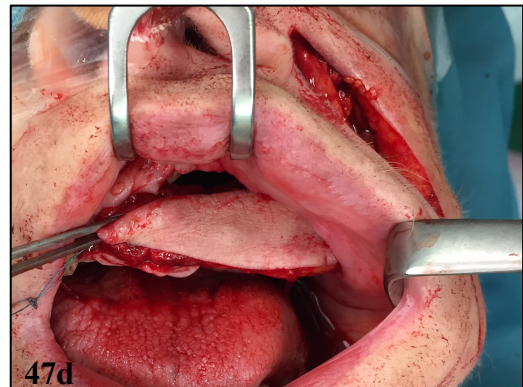
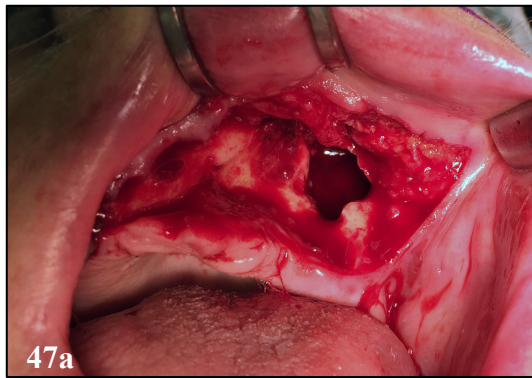


Abb. 47 Beispiel eines Wundverschlusses durch einen gestielten Regionallappen

(47a) Situation nach partieller Resektion des Alveolarfortsatzes im Oberkiefer regio 011-025 bei bisphosphonat-assoziiertes Osteonekrose und Sinusitis maxillaris. Kombiniertes Knochen- und Weichteildefekt mit Mund-Antrum-Verbindung.

(47b-47d) Präparation eines regionalen Lappens – an der A. facialis gestielter Nasolabiallappen (Größe 10x25x50 mm), Durchzug nach intraoral und Verschluss der Mund-Antrum-Verbindung (Sanierung des Sinus maxillaris hier nicht gezeigt).

(47c) Schonung des Gefäßstiels; obere Pinzette – A. facialis, untere Pinzette – A. labialis superior.

(47e-47f) Lokaler Aspekt eine Woche postoperativ (im rechten Nasenloch liegende Nasogastralsonde), Entlassung der Patientin aus der stationären Behandlung.

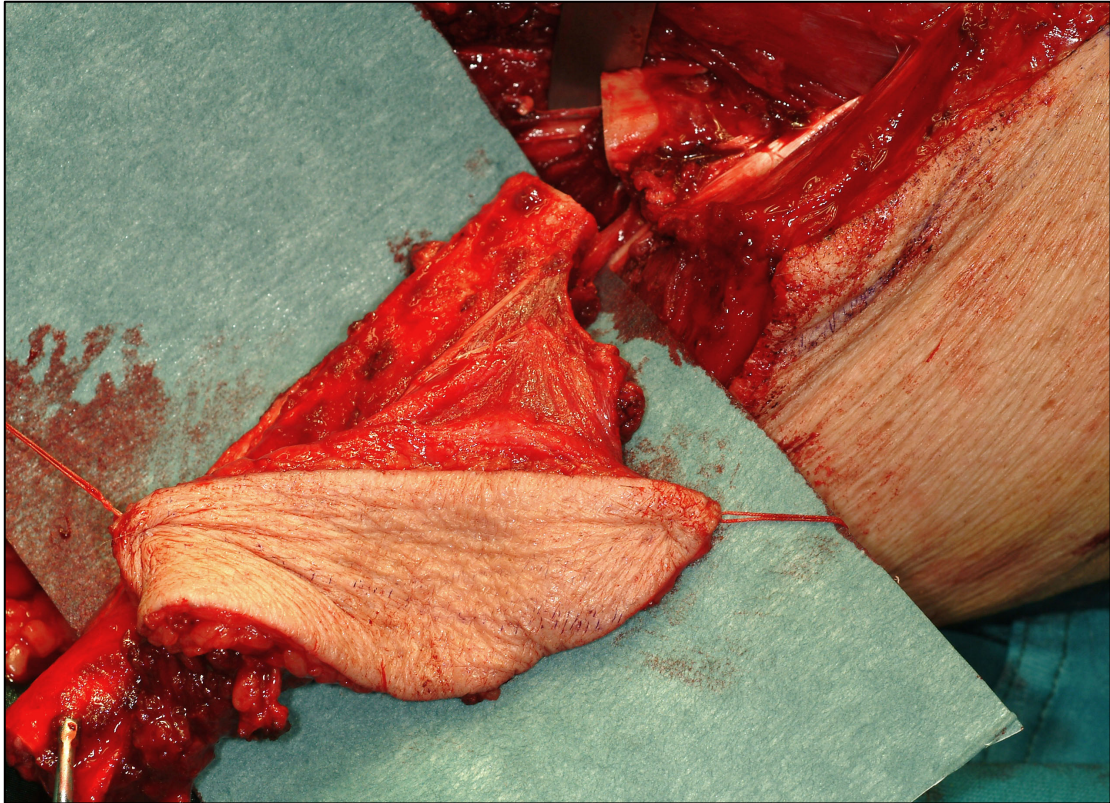


Abb. 48 Beispiel einer mikrochirurgischen Rekonstruktion des Unterkiefers bei *Osteoradionekrose*

Die knöchernerne Rekonstruktion des Unterkiefers nach Kontinuitätsresektion z. B. mittels mikrochirurgisch anastomosierter Fibula (osteomyokutanes Transplantat) bei Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose ist eine Option bei guter Prognose *quad vitam et sanationem* (Mücke et al., 2011; Sacco et al., 2011).

10 Anhang Tabellen

Ad 1

Tab. 1 Verschiedene Bisphosphonate – Wirkpotenz und Indikationen

Bisphosphonate (BP) – Analoga des ubiquitär im Körper vorkommenden Pyrophosphates (P–O–P). Das zentrale Sauerstoffatom des Pyrophosphates ist dabei durch ein Kohlenstoffatom ersetzt und bildet das Rückgrat der jeweiligen Substanz. Am zentralen Kohlenstoffatom werden 2 weitere Substituenten kovalent gebunden (R₁ und R₂) und können mit einer enormen Anzahl funktioneller Gruppen kombiniert werden. Diese funktionellen Gruppen bestimmen die chemischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften (Molekulargewicht, relative Wirkpotenz, Halbwertszeit). Jedes BP ist damit durch ein charakteristisches pharmakologisches Wirkungsprofil gekennzeichnet, wobei nur wenige als Medikamente zugelassen sind (modifiziert nach Raue, 1999; Rogers et al., 2000; Fleisch, 2007, Bartl et al., 2008).

BP Gruppe	BP Wirkstoff	BP Handelsname	Relative Wirkpotenz	Relative Affinität zum Knochen	R2	R1	Therapie bei Osteoporose	Therapie in der Onkologie
Alkylbisphosphonate	Etidronat	Didronel®, Diphos®	1	1,1	-OH	-CH ₃		
	Clodronat	Ostac®, Bonafos®	10	0,6	-Cl	-Cl		600-900 mg i.v. monatlich
Aminobisphosphonate	Pamidronat	Aredia®	100		-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	60 mg i.v. vierteljährlich	60-120 mg i.v. monatlich
	Alendronat	Fosamax®	1000	2,8	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - NH ₂	70 mg oral wöchentlich	

	Ibandronat	Bondronat®, Bonviva®	10 000	2,3	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH- CH ₃ C ₅ H ₁₁	6 mg i.v. vierteljährlich	2-6 mg i.v. monatlich
Bisphosphonate mit basischen, stickstoffhaltigen Heterozyklen	Risedronat	Actonel®	5000	2,1	-OH	-CH ₂ - Benzolring	35 mg oral wöchentlich	
	Zoledronat	Zometa®, Aclasta®	20 000 +	3,4	-OH	-CH ₂ -N- Imidazolring	5 mg i.v. jährlich	4 mg i.v. monatlich

Ad 3

Tab. 2 Beurteilung des Osteonekroserisikos anhand des modifizierten University of Connecticut OsteoNecrosis Numerical Scores (UCONNS)

Der Score diene der zusammenfassenden Beurteilung möglicher Risikofaktoren für die bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (Landesberg et al. 2011).

Kursiv: Modifikation; in dieser Studie Anwendung des UCONN-Scores bei chirurgischer **ONJ-Therapie**, Prostata-Ca: Prostatakarzinom (*) bei Ibandronat bzw. Kombinationebehandlung mit weiteren Antiresorptiva (z. B. Denosumab) wurde die Anzahl der Dosen berücksichtigt

Parameter	Kriterien	Punkte	Parameter	Kriterien	Punkte
Aktueller Status / Grunderkrankung	Gesund	0	Komorbidity	Nichtraucher	0
	HIV	1		Früherer Raucher (> 6 Mo.)	1
	<i>Osteoporose</i>	1		Inhalative Ster. (letzte 12 Mo.)	1
	Diabetes,	2		Raucher (10 Zig./d)	2
	Rheumat. Erk.	2		Steroide per os (letzte 12 Monate)	2
	Weichgewebetumor	2		Steroide i.v. / i.m. (letzte 12 Monate)	3
	Mamma-, Prostata-Ca	3		Immunsuppression, Chemotherapie,	5
	Multiples Myelom,	5		Immunmodulatoren (Rheumat. Erk.	5
	<i>M. Hodgkin,</i>	5		Organtransplantation; letzte 12 Monate)	
<i>Histiozytose</i>					

Bisphosphonat- Therapie (Osteoporose)	BP oral Beginn < 3 Jahren	1	Bisphosphonat- Therapie (Osteoporose)	BP i.v. 1x pro Jahr < 3 Dosen, 3-10 mg	1
	Beginn 3-5 Jahre	2		3-5 Dosen, 15-20 mg	2
	Beginn > 5 Jahre	3		> 5 Dosen, ≥ 25 mg	3
Bisphosphonat- Therapie (Malignome)	BP i.v. / Zoledronat * 1-6- Dosen, 4-24- mg	3	Bisphosphonat- Therapie (Malignome)	BP i.v. / Pamidronat 1-12 Dosen	2
	7-12 Dosen, 28-48 mg	4		13-24- Dosen	3
	13-18 Dosen, 52-72 mg	5		> 25 Dosen	4
	19-24 Dosen, 76-96 mg	6			
	25-36 Dosen, 100-144 mg	7			
	> 36 Dosen, > 144 mg	8			

Orodentaler Status	Gute Mundhygiene, keine Zahnlockerung, keine Entzündung	0	Therapie im ZMKG-Bereich (letzte 12 Monate)	Prophylaxe	0
	Mäßige Mundhygiene, sichtbare Plaque	1		Konservierende Maßnahmen, Kronen/ Brücken	0
	Schlechte Mundhygiene, Zahnlockerungen	2		Endodontische Therapie	1
	Akute Entzündung, eitriges Sekretion, Osteomyelitis	4		Herausnehmbarer Zahnersatz, Erneuerung *	1
		5		Parodontol. Initialtherapie *,	2
				Weichgewebschirurgie, Implantatinsertion*	2
				Parodontalchirurgie, WSR, Sofortimplantation*	3
				Zahnextraktion*	3
		Operative Zahnentfernung*	4		
		Knochenaugmentation*	5		
		Knochenresektion am Kieferknochen*, bei ONJ	6		
		(*) jeweils in den letzten 12 Monaten			
Risikoeinschätzung für ONJ	Minimales Risiko			< 10	
	Moderates Risiko			10-15	
	Signifikantes Risiko			> 15	

Tab. 3 Semiquantitative Erfassung dentogener Entzündungsprozesse – lokale Triggerfaktoren

Erfassung dentogener Entzündungsherde (dentale, parodontale und röntgenologische Befunde) und Quantifizierung mit dem modifizierten Total Dental Index (TDI; Mattila et al., 1989; Ziegler et al., 1998).

Parameter	Score-Punkte 0	Score-Punkte 1	Score-Punkte 2	Score-Punkte 3
Anzahl kariöser Läsionen	0	1-3	4-7	ab 8
Anzahl periapikaler Entzündungen	0	1	2	3
Perikoronitis	nein	ja	---	---
Anzahl gemessener Sondierungstiefen	< 4 mm	4-5 mm	> 5 mm	Pus
Anzahl behandelter oder unbehandelter avitaler Zähne	0	mit Wurzellfüllung	ohne Wurzellfüllung	---
Summe (0-14)	Punktwert von ≥ 6 ist bereits als „schlechter Zahnstatus“ anzusehen.			

Ad 4

Tab. 4 Charakterisierung der Patienten nach Grunderkrankung und Komorbidität

Die meisten Patienten hatten 1 bis 6 Nebendiagnosen. Die nachfolgende prozentuale Verteilung bezieht sich hier auf die jeweilig schwerwiegendsten Diagnosen. Bei zwei Patienten mit einer rheumatoiden Polyarthrit (antinukleäre und antizytoplasmatische Antikörper: 1:320; Referenz < 1:80) trat unter der Therapie auch eine Osteoporose auf.

Grunderkrankung	Anzahl N (Prozent) Σ n=80 (100%)	Komorbidität	Anzahl N (Prozent) Σ n=80 (100%)
<i>Mammakarzinom</i>	25 (31,3%)	<i>Herz-Kreislauf-erkrankungen</i> (Art. Hypertonie, Sick-sinus-Syndrom, Koronare Herzkrankheit, Tiefe Beinvenenthrombose, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Aortenklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz, ICD und Zwei-Kammer-Schrittmacher, Arteriosklerose)	n=31 (42%)
<i> multiples Myelom</i>	16 (20%)		
<i>Prostatakarzinom</i>	15 (18,8%)	<i>Endokrine Erkrankungen</i> (Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Hypothyreose, Testosteronmangel)	n=16 (21%)
<i>Nierenkarzinom</i>	9 (11,3%)	<i>Nierenerkrankungen</i> (Niereninsuffizienz, Hydronephrose)	n=6 (8%)
<i>Osteoporose</i>	5 (6,3%)	<i>Zweitumore</i> (Kolonkarzinom etc.)	n=5 (7%)

<i>Rheumatoide Polyarthritis</i>	4 (5%)	<i>Lungenerkrankungen</i> (COPD, Z.n. Lungen -Tbc, kombinierte Ventilationsstörung)	n=2 (3%)
		<i>Neurologische Erkrankungen</i> (Apoplex, Restles legs-Syndrom, Parkinson, chronisches Schmerzsyndrom, chronischer Spannungskopfschmerz, Demenz)	n=2 (3%)
<i>Langerhanszell-Histiozytose</i>	1 (1,3%)	<i>Sonstige</i> <i>Bluterkrankungen</i> (sekundäre Thrombozytopenie, Vitamin B12-Mangel) <i>Skeletterkrankungen</i> (Rheumatoide Arthritis, Osteoporose, degenerative WS-Erkrankung, renale Osteopathie)	n=2 (3%)
<i>Bronchialkarzinom</i>	3 (3,8%)		
<i>Lymphom, M. Hodgkin</i>	je 1 (1,3%)		
Maligne Erkrankungen	70 (87,5%)		
Benigne Erkrankungen	10 (12,5%)		
		keine	n=10 (13%)

Tab. 5 Angaben zur Bisphosphonattherapie bei n=80 Patienten

In allen Fällen handelt es sich um stickstoffhaltige Bisphosphonate (vgl. Tab. 1). In 20% erfolgte die Bisphosphonatbehandlung per os und in 80% intravenös (i.v.). Mittlere BP-Therapiedauer bis zur Erstmanifestation der Osteonekrose 38,3±28 Monate. (*) Serielle antiresorptive Therapie: Zoledronat und Denosumab n=5, Ibandronat und Zoledronat n=1.

Bisphosphonat	Handelsname und Therapieregime	Applikation
Zoledronat* 83,9%	Zometa 4 mg/4 Wochen Zometa 5 mg / 12 Monate (bei Osteoporose)	i.v.
Alendronat 6,5%	Fosamax 70mg/Woche	per os
Ibandronat * 4,8%	Bondronat 6 mg/4 Wochen (bis alle 3 Monate)	i.v.
Pamidronat 4,8%	Aredia 90 mg/4 Wochen	i.v.
(Denosumab) *	XGeva 120 mg/4 Wochen	s.c.

Tab. 6 Zusammenfassung des orodontalen Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik bei n=80 Patienten

Signifikante Korrelation des orodontalen Status (*) mit dem Osteonekrosierisiko (#): für den DMF/T-Index war der Korrelationskoeffizient nach Pearson $r=0,280$ ($p=0,040$) und für den TDI $r=0,349$ ($p=0,010$).

UCONNS: University of Connecticut OsteoNecrosis Numerical Score zur Beurteilung des Osteonekrose-Risikos

DMF/T-Index: Anzahl kariöser, fehlender und konservierend behandelter Zähne zur allgemeinen Beurteilung des dentalen Status

TDI: modifizierter Total Dental Index zur Beurteilung dentogener Entzündungsherde

DMS: Deutsche Mundgesundheitsstudie IV

Bewertung: Farblich markierte Felder - potentielle lokale Triggerfaktoren (entzündlich, mechanisch) für eine *weitere* ONJ-Läsion im Studienkollektiv

UCONNS # (≥ 10 = moderates bis signifikantes ONJ-Risiko)		Lokale Triggerfaktoren				
		DMF/T-Index * [altersentsprechender Durchschnitt in der BRD 22,1 (DMS IV, 2006)]	TDI * (> 6 = schlechter Zahnstatus)	Prothetische Versorgung (Implantat-, mukosal getragener Zahnersatz als potentielles Risiko für Druckulzera)		
Mittelw.± Standardabw.	14,2±3,8	23,7±6,2	2,3±2,2		Oberkiefer	Unterkiefer
UCONNS <10 10,8%		DMF/T-Index ≤22 17,6%	TDI < 6 80,9%	<i>Festsitzender Zahnersatz</i>	10,5%	10,7%
UCONNS 10-15 41,5%		DMF/T-Index >22 57,4%	TDI > 6 10,3%	<i>Teilprothese</i>	42,2%	44,6%
UCONNS > 15 47,7%			Rest zahnlos	<i>Totalprothese</i>	36,8%	25%
				<i>Kein Zahnersatz / keine Angaben</i>	10,5%	19,6%

Tab. 7 Klinische Stadien, radiologische und histopathologische Befunde sowie Therapiestratifizierung bei Osteonekrose

(*) Aus der Studie ausgeschlossen

Stadium	Klinik	Bildgebung	Histologie	Therapie	Prognose
At risk-Stadium *	(BP-Therapie in der Anamnese)	Cluster A Keine oder einzelne Strukturveränderungen)	Aus der Studie ausgeschlossen	Keine, Aufklärung	Risikopatient (s. UCONN-Score)
Stadium 0 *	Unspezifische Schmerzen / Sensibilitätsstörungen ohne Knochenexposition, Periapikale Fisteln	Cluster A 20,5% Einzelne Strukturveränderungen (OPG, s. Abb. 34)	Keine, aus der Studie ausgeschlossen	Keine, Aufklärung, Recall	Risikopatient (s. UCONN-Score)

Stadium I 3,8%	Exponierten Knochen ohne Schmerzen oder Zeichen einer Infektion (asymptomatisch)	Cluster B 36,7% Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur, Kortikalisarosion	In allen Stadien typische morphologische Veränderungen: 1. zur Mundhöhle exponiert finden sich	Antiseptische Mundspülungen (Chlorhexamed-Lösung), ggf. Debridement, ¼-jährliche Kontrollen	Mit zunehmender Invasivität des operativen Eingriffs steigt die Rate an chronischen Komplikationen (vgl. nachfolgende Tabellen und Abb. 41-43).
Stadium II 46,8%	Exponierten Knochen mit Schmerzen oder Zeichen einer Infektion (symptomatisch)	Cluster C 28,5% Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur, Kortikalisarosion, Osteosklerose, Sequesterbildung	Osteonekroseareale bzw. Sequestra mit irregulären Resorptionen und Bakterienkolonien. 2. Markraumfibrose, Granulationsgewebe und ein gemischtzelliges entzündliches Infiltrat in den Markräumen (Stadienabhängig	Systemische Breitspektrumantibiose nach Antibiogramm (Amoxycillin, Clindamycin, Moxifloxacin), Analgesie, Antiseptische Mundspülungen (Chlorhexamed-Lösung), partielle Kieferresektion	

Stadium III 49,4%	Exponierten Knochen mit Schmerzen oder Zeichen einer Infektion und zusätzlich einem der folgenden Symptome (orokutane Fistel, pathologische Fraktur, Affektion des Sinus maxillaris, Ausdehnung der Nekrose bis zum kaudalen Rand der Mandibula	Cluster D 14,3% Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur, Kortikalisarosion, Osteosklerose, Sequesterbildung, Subperiostale Knochenneubildung	Abszedierung) 3. Leere Osteozytenhöhlen, entzündliche Zellen 4. Nach peripher vitales Knochengewebe, irreguläre Kittlinien als Ausdruck der Umstrukturierung, Osteoidbildung und subperiostale Knochenneubildung (ossifizierende Periostitis)	Systemische Breitspektrum-antibiose nach Antibiogramm, Analgesie, Antiseptische Mundspülungen, partielle Kieferresektion, primärer Wundverschluss, ggf. Kontinuitätsresektion	
--------------------------	---	---	---	---	--

Tab. 8 Chirurgische Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen bei n=80 Patienten

Bei 7 Patienten erfolgten operative Maßnahmen im Ober- und Unterkiefer.

Anatomische Lokalisation	Chirurgische Therapie	Anzahl der Operationen	Ergebnis	Erfolgsrate
Oberkiefer	Alveolarfortsatzresektionen Alveolarfortsatzresektion und Verschluss der Mund-Antrum-Verbindung	n=6 n=7	In einem Fall persistierte eine kleine Fistel, in einem weiteren Fall eine Mund-Antrum-Verbindung bds. (s. Abb. 27, Versorgung mit einer Defektprothese), gutes funktionelles Ergebnis	Alveolarfortsatzresektionen 100%
Unterkiefer	Muldenförmige Resektionen Kastenförmige Resektionen Kastenförmige Resektionen mit Zuggurtungsosteosynthese Explantationen (in einem Fall Blattimplantat)	n=21 n=29 n=3 n=2	Erfolgreich Keine Veränderung des Befundes oder Progredienz der Kiefernekrose in vier Fällen	Muldenförmige Resektionen 100% Kastenförmige Resektionen 87,5%

	Kontinuitätsresektionen und Rekoplatte * (nach mehrfachen Abszessinzisionen bzw. pathologischer Unterkieferfraktur) (*) Spätere Entfernung der Rekonstruktionsplatte	Σ n=16 Lm-Defekt n=11 Hm-Defekt n=1 Cm-Defekt n=1 LLm-Defekt n=1 LCm-Defekt n=1 LCLm-Defekt n=1 n=7	Keine dauerhafte Veränderung in einem Fall, Misserfolg in 7 Fällen, da die Rekonstruktionsplatte entfernt werden musste	Kontinuitätsresektionen und Rekoplatte 56,2%
Ober- und Unterkiefer	Zusätzliche Zahnextraktionen im Rahmen der o.g. Operationen	n=15		
Ober- und Unterkiefer				Insgesamt 83,6%

Tab. 9 Defektkonfiguration bei Kontinuitätsresektionen des Unterkiefers bei n=16 Patienten

Kontinuitätsresektion nach mehrfachen Abszessinzisionen bzw. pathologischer Fraktur (n=16).

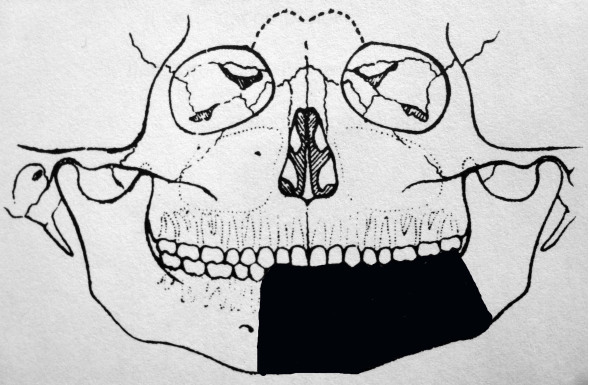
Bestimmung des Mandibuladefektes nach der *HCL-Klassifikation* (Boyd et al., 1993):

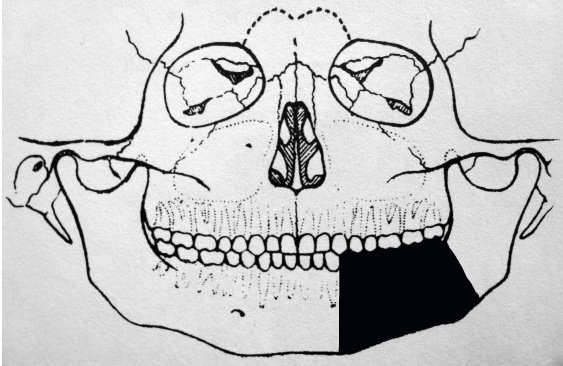
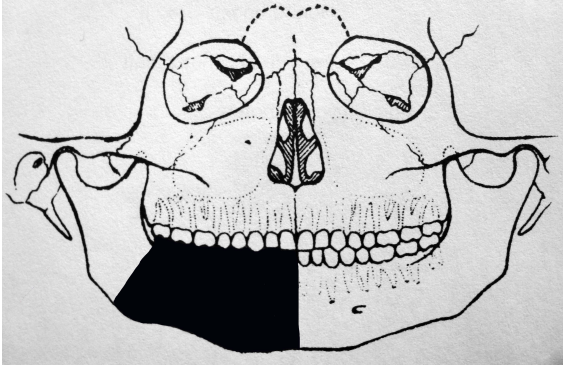
- **H:** lateraler Defekt mit Beteiligung des Processus condylaris, keine relevante Mittellinienüberschreitung
- **L:** lateraler Defekt ohne Beteiligung des Processus condylaris
- **C:** Defekt der Symphysenregion (von Eckzahn zu Eckzahn)
- **o:** ohne Weichteildefekt, **m:** Mukosadefekt, **s:** Hautdefekt.

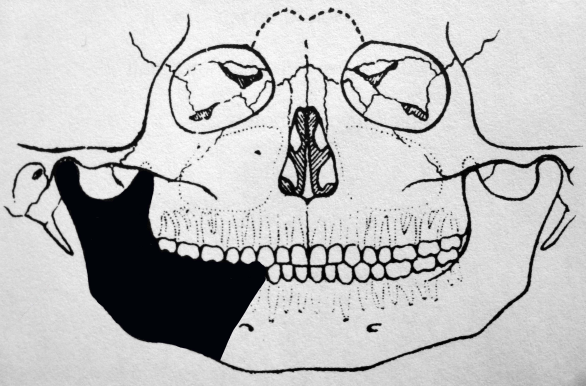
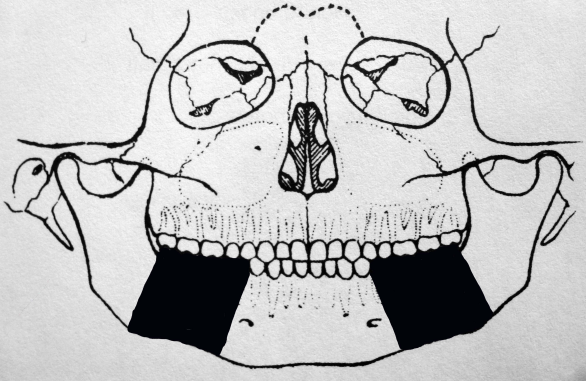
Geschlecht: m – männlich, w – weiblich.

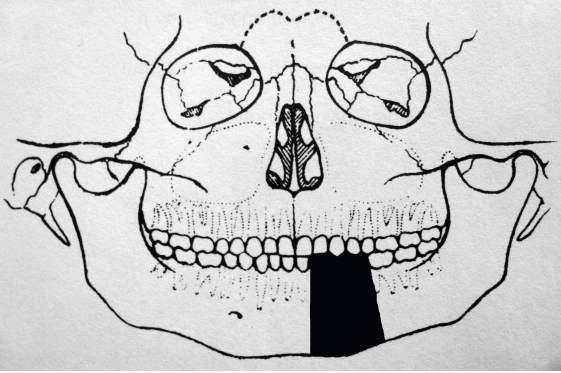
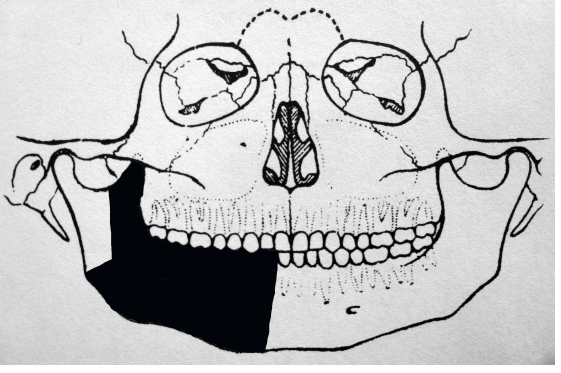
(*) Therapieverlauf, spätere Entfernung der Rekonstruktionsplatte n=7.

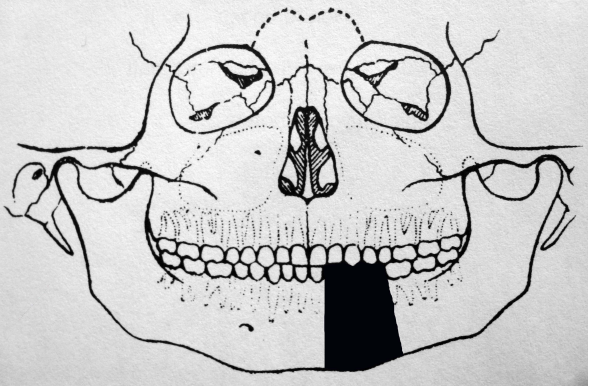
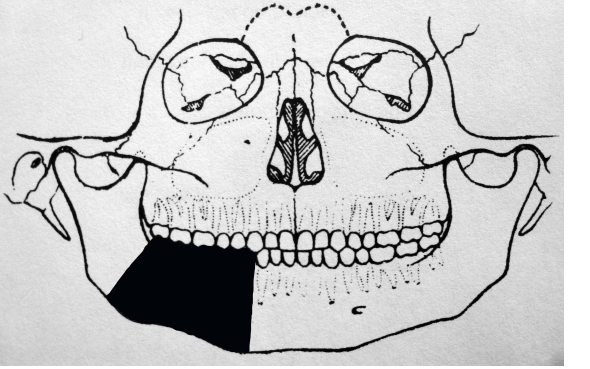
Pro Grunderkrankung ist je ein histopathologischer Befund zusammenfassend dargestellt, an deren Erstellung das Institut für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Holzhausen), das Institut für Pathologie Halle, Reilstraße (Dr. Teichmann, Dr. Hermann-Trost) und das Institut für Pathologie Lutherstadt Eisleben (Dr. U. Bilkenroth) beteiligt waren. Die histopathologischen Befunde der jeweiligen Patienten weisen *unabhängig* von der Grunderkrankung gleiche Charakteristika auf.

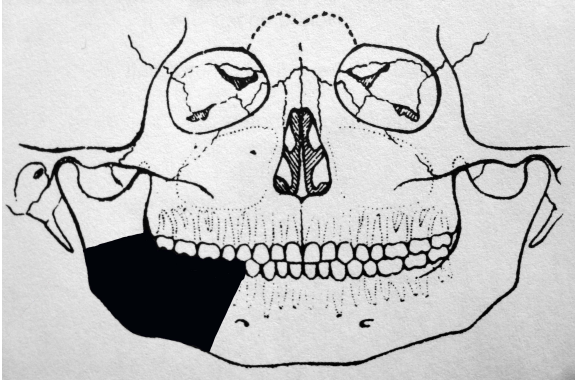
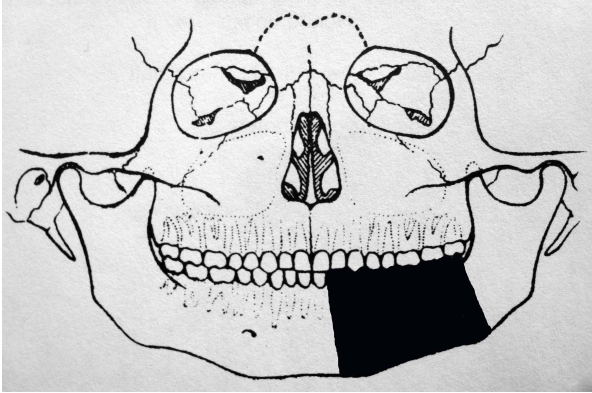
Patient / Geschlecht / Datum der Unterkiefer- resektion	Defektkonfiguration	Grunderkrankung	Histopathologie
1. K. H. w 11/2013		Mammakarzinom LCm-Defekt	<p><u>Knochensequester:</u> Kortikospongiöser Knochen mit leeren Osteozytenhöhlen, nekrotisches Material auch in den Markräumen, Infiltrat mit neutrophilen Granulozyten, Markraumfibrose und Aktinomykose.</p> <p><u>Resektionsränder:</u> Kortikospongiöser Knochen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Markraumfibrose • Aktinomykose • Entzündungsfreie knöcherne Resektionsränder, Nur fokale Osteonekrose, nekrotisches Material in den Markräumen. <p><u>Am Knochen anhängenden Weichgewebe:</u> abszedierender, phlegmonöser und mäßiggradig chronisch-granulierender Entzündungsreaktion des am Knochen anhängenden</p>

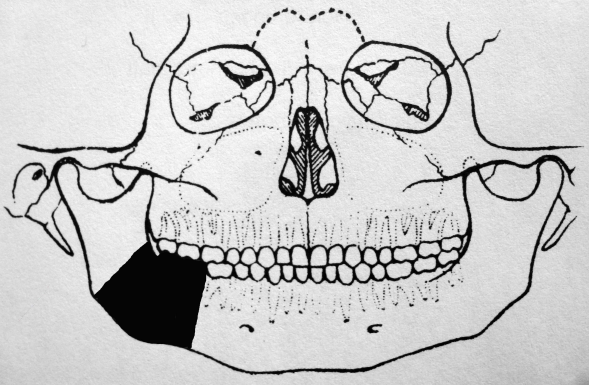
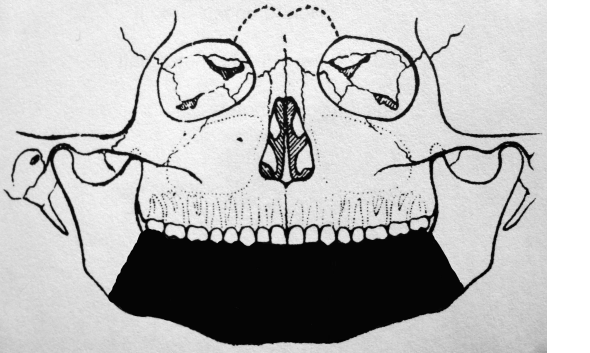
			Bindegewebes mit Übergreifen auf den Knochen.
2. H. P. w 10/2008		Mammakarzinom Lm-Defekt	
3. K. M. * w 01/2008		Mammakarzinom Lm-Defekt	

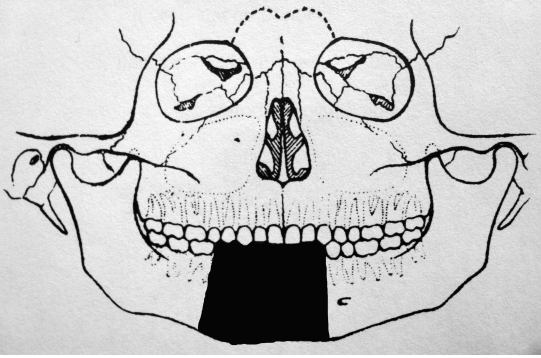
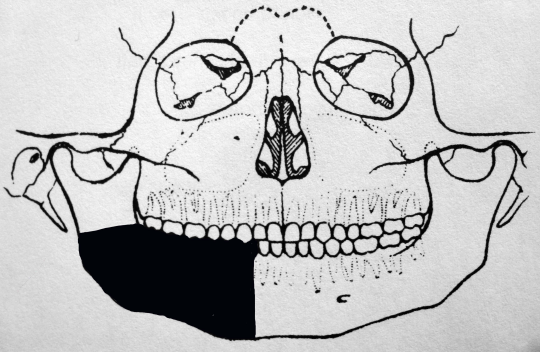
<p>4. W. B. w 06/2005</p>		<p>Mammakarzinom Hm-Defekt</p>	
<p>5. K. G. m 11/2011 und 01/2012</p>		<p>Prostatakarzinom LLm-Defekt</p>	<p>Im Randbereich vitaler kompakter Knochen, am Übergang zur Spongiosa Knochennekrosen mit lakunärer Resorption, Granulationsgewebe, Bakterienkolonie (Drusen). Reifer hyperostotischer Knochen, partiell leere Osteozytenhöhlen, in der Grenzzone Demarkation durch subchronisch-entzündliches Infiltrat. Markraumfibrose, superfiziell Aktinomyces-Besiedlung.</p>

<p>6. S. D. m 03/2005</p>		<p>Prostatakarzinom Lm-Defekt</p>	
<p>7. G. S. w 08/2011</p>		<p>Multiples Myelom Lm-Defekt</p>	<p><u>Proliferationsaktives Plasmazytom:</u> Osteolysen, Granulatongewebe durchsetzt mit atypischen Plasmazellen in den Markräumen (Pathologisches Institut der Universität Würzburg, Referenzzentrum, Immunhistochemie, Molekularbiologie). Manifestation auch in einem submandibulären Lymphknoten</p>

<p>8. E. K. * m 12/2011</p>		<p>Multiples Myelom Lm-Defekt</p>	<p><u>Posteriorer Resektionsrand:</u> Überwiegend vitaler Lamellenknochen, teilweise irreguläre Kittlinien (Umstrukturierung), dazwischen ausgedehnte Fibrose, fokale Osteonekrosen. Im Randbereich dieser Nekrosen dicht gelagerte Granulozyten und daran anliegend Aktinomycesdrusen..</p> <p><u>Anteriorer Resektionsrand:</u> Grobherdige Osteonekrosen, aggregierte Granulozyten und Aktinomycesdrusen. Chronisch entzündliches Infiltrat.</p> <p><u>Zentraler Querschnitt:</u> Hyperostotischer Knochen mit unregelmäßigen Kittlinien, erhöhte Osteoblastendichte, fibrosiertes Bindegewebe mit Übergang in Granulationsgewebe.</p>
<p>9. M. H. * m 09/2011</p>		<p>Nierenzellkarzinom Lm-Defekt</p>	<p><u>Resektionsrand:</u> Reifer hyperostotischer Knochen, Anordnung der Kittlinie weitgehend erhalten. Osteozyten teilweise leer, intertrabekulär Granulationsgewebe. Markraumfibrose, lakunäre Resorption, Osteoid.</p> <p><u>Weichgewebe aus dem knöchernen Defekt:</u> Zentral: Nekrose des Gewebes im Markraum,</p>

			Fibroblastenproliferate, lymphoplasmazelluläres Infiltrat, avitaler kompakter Knochen mit bakterieller Besiedlung (Kokken in den Markräumen).
10. S. E. * m 11/2012		Nierenzellkarzinom Lm-Defekt	
11. B. E. m 05/2011		Nierenzellkarzinom Lm-Defekt	

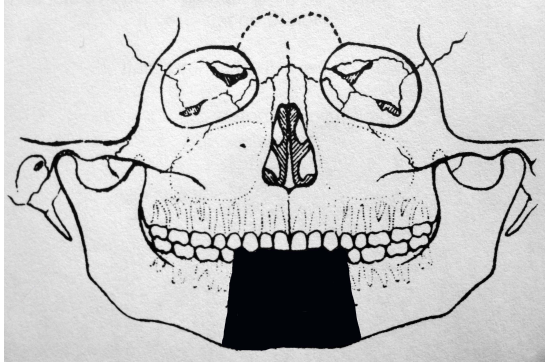
<p>12. C.J. m 03/2014</p>		<p>Nierenzellkarzinom Lm-Defekt</p>	<p><i>Knochensequester:</i> Kortikospongiöser Knochen mit leeren Osteozytenhöhlen, in den Havers'schen Kanälen nekrotisches Material, im Markraum ebenso nekrotisches Material, frische Einblutungen und entzündliches Infiltrat. In der PAS-Reaktion Nachweis von dichtgelagerten Pilzmyzelien.</p> <p><i>Unterkieferresektat:</i> Zentral hochgradig chronisch-granulierende und mäßiggradig akute Entzündungsreaktion. Innerhalb der Markräume Fremdmaterial mit Fremkörperriesenzellreaktion. Übergreifen der Entzündung auf Resektionsränder und miterfasste Schleimhaut.</p>
<p>13. S.D.* m 07/2014</p>		<p>Bronchialkarzinom LCLm</p>	<p><u>Knöcherner Resektionsgrenzen:</u> Vitaler Knochen mit geringgradiger Markraumfibrose.</p> <p><u>Zentrale Abschnitte:</u> Superinfizierte Osteonekrose mit chronisch-granulierender und florider Entzündung, Actinomycesdrusen, zonaler Knochenumbau</p>

<p>14. G.J.* w 06/2014</p>		<p>M. Hodgkin LCm-Defekt</p>	<p>Wechsel von vitalem Knochengewebe und leeren Osteozytenhöhlen, in den Markräumen gemischtzelliges entzündliches Infiltrat, fokal Akkumulation von Fibrin und nekrotisches Material, kein atypisches Infiltrat.</p>
<p>15. B. H.-J. m 02/2012</p>		<p>Osteoporose Lm-Defekt</p>	<p><u>Zentraler Querschnitt durch den Knochen:</u> hyperostotischer Knochen, unregelmäßiger Kittlinienverlauf, Bindegewebe mit Übergang in Granulationsgewebe. <u>Resektionsrand:</u> überwiegend vitaler Lamellenknochen, teilweise irreguläre Kittlinie, dazwischen Fibrose (Umbauprozess), fokale Osteonekrose, im Randbereich Aktinomycesdruse. Fibrosierende-granulierende <u>Weichgewebsreaktion</u></p>

16. F. E. *

w

09/2009



Osteoporose

Cm-Defekt

Tab. 10 Behandlungsverlauf im Beobachtungszeitraum bei n=80 Osteonekrosepatienten

Mittlere stationäre Behandlungsdauer 7,5 Tage, signifikante Korrelation zwischen UCONNS und Behandlungsverlauf $r=0,582$ nach Pearson; $p=0,001$. In dieser Tabelle werden prä- und postoperatives Stadium einander gegenübergestellt und entsprechend folgender Definition bewertet (s. letzte Tabellenzeile):

- intakte Schleimhaut, fehlende Entzündungszeichen nach einmaliger/mehrfachen Operation(en)
- partiell freiliegender Knochen/freiliegende Rekonstruktionsplatte, Verkleinerung des freiliegenden Knochenareals ohne akute Entzündung
- keine Veränderung des lokalen Befundes je nach Stadium
- postoperatives Stadium > präoperatives Stadium

Präoperatives Stadium	Postoperatives Stadium				Summe Σ
	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	
Stadium I	n=3	n=0	n=0	n=0	n=3
Stadium II	n=18	n=8	n=4	n=1	n=31
Stadium III	n=14	n=12	n=1	n=6	n=33
Σ	n=35	n=20	n=5	n=7	
Bewertung Ergebnis	Abwesenheit einer ONJ-Läsion n=35 (43,75%)	Reduktion einer ONJ-Läsion n=21 (26,25%)	Status idem einer ONJ-Läsion n=10 (12,5%)	Progression einer ONJ-Läsion n=1 (1,25%)	Unbekannt/Exitus n=13 (16,25%)

Ad 5

Tab.11 Medikamentöse erwünschte und unerwünschte Nebenwirkungen auf den Knochen mit hoher Relevanz für das Studienkollektiv

(mod. nach Bartl et al., 2009, Santos-Silva, 2013; Sivoilella et al., 2013; Allen et Ruggiero, 2014)

Medikament	Erwünschte Wirkungen auf den Knochen
Thiaziddiuretika*	Fördern die Kalziumrückresorption im distalen Tubulus und wirken Kalziumverlusten entgegen
β-Blocker*	Das sympathische Nervensystem ist ein wichtiger Modulator des Knochenstoffwechsels. Eine Inaktivierung führt zur Hemmung der Knochenresorption und Förderung der Knochenbildung
Statine	Die Lebensdauer der Osteoklasten wird verkürzt. Es resultiert eine Hemmung der Knochenresorption
Bisphosphonate	Wichtigste Gruppe der antiresorptiven Substanzen, mit Erfolg bei allen Knochenerkrankungen mit pathologisch erhöhtem Knochenabbau durch Osteoklasten eingesetzt
Denosumab	Humaner monoklonaler Antikörpers gegen RANKL (receptor activator of nuclear κ B ligand), welcher ein wichtiger Mediator der Osteoklastenentwicklung und -aktivität ist. Indikation wie bei Bisphosphonaten, antiresorptive Wirkung bei pathologisch erhöhtem Knochenabbau
Parathormon, rekombinantes Parathormonfragment (Teriparatid)	Osteoanabole Wirkung auf Osteoblasten, zugelassen zur Therapie von Osteoporose
Östrogene, selektive Östrogenrezeptormodulatoren	Antiresorptive Wirkung am Knochen (z. B. Raloxifen®)
<i>Positiver Effekt bei der Knochenheilung</i>	
Knochenmorphogenetische Proteine, Parathormon, -fragmente, Statine, B-Blocker (* signifikant niedrigeres Frakturrisiko bei Hypertoniepatienten)	
Medikament	Unerwünschte Wirkungen auf den Knochen

Glukokortikoidinduzierte Osteoporose	Multifaktorielle Pathophysiologie (Wachstumsfaktoren, Osteoprotegerin, Sexualhormone). Manifeste Osteoporose besonders bei Kindern, jungen Männern und postmenopausalen Frauen, trabekulärer Knochen besonders betroffen
Transplantationsosteoporose (besonders Herz, Leber, Lunge)	Allgemeine Faktoren: Inaktivität, Vitamin D-Mangel, Menopause, Alkohol- und Nikotinabusus. Pharmakologische Effekte durch Diuretika, Antikoagulantien, Glukokortikoide, Cyclosporin A, Tacrolimus
Antiepileptikainduzierte Osteopathie (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure)	Erhöhter Abbau von Vitamin D-Metaboliten, Hemmung des Vitamin-K-Metabolismus (Enzyminduktion), verminderte intestinale Kalziumresorption bzw. renaler Kalzium- und Phosphatverlust, antiandrogene Wirkung, erniedrigte Muskelkraft und Koordinationsstörung, verminderte Sonnenexposition, sekundärer Hyperparathyreoidismus => Osteoporose („Knöppchenphänomen“), Osteomalazie
Antidepressivainduzierte Osteopathie (Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer)	Signifikant häufiger Osteoporose, erhöhte Sturzneigung (Orthostase, Schwindel, Synkopen, Bradykardie)
Tumorthherapieinduzierte Osteoporose („Methotrexatosteopathie“, Osteoporomalazie unter Ifosfamid)	Rarefizierung des Gesamtskeletts durch therapie-induzierten Hypogonadismus (GnRH, Aromatasehemmer, Östrogenantagonisten, Antiandrogene), hochdosierte Glukokortikoide, toxische Effekte der Zytostatika, Strahlentherapie, Immobilisation, Mangelernährung
Tumorthherapie mit Induktion eines sekundären Hypogonadismus	s.o.
HAART-induzierte Osteopathie	Osteopenie bis Osteoporose, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie
Antikoagulantieninduzierte Osteoporose	Abnahme der Knochendichte unter Heparinlangzeittherapie und Vitamin-K-Antagonisten (> 12 Monate; Hemmung von Knochenmatrixproteinen wie Osteokalzin)

<p>Medikamenteninduzierte Osteomalazie</p>	<p>Hemmung der Vitamin D-Produktion (geringe Sonnenexposition bei Heimbewohnern). Hemmung der Vitamin D-Resorption (Cholestyramin). Verstärkter Abbau von Vitamin D und seiner Metabolite durch Enzyminduktion in der Leber (Antikonvulsiva). Hemmung der Phosphatresorption durch aluminiumhaltige Antazida. Hemmung der Knochenmineralisation durch parenterales Aluminium (chronische Hämodialyse)</p>
<p>Medikamenteninduzierte Osteonekrose</p>	<p>Steroidinduzierte Osteonekrose (z. B. Femurkopf). Bisphosphonate, Denosumab, Bevacizumab, Sunitinib (nahezu ausschließlich Maxilla und Mandibula) => Zusammenfassend kann von einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) gesprochen werden (AAOMS 2014)</p>
<p><i>Negativer Effekt bei der Knochenheilung</i> Zytostatika, Antibiotika (Tetracykline, Fluorochinolone), Kortikosteroide, Antikoagulantien, COX-Inhibitoren, Bisphosphonate (Kallusbildung und Mineralisation ungestört, Durchbauung des Kallus zum geordneten Knochen verlängert (Zoledronat nicht unmittelbar nach einer Fraktur geben)</p>	

Tab. 12 Unterschiedliche Bisphosphonate und Kiefernekroserisiken

Bei intravenöser BP-Therapie ist mit einem deutlich höheren ONJ-Risiko zu rechnen, da Osteoklastenvorläufer im Knochenmark effektiver gehemmt werden (Marx, 2014). Unter der Zoledrontatherapie im Vergleich zu Pamidronat (Patienten mit Multiplem Myelom) 9,5-fach höheres ONJ-Risiko (Zervas et al., 2006).

Zoledronat war in der vorliegenden Untersuchung in Übereinstimmung mit der Literatur (Jung et al., 2010) das häufigste verabreichte Medikament.

(++) hohes Osteonekroserisiko, (+) geringes Osteonekroserisiko, (0) kein Osteonekroserisiko

(*) modifiziert nach Piesold et al., 2006; (#) ONJ-Fälle in der eigenen Untersuchung in Prozent

Kursiv: potentester Vertreter der oralen/parenteralen Bisphosphonate und gleichzeitig höchster relativer Affinität zum Knochen (Bartl et al., 2008)

Gruppe	Wirkstoff	Handelsname	Relative Wirkpotenz	Indikationen	ONJ-Risiko	
					*	# (n=80)
Alkylbisphosphonate	Etidronat	Didronel®, Diphos®	1	M. Paget, Osteoporose, Knochenmetastase	0	----
	Clodronat	Ostac®, Bonefos®	10	Tumorassoz. Hyperkalziämie, Knochen- metastase, Plasmozytom	(+)	----
Aminobisphosphonate	Pamidronat	Aredia®	100	Tumorassoz. Hyperkalziämie, Knochen- metastase, Multiples Myelom	++	+ (5,3%)
	<i>Alendronat</i>	Fosamax®	1000	M. Paget, Osteoporose, Tumorassoz. Hyperkalziämie	+	+ (7%)

	Ibandronat	Bondronat®, Bonviva®	10 000	Tumorassoz. Hyperkalziämie, Knochen- metastasen	(+)	+ (5,3%)
Bisphosphonate mit basischen, stickstoffhaltigen Heterozyklen	Risedronat	Actonel®	5000	Osteoporose, M. Paget	(+)	----
	Zoledronat	Aclasta®, Zometa®	20 000	Osteoporose Tumorassoz. Hyperkalziämie, Knochen- metastase, Multiples Myelom	(++) ++	(++) ++ (82,5%)

Tab. 13 Radiologische Diagnostik, typische Befunde und Empfehlungen für die Praxis bei Patienten mit einer Kiefernekrose

Grundsätzlich sind radiologische Befunde der ONJ unspezifisch. Nach Bianchi et al., 2007 wurden in dieser Untersuchung erhoben (Abb. 12 und 13): (1) Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur, (2) Kortikalisarosion, (3) Osteosklerose, (4) Sequesterbildung, (5) Subperiostale Knochenneubildung. Gruppierung in Clustern entsprechend den klinischen Stadien der ONJ.

Radiologische Diagnostik	Konventionelle Röntgenaufnahme	DVT / CT	MRT	Skelettszintigraphie, SPECT, F18-PET
---------------------------------	---------------------------------------	-----------------	------------	---

<p>Radiologische Zeichen der ONJ</p>	<p>Verdickung der Lamina dura, nicht heilende Extraktionsalveole, prominenter Mandibularkanal (Einengung), Sklerose am Alveolarkamm. Diese Befunde finden sich auch in Quadranten ohne Knochenexposition und können bei Screening-Untersuchungen als Risikofaktoren berücksichtigt werden. Aufnahme untertreibt hinsichtlich der tatsächlichen Ausdehnung</p>	<p>Im Frühstadium der ONJ fokale Sklerose als Ausdruck der trabekulären Disorganisation, später periostale Reaktion und Sequestration In Analogie zur klinischen Stadieneinteilung => CT-Stadien (Bianchi et al. 2007) A: keine Zeichen B: trabekuläre Veränderungen und Kortikalisarosion C: B+Osteosklerose, Sequester < 15 mm D: C + Sequester > 15 mm. Radiologische Zeichen sind ausgedehnter als klinischer Befund</p>	<p><u>Veränderungen des Knochenmarks:</u> <u>Im Frühstadium Verlust der normalen Hyperintensität</u> T1: hypointens T2: hyperintens <u>Manifeste Osteonekrose :</u> <u>a) Exponierte Osteonekrose (Hypozellularität, Hypovaskularität)</u> T1 und T2: hypointens <u>b) Nichtexponierter Knochen:</u> T1: hypointens T2: hyperintens (Hyperzellularität, Hypervaskularität, Osteogenese als Ausdruck der Entzündung; Bedogni et al., 2008). Gadoliniumgabe –Enhancement in den</p>	<p>Funktionelle Aufnahme (von Vaskularisation und Osteoblastenaktivität abhängig), Im Frühstadium der ONJ (präklinisch) geringe, später erhöhte Radionuklidaufnahme, geringe Auflösung, Nachweis von <u>subklinischen</u> hypermetabolischen Foci 10-14 d <u>bevor</u> Veränderungen der Mineralisation sichtbar werden. Fusion der funktionellen und morphologischen Aufnahmen (Hoefert et Eufinger 2011)</p>
---	---	---	---	--

			umgebenden Weichteilen, reaktive Lymphadenopathie, Osteodestruktion	
Wertung und Empfehlung für die klinische Routine	Basisdiagnostikum, in den meisten Fällen ab ONJ-Stadium I (AAOMS) für die Therapieentscheidung ausreichend	Bei ausgedehnten Befunden zu empfehlen, Überlegenheit durch 3D- Darstellung. Im Gegensatz zum DVT im CT (Weichteilfenster) Mitbeurteilung der periostären Weichteile möglich	Im Vergleich zum CT sind 1. bereits im Frühstadium (ONJ-Stadium 0 nach AAOMS) Veränderungen zu erkennen und 2. die reale Ausdehnung korrekter zu erfassen 3. bessere Darstellung der periostären Weichteile	In der Routine nicht zu empfehlen, Nutzung (subklinisches ONJ-Stadium 0) sofern von Seiten der Onkologen im Rahmen des (Re)Staging veranlasst.

Tab. 14 Mikroskopische Untersuchungen und histopathologische Charakteristika der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose

LM: Lichtmikroskopie, HM: Histomorphometrie, CLSM: Konfokale Laserscanningmikroskopie, SEM: Rasterelektronenmikroskopie

Mikroskopische Diagnostik	LM (eigene Ergebnisse)	HM (Parfitt et al., 1987, Favia et al., 2009; Paparella et al., 2011)	CLSM (Favia et al., 2009)	SEM (Lee et al., 2002; Sedghizadeh et al, 2008; Hoefert et al., 2010)
----------------------------------	----------------------------------	---	-------------------------------------	---

Mikroskopische Zeichen der ONJ	(von superfiziell nach profund) Partiiell noch erhaltenes Plattenepithel mit unregelmäßiger hyperplastischer Verbreiterung und Ulzeration, angrenzend Granulationsgewebe. Zur Tiefe hin spongiöser Knochen mit lakunärer Resorption, kleinherdig Ostoidineubildung. Zwischen Knochenbälkchen Granulationsgewebe, zur Tiefe Sklerose und nekrotische Knochenbälkchen. Zwischen den nekrotischen Knochenbälkchen granulozytäre Ansammlungen und drusenartige Bakterienkolonien. Avitale Trabekelbruchstücke spongiösen und kompakten Knochens. Kittlinien noch schemenhaft erkennbar und	Dicke der Knochentrabekel <i>erhöht</i> , Durchmesser der Osteone <i>(erhöht)</i> , Durchmesser des Haversschen Kanals <i>(reduziert)</i> , Dichte der Haversschen Kanäle /mm ² reduziert, Durchmesser Osteozyten <i>erhöht</i> , Distanz Trabekulae-Haversscher Kanal <i>erhöht</i> . Paparella et al., 2011 beschreiben histopathologisch eine Sklerose (dickere Trabekulae als bei gesundem Knochen zu Ungunsten des Knochenmarks) sowie ein	Es zeigen sich drei charakteristische Areale: 5. <u>Aktiver Entzündungsprozess</u> : hier überwiegen weichgewebige Strukturen, ein entzündliches Infiltrat, Nekrose und Knochenresorption 6. <u>Nekrotische Knochenstrukturen</u> : Leere Osteozytenhöhlen, entzündliche Zellen in weiten Haversschen Kanälen 7. <u>Vitales Knochengewebe</u> : Verdickung der Knochentrabekel,	Mikrocracks: In 54% der Proben von ONJ-Patienten Mikrorisse, dagegen 0% bei Osteomyelitis und Osteoradionekrose. Unter oraler BP-Therapie ohne ONJ 29% und Osteoporosepatienten 17%. Die durch mechanische Belastung entstehenden Microcracks stellen einen Stimulus für das Knochenremodeling dar. Biofilm: Nachweis von 2-15 bakteriellen Morphotypen und Hefepilzen auf nekrotischem Knochen, Koaggregation zwischen verschiedenen Spezies.
---------------------------------------	---	--	---	---

	zeigen einen unregelmäßigen Verlauf. Markraumfibrose, optisch leere Osteonenzentren und optisch leere Osteozytenhöhlen.	mosaikartiges trabekuläres Muster des Knochens (bei einigen Kompartimenten ohne Kontakt zum Knochenmark) wie bei M. Paget.	interosteone Knochenapposition, geringere Dichte an Haversschen Kanälen, welche zudem kleiner sind.	
Wertung	Die Autoren schlussfolgern, dass infolge <u>positiver Knochenbilanz</u> unter der Bisphosphonattherapie und des konsekutiv höheren <u>metabolischen Bedarfs</u> einerseits, bei gleichzeitig <u>reduzierter vaskulärer Dichte</u> andererseits, eine Unterversorgung des neuen Knochens resultiert. Es entsteht eine <u>Nekrose</u> , die bakteriell <u>superinfiziert</u> wird (Favia et al., 2009). In der Konsequenz würde dies bedeuten, dass bei der ONJ eine Störung des Knochenmetabolismus zugrunde liegt. Bei latentem Knochenschaden tritt infolge <u>ausbleibenden oder verzögerten Reparaturreizes</u> im Falle eines Traumas ein <u>locus minoris resistentiae</u> auf (Allen 2009).			

Tab. 15 Histopathologische Gegenüberstellung verschiedener Osteopathien des Kieferknochens mit gestörter Remodellierung

Im Jahr 1838 berichtete Friedrich Wilhelm Lorinser in Wien erstmals über eine Kiefernekrose nach Exposition gegenüber weißem Phosphor („phosphorismus chronicus“). Bei dieser Phosphornekrose (engl. „phossy jaw“) handelte es sich lange bevor die bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose („bis-phossy jaw“) beschrieben wurde aller Wahrscheinlichkeit nach um das gleiche Krankheitsbild. Unter physiologischen Bedingungen reagiert weißer Phosphor zu Aminobisphosphonaten (Marx, 2008).

	Osteomyelitis (SOJ)	Osteoradionekrose (ORN)	Osteochemonekrose („phossy jaw“, ONJ bzw. MRONJ)	Osteopetrose
Toxizität	Pathologisches Remodeling infolge dentogener Infektion	Hoher linearer Energietransfer, Strahlentherapie-bedingtes gestörtes Remodeling	Toxische antiosteoklastische und antiangiogenetische Wirkung der BP etc., gestörtes Remodeling	Bei normalem Knochenanbau liegt eine gestörte osteoklastäre Resorption vor (gestörte Entwicklung der Osteoklastenvorläuferzellen, Differenzierung zu reifen Osteoklasten, Resorptionskapazität oder Enzymausstattung; Trivellato et al., 2009; Garcia et al., 2013)

Mikroorganismen	Bakterielle Mischflora Dominanz von Actinomyces (Marx et Tursun, 2012)	Bakterielle Mischflora. Mikroorganismen an der Knochenoberfläche (Marx et Tursun, 2012)	Biofilm aus 2-15 verschiedenen bakteriellen Morphotypen an der Knochenoberfläche (Genus Fusobacterium, Streptococcus, Staphylococcus, Actinomyces, Selenomonas, Bacillus, 3 verschiedene Treponementypen). Candida albicans.	Sekundäre Osteomyelitis möglich
Knochenzellen	Vitale Osteoklasten, reaktive Knochenneubildung	Hypozellularität	Leere Howship-Lakunen, Abwesenheit / reduzierte Zahl von Osteoklasten. Reaktive Knochenneubildung	Reduzierte Anzahl an Osteoklasten,
Knochenmark	Hyperämie und Thrombose, gemischtzelliges entzündliches Infiltrat	Fibrose, Hypozellularität, Hypovaskularität	Fibrose, entzündliches Infiltrat	Dramatische Verminderung der Markräume, Zytopenie, Hypovaskularität
Gefäße		Hypovaskularität, Hyalinisierung	Siehe Tab. 14	Hypovaskularität

Weichteile	Vitales Periost, umgebende Weichteile im wesentlichen unverändert	Chronische Mukositis, Radioderm	<p>Periostale Knochenneubildung scheinbar nicht beeinträchtigt (vitales Periost, ossifizierende Periostitis., Abb. 40; Marx, 2014).</p> <p>In vitro und in vivo inhibierender Einfluss der BP auf die Mukoperiostheilung (Vitalität, Migration, Proliferation von Keratinozyten, Fibroblasten).</p> <p>In Biopsien des Mukoperiostes von ONJ-Patienten wurde eine signifikant geringere Angiogenese beobachtet, jedoch eine unveränderte Vaskularisation (Wehrhan et al., 2011c).</p>	Subperiostale Knochenneubildung
Lokalisation / Prädilektionsstellen	Unterkiefer (Marx et Tursun, 2012)	Unterkiefer (Marx et Tursun, 2012)	Oberkiefer und Unterkiefer multizentrische, bilaterale/bignathe und diffuse Ausdehnung der Osteonekrose (Hansen et al., 2006 und Ergebnisse der vorliegenden Studie)	Systemische Erkrankung (Trivellato et al., 2009; Garcia et al., 2013)

Tab. 16 Patienten mit antiosteoklastärer Therapie – Behandlungsempfehlungen für die zahnärztliche Betreuung

Die Empfehlungen basieren auf der DGZMK-Leitlinie (Piesold et al., 2006) und sind mit Maßnahmen bei geplanter Strahlentherapie in der Kopf-Halsregion (Studer et al., 2011) vergleichbar. Vor einer antiresorptiven Therapie gilt es das künftige Osteonekrosrisiko abzuschätzen (Landesberg et al., 2011; Borm et al., 2013). Während der BP- oder Denosumab-Therapie sollten Zahnextraktionen möglichst vermieden werden (Kyrgidis et al., 2013). MHI – Mundhygieneinstruktion, PA – Parodontitisbehandlung.

ONJ-Risiko	Galenik der BP-Behandlung	Zahnärztliche Maßnahmen vor BP-Therapie	Zahnärztliche Maßnahmen während/nach BP-Therapie	Grundleiden der Patienten
Hoch	i.v.-Gabe (mehr als 12 Monate), Kombination mit Chemo-, Strahlen-, Kortikoidtherapie (bei Denosumab s.c.)	Aufklärung über Risiko, MHI, PA, Zahnextraktionen: Devitale Zähne, apikale Läsion, profunde Parodontitis/Karies, Glättung von Knochenkanten, primäre Naht. Sanierung 14 d vorher abgeschlossen	Recall, Konservative Behandlung statt chirurgische Intervention, Kontrolle auf Druckstellen. Atraumatische Extraktion, dichter Wundverschluss, Antibiose, Nachsorge	Malignes Grundleiden mit Knochenmetastasen
Niedrig	Orale Gabe, i.v.-Gabe einmal jährlich (bei Denosumab s.c.)	Routineuntersuchung, chirurgische Maßnahmen sollten vorher abgeschlossen sein	Risiko der ONJ steigt ab 3 Jahre BP-Therapie	Patienten mit nicht kortikoidassoziierter Osteoporose

10 Anhang Kasuistiken

Ad 4

Im Folgenden werden beispielhaft *ausgewählte typische Kasuistiken* verschiedener Grunderkrankungen inkl. lokaler und systemischer onkologischer Therapie dargestellt.

Mammakarzinom (H. H., 68 Jahre)

Primär intraabdominell metastasirendes Mammakarzinom rechts pT1 pN2 M1 G2 HR+ (ED 2000), ossäre Metastasierung in LWK2/3 und Acetabulum. Eingeleitete therapeutische Maßnahmen:

- Radiotherapie
- monatliche Bisphosphonattherapie mit Pamidronat (Aredia®)
- Zytostatische Therapie Epirubicin und Paclitaxel 6 Zyklen
- Endokrine Therapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol (Femara®), 2002-2006
- Bisphosphonattherapie mit Zoledronat 4 mg monatlich, 2002-2005
- Manifestation der Kiefernekrose im Unterkiefer links (2005), kastenförmige Unterkieferteilresektion
- Endokrine Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (2006) und
- Antiöstrogen Fulvestrant (Faslodex®) bei steigendem Tumormarker, 2007
- Zytostatische Therapie mit Capecitabin (Xeloda ®) 02/2008-08/2008
- Bisphosphonattherapie mit Ibandronat 4 mg monatlich seit 01/2008
- Endokrine Therapie mit dem Aromatasehemmer Exemestan (Aromasin®) 10/2008-01/2009
- Zytostatische Therapie mit Paclitaxel (Taxol®) 6 Zyklen, 03-05/2009
- Zytostatische Therapie mit Vinorelbin (Navelbine®) 8 Zyklen, 05-07/2009
- Zytostatische Therapie mit Carboplatin 1 Zyklus, 08/2009
- 09/2009 obere Gastrointestinale Blutung, tumorbedingte Duodenalstenose und Verschlussikterus (Duodenalstent). Tumorprogress des hepatisch, intraabdominal, ossär und pleural metastasierenden Mammakarzinoms. Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV).

Multiples Myelom (H. G., 73 Jahre)

IgG-Kappa-Leichtketten im Stadium CS3 ISS2 (ED 03/2010), Histologie – monoklonale Plasmazellinfiltrate, Zytogenetik – Trisomie 11, Manifestation – diffuse Infiltration von

BWK und LWK mit Höhenminderung, Verlaufsparemeter – Serumelektrophorese, Ganzkörper low dose CT und MRT-Wirbelsäule.

Nebendiagnosen:

Arterielle Hypertonie, Status nach Lungentuberkulose, Hyperthyreose, Testosteronmangel, Osteoporose, Tumorschmerzen, leichte kombinierte Ventilationsstörung, chronische Niereninsuffizienz NKF-Stadium 3 (National Kidney Foundation), degenerative Wirbelsäulenveränderungen.

Eingeleitete therapeutische Maßnahmen:

- Konditionierung: Melphalan 140 mg/m² Körperoberfläche
- Bisphosphonattherapie mit 4 mg Zoledronat monatlich
- Manifestation der Kiefernekrose (Unterkiefer rechts) mit einem Submentalabszess (03/2013), zunächst Abszessinzision, antibiotische und antiseptische Maßnahmen
- 6 Zyklen Induktionschemotherapie: Bortezomib / Doxorubicin / Dexamethason-Schema
- Serologie (IgG 47,9 g/l; Gesamteiweiß 94 g/l; Nachweis eines Extragradients 34%), Restaging Low-dose CT
- Zellapherese von CD 34+ Zellen 10/2010
- Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und nachfolgende autologe Stammzellrückgabe (PBSCT) 12/2010 und 02/2011
- Im Ergebnis Erzielung einer anhaltenden partiellen Remission und kompletter hämatologischer Regeneration (nach den Responsekriterien der International Myeloma Working Group)

Regelmäßige hämato-onkologische *Nachsorge* und Empfehlungen:

- Isoniazid und Vitamin B6 für 3-6 Monate nach Hochdosischemotherapie
- Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol und Trimethoprim) mind. 6 Monate nach Hochdosischemotherapie
- Fortführung der Bisphosphonattherapie (Zoledronat 4 mg i.v. alle 4 Wochen für ein weiteres Jahr, dann alle 3 Monate)
- systemorientierte Bildgebung, ggf. Strahlentherapie der ossären Herde

- Im Falle eines Progresses der Erkrankung ggf. Lenalidomid oder Thalidomid
- Nach erfolgter Stammzelltherapie sind eine saisonale Gripeschutzimpfung sowie Auffrischungsimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hämophilus influenzae, Poliovirus, HBV möglich.
- Regelmäßige Einschätzung der kardialen, pulmonalen hepatischen und renalen Funktion zur Früherkennung von therapieassoziierten Toxizitäten.
- *Krebsfürsorge* bei erhöhtem Risiko für Zweitmalignome!

Prostatakarzinom (K. B., 71 Jahre)

mit Fernmetastasierung (Wirbelsäule, Becken, Orbita links, Meningeosis carcinomatosa), Karnofsky-Index 60% (ED 05/2005).

Eingeleitete therapeutische Maßnahmen:

- Operation und Strahlentherapie (2005),
- Chemotherapie mit Docetaxel und Prednisolon (2010-06/2011)
- BP-Therapie mit Zoledronat monatlich seit 2005
- Radionuklidtherapie mit 186-Renium-HEDP (2012)
- 07/2012 Nasennebenhöhlen-Operation bds. bei klinischer Bild einer Pansinusitis, Histologie undifferenziertes Karzinom
- 07/2012 Ganzhirnbestrahlung in Helmfeldtechnik inkl. Nasennebenhöhlen ad 36 Gy (Einzeldosis 3 Gy)
- 08/2011 Kieferosteonekrose rechter Oberkiefer, Nekrotomie und modellierende Osteotomie, Rehrmannplastik, antibiotische Therapie mit Augmentan®
- Medikation:
 - Antidepressiva Amitriptylin (Saroten®) und Mirtazapin (Remergil®)
 - Antiphlogistische Therapie Prednisolon und topisch Mometason-Nasenspray (Nasonex®)
 - Endokrine Therapie Abirateron (Zytiga®) 250 mg (0-4-0)
 - Spasmolytikum Spasmex 15 mg (1-0-1)
 - Analgetische Therapie mit Pregabalin (Lyrica®), Metamizol, Dexamethason, Hydromorphon und Celecoxib.

Nierenzellkarzinom (S. K., 59 Jahre)

Pulmonal, hepatisch, ossär und zerebral metastasierend, pT3aN0R0M1G3 (ED 02/2005).

Eingeleitete therapeutische Maßnahmen:

- Tumornephrektomie, Resektion von Lungen- und Lebermetastasen, Fixateur interne LWK3-LWK5,
- Strahlentherapie bei diffuser zerebraler Metastasierung (11/2009-04/2010),
- Bisphosphonattherapie mit 4 mg Zoledronat monatlich seit 11/2009
- Antiangiogenetische Therapie mit Pazopanib (Votrient®), ein Multityrosinkinase-inhibitor gegen Rezeptortyrosinkinasen VEGFR 1,2,3 und PDGFR sowie c-kit,
- Osteonekrose im Unterkiefer rechts 07/2010, Zahnextraktion und modellierende Osteotomie.

Langerhanszell-Histiozytose (K. U., 39 Jahre)

Entfernung eines hochparietal gelegenen Kalottentumors rechts, Palakoplastik, Histologie: Langerhanszell-Histiozytose (ED 08/1998). Progress der Erkrankung mit Befall des Mastoids, der Wirbelsäule, der Leiste, des Schulterblattes sowie des Kreuzbeins.

Eingeleitete therapeutische Maßnahmen:

- 12/1998 primäre Chemotherapie mit Vincristin 10 mg/Woche über 24 Wochen
- 05/2000 bis 07/2001 Strahlentherapie von Teilbereichen der HWS, BWS, LWS, des Beckens und der Klavikularegion (20 bis 40 Gy je nach Region)
- 08/2001 bis 01/2002 Chemotherapie mit Vinblastin in Kombination mit Prednisolon
- 4-wöchentlich Zoledronat-Therapie über 7 Jahre (05/2000 bis 07/2007)
- 08/2007 Manifestation der infizierten Osteochemonekrose nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer beidseits
- Zunächst konservative Therapie, dann kastenförmige Kieferresektionen beidseits mit dichtem Weichteilverschluss

Verlaufskontrolle inkl. Bildgebung

- Gewicht stabil, anhaltende Remission der Grunderkrankung erzielt, relevante Laborparameter im Normbereich
- Infolge Osteonekrose erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Rheumatoide Polyarthritits (H.V., 74 Jahre)

Seronegative rheumatoide Arthritis (ED 1994) im Larsen-Stadium IV-V.

Nebendiagnosen: sekundäre Osteoporose mit BWK12- und LWK2-Fraktur (qCT 33,8 mg/ml Hydroxylapatit-Äquivalent LWK4), Vitamin B12-Mangel.

Eingeleitete therapeutische Maßnahmen:

- Basistherapeutika (nacheinander Tauredon, Sulfasalazin, Methotrexat)
- Prednisolon 8 mg per os seit 2009
- zuletzt Basistherapie mit Leflunomid
- Bisphosphonattherapie mit Alendronat 70 mg wöchentlich (1992-2009)
- Bisphosphonattherapie mit Zoledronat (Aclasta®) einmal jährlich 5 mg (seit 07/2011)
- Manifestation einer Osteonekrose im Unterkiefer rechts 02/2012, muldenförmige Osteotomie und Sequestrotomie
- Medikation:
 - Vitamin B12 1000 µg (einmal monatlich s.c.)
 - Hydromorphon 4 mg
 - Mirtazapin 30 mg.

Lebenslauf

Dr. med. dent. Waldemar Reich
Wielandstr. 27
06114 Halle / Saale

Geburtsdatum: 14.10.1975
Geburtsort: Abai, Gebiet Tschimkent (ehem. SU)
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Eltern: Eduard Reich,
Maria Reich, geb. Hagen
Geschwister: ein Bruder (41) und zwei Schwestern (34 und 28)

Schulbildung: 1982 – 1985 Grundschule Abai
1985 – 1990 Mittelschule Abai
(Mai 1990 Immigration in die BRD als
Spätaussiedler)
1990 – 1992 Hauptschule, Bad Essen / Lintorf
1992 – 1993 Hauptschule, Bad Essen
1993 – 1996 Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium,
Osnabrück

Schulabschluss: Abitur

Zivildienst: 03.06.1996 – 30.06.1997

Studium: Zahnmedizin WS 97/98 bis SS 2002
Medizin WS 02/03 bis SS 2009
an der medizinischen Fakultät der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Halle (Saale)

Hochschulabschluss: Staatsexamen Zahnmedizin
Staatsexamen Medizin

Berufspraxis:

Von 02/2003 bis 07/2008 als Zahnarzt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Zahnärztliche Chirurgie

Von 01.12.09 bis 31.05.14 als Arzt in Weiterbildung an der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie (Prof. Dr. Dr. J. Schubert, PD Dr. Dr. A.-W. Eckert, Prof. Dr. Dr. E. Nkenke) an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Facharztbezeichnung:

Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (22.05.2014),
Ärztchammer Sachsen-Anhalt

Wissenschaftliche Tätigkeit:

Promotion zum Dr. med. dent 10.01.2006 an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

„Der Ames- und Mikrokerntest als Möglichkeiten zur Früherkennung kanzerogener Exposition in der Mundhöhle und ihre Beziehung zum dentalen Status.“

Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGMKG, EACMFS.

Halle / Saale, 03.02.2015

Dr. med. dent Waldemar Reich

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde.

Die Arbeit wurde unter wissenschaftlicher Betreuung von Prof. Dr. Dr. J. Schubert begonnen und unter der Betreuung von apl. Prof Dr. Dr. A. W. Eckert (Halle/Saale) abgeschlossen.

Die Dissertationsschrift wurde an keiner anderen Institution bzw. an keiner anderen medizinischen Fakultät eingereicht.

Halle / Saale, 03.02.2015

Dr. med. dent. Waldemar Reich

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. A. W. Eckert danke ich für die Möglichkeit der Promotion an der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Herrn Prof. Dr. Dr. J. Schubert danke ich für die Überlassung des Themas.

Ich danke ferner den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Herrn Dr. U. Bilkenroth vom Institut für Pathologie Lutherstadt Eisleben und Herrn Dr. M. Herrmann-Trost und Mitarbeitern des Instituts für Pathologie Reilstr. für die histopathologische Betreuung.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. G. Moritz und Herrn PD Dr. G. Tschuch vom Institut für Biologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Naturwissenschaftliche Fakultät I, Bereich Zoologie/Entwicklungsbiologie für die Unterstützung bei der Rasterelektronenmikroskopie.

Mein besonderer Dank gilt den Kollegen der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, die auf Station, im Zentral-OP und in der Ambulanz auf unterschiedliche Weise zum Fortgang dieser klinischen Arbeit beigetragen haben. Nicht zuletzt möchte ich meinen Dank an Frau Barchmann richten, welche zu Beginn bei der Datenakquise mitgewirkt hat.