

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

**Evaluation des Stellenwertes von prophylaktischen Maßnahmen zur
Verbesserung der Mundgesundheit als Behandlungsstrategie zur
Vermeidung Bisphosphonat-assoziiierter Knochennekrosen bei Patienten
mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom**

Jana Hein

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff
2. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 27.02.2013 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2013 angenommen.

In Liebe und Dankbarkeit
meinen Eltern Karin und Bodo Hein
und meinem Bruder Michael
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
1.1. Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose (BRONJ)	5
1.1.1. Definition.....	8
1.1.2. Pathophysiologie.....	10
1.1.3. Epidemiologie	12
1.1.4. Individuelles Risiko und Kofaktoren.....	13
1.1.5. Klinik	16
1.1.6. Betreuungskonzept für Patienten mit relevantem Risiko.....	17
1.1.7. Therapie	19
1.2. Bisphosphonate	22
1.2.1. Historie	22
1.2.2. Wirkungsweise auf den Knochenstoffwechsel	23
1.2.3. Wirkungsweise auf das Metastasenwachstum.....	25
1.2.4. Chemische Struktur und Pharmakologie	26
1.2.5. Indikation und Nutzen.....	28
1.2.6. Substanzen	30
1.2.7. Nebenwirkungen und Kontraindikationen.....	31
2. AUFGABENSTELLUNG	33
3. MATERIAL UND METHODEN	35
3.1. Patienten und Methodik	35
3.2. Betreuungsteam	36
3.3. Datenerhebung	37
3.3.1. Anamnese.....	38
3.3.2. Untersuchung.....	40

3.4. Prophylaxe und Therapie	43
4. ERGEBNISSE	45
4.1. Patientendaten	45
4.2. Tumorspezifische Daten	46
4.2.1. Bisphosphonattherapie	47
4.2.2. Onkologische Begleittherapien.....	48
4.2.3. Komorbiditäten.....	50
4.3. Dentalspezifische Daten	51
4.3.1. Dentogene Erkrankungen.....	51
4.3.2. Dentale Behandlungen	52
4.3.3. API/PSI.....	54
4.3.4. Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose	56
5. DISKUSSION	57
6. ZUSAMMENFASSUNG	66
7. LITERATURVERZEICHNIS	68
8. ANHANG	82
8.1. Abbildungen	82
8.2. Tabellen	85
8. LEBENSLAUF	86
9. DANKSAGUNG	88

1. EINLEITUNG

1.1. Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose (BRONJ)

Die Osteochemonekrose oder sogenannte Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose (Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, BRONJ) im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich ist eine Erkrankung, die insbesondere bei Patienten mit maligner Grunderkrankung und begleitender Bisphosphonattherapie auf Grund von spezifischen pathophysiologischen Prozessen auftreten kann (1, 2, 3).

Die BRONJ zeigt ein typisches Erscheinungsbild (siehe Abbildung 1). Sie ist mit einer aseptischen oder putriden Infektion der Kieferknochenregion assoziiert und geht häufig mit stärkeren Schmerzen, Foetor ex ore und einer schlechten Wundheilungstendenz einher. Das individuelle Risikoprofil für die Entwicklung einer BPONJ variiert stark und ist von einer Vielzahl einflußnehmender Faktoren abhängig.



Abbildung 1. Darstellung des typischen Erscheinungsbildes der BRONJ im Unterkiefer mit putriden Sekretion und der Exposition von nekrotischem Knochen der Mandibula.

Einerseits gibt es bislang keinen etablierten Algorithmus zur Behandlung dieser mit Bisphosphonaten assoziierten Nekrosen, andererseits besteht das Hauptproblem der Therapie darin, dass neben dem avitalen, entzündeten Knochen auch gesunder Knochen der Kieferregionen entfernt werden muss. Kommt es nicht zum Behandlungserfolg, so sind größere operative Eingriffe erforderlich, welche mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen und einen tiefgreifenden Einschnitt in die Lebensqualität bedeuten (4, 5, 6). Die Patienten erleiden Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme und der Sprechfähigkeit (siehe Abbildung 2). Infolgedessen benötigen die Betroffenen sehr aufwändige und schwerwiegende Therapieformen mit entsprechend häufigen Krankenhausbesuchen. Die Rezidivrate liegt höher als bei anderen Erkrankungen der Kieferknochen. Die Rehabilitation gestaltet sich schwierig (73).

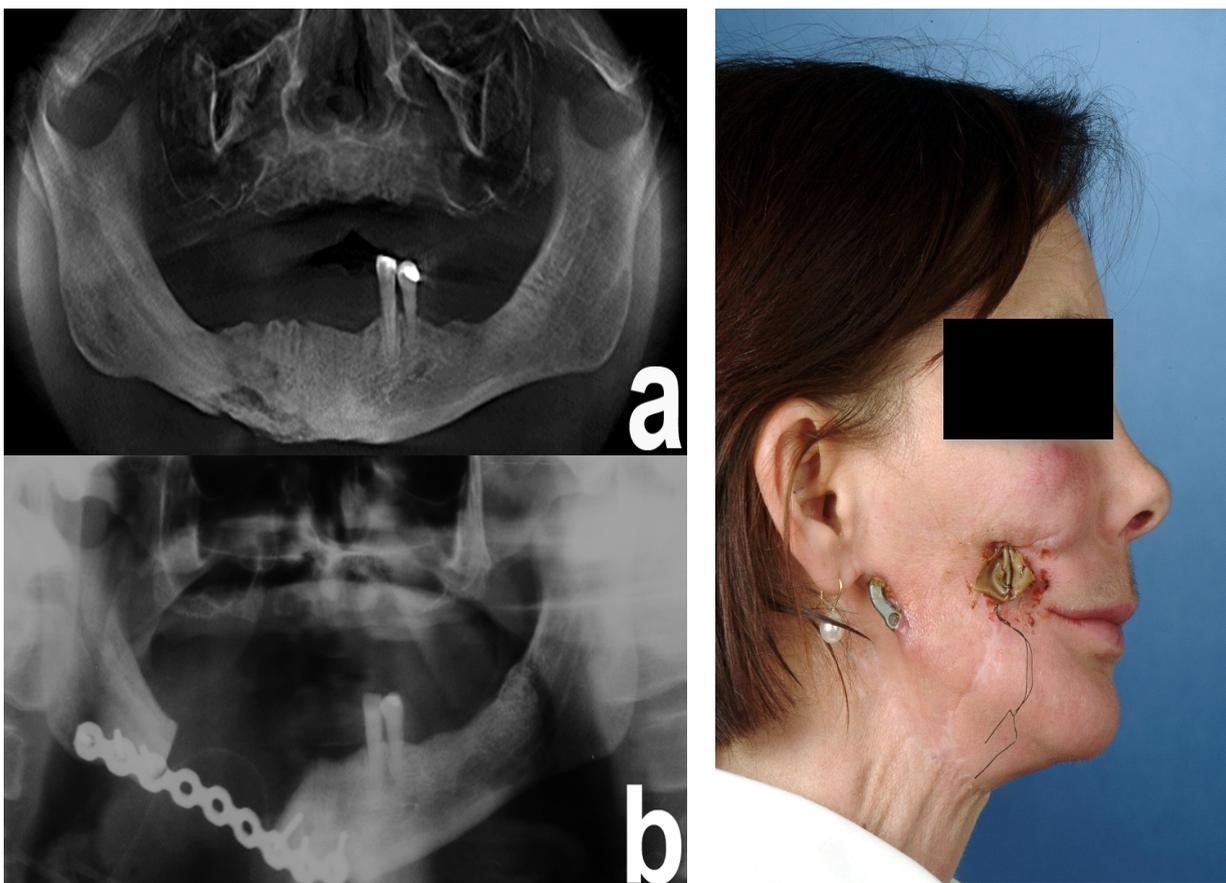


Abbildung 2. (a) DVT einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose der rechten Mandibula. (b) nach UK-Kastenresektion und Rekonstruktion mittels Platte. (c) Komplikation einer bestehenden Rekonstruktionsplatte mit Perforation der Haut und starker putriden Sekretion mit Abszedierung als Symptom eines erneuten Rezidives

Neben der zielgerichteten Therapie und kontinuierlichen Langzeitbetreuung bilden die Maßnahmen zur Vermeidung einer BRONJ durch Anwendung einer intensiven Prophylaxe einen wichtigen Therapieansatz. Diese Prophylaxemaßnahmen sollen das Auftreten einer Nekrose im Kiefer bei Patienten mit einer aus onkologischen Gründen notwendigen Therapie mit intravenös zu verabreichenden, hochdosierten Bisphosphonaten verhindern. Entscheidend sind hier die Sensibilisierung des Patienten für die notwendige Intensivierung der eigenen Maßnahmen zur Erhaltung der Mundhygiene, die Verbesserung der Mundgesundheit mithilfe der in einer Bisphosphonat-Sprechstunde durchgeführten prophylaktischen Maßnahmen und die psychologische Unterstützung während der Therapietermine. Diese Ziele können in enger Zusammenarbeit der behandelnden Ärzte und Zahnärzte unter Abstimmung der jeweiligen Therapieformen und Prophylaxeschritte erreicht werden und stellen das Therapieoptimum dar.

Es war Ziel der vorliegenden Studie, dieses Optimum zu erreichen. In enger Zusammenarbeit innerhalb eines entsprechenden multiprofessionellen Teams wurde eine risikobehaftete Patientenkohorte, in diesem Fall die Studiengruppe, durch zahnmedizinische Prophylaxemaßnahmen behandelt. Neben der Verbesserung der Mundhygiene wurde versucht, durch eine psychologische Mitbetreuung positiven Einfluß auf die Lebensqualität der onkologischen Patienten zu nehmen. Als Vergleichskollektiv wurden Patienten herangezogen, die bisher keine speziellen Prophylaxemaßnahmen erhielten, sondern lediglich die üblichen Vorstellungen beim Hauszahnarzt durchführten. Beide Kohorten setzten sich aus Patienten zusammen, welche an einem ossär metastasiertem Prostatakarzinom erkrankt waren und bei denen eine hochdosierte Bisphosphonattherapie indiziert war.

Am 20.04.2012 wurde die Studie auf der 26. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) in Dresden mit dem Wrigley Prophylaxe Preis 2012 im Bereich Wissenschaft ausgezeichnet.

1.1.1. Definition

Knochennekrose per definitionem beschreibt den Zustand avitalen Knochengewebes durch Untergang von Knochen- und Knochenmarkszellen und des intraossären Kapillarnetzes (14). Unter die Knochennekrosen des Kiefers fallen die Osteoradionekrose nach Strahlentherapie maligner Tumoren der Kopf-Hals-Region, die diffus sklerosierende Osteonekrose unklarer Genese und die Osteonekrose infolge einer eitrig sequestrierenden Osteomyelitis (25). Die BRONJ gilt als eigene pathophysiologische Entität unter den Knochennekrosen (22). Folgende nachgenannte Definitionskriterien wurden zur klinisch-pathologischen Abgrenzung der BRONJ von anderen Knochennekrosen der Kieferregion oder das Krankheitsbild imitierenden Wundheilungsstörungen entwickelt:

Nach Definition der S1-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen“ der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie DGMKG (06/2007, in Überarbeitung 06/2011) handelt es sich bei der BRONJ um:

- Osteonekrose der Kieferknochen
- Freiliegender Knochen ohne Heilungstendenz
- In Assoziation mit Bisphosphonat-Langzeittherapie
- Lokal nicht durch ein anderes pathologisches Geschehen erklärt (12).

Nach Definition der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons AAOMS (Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw 2007, Update 2009) müssen 3 Diagnosekriterien zum Vorliegen einer BRONJ gegeben sein:

- Enoral oder extraoral freiliegender Kieferknochen ohne relevante Anzeichen einer Sekundärheilung über mehr als 8 Wochen
- Laufende oder stattgehabte Bisphosphonat-Therapie
- Keine vorausgehende Strahlentherapie ursächlich für freiliegenden Knochen (1, 13)

Zur Stadieneinteilung der manifesten BRONJ ist das nachfolgend aufgezeigte Staging-System der AAOMS anerkannt:

Erhöhtes Risiko: Orale/intravenöse Bisphosphonatmedikation
 Keine Symptome
 Unauffälliger Kieferknochen

Stadium 0: Unspezifische Symptome und Befunde
 Kein Anhalt für Kiefernekrose

Stadium I: Freiliegender nekrotischer Kieferknochen
 Keine Entzündungszeichen
 Keine Schmerzen

Stadium II: Freiliegender nekrotischer Kieferknochen
 Entzündung (Rötung, Schwellung, ggf. Exsudation/Pus)
 Schmerzen

Stadium III: Freiliegender nekrotischer Kieferknochen
 Entzündung, extraorale Fistelung, pathologische Fraktur, ausgedehnte
 Osteolyse
 Starke Schmerzen (13)

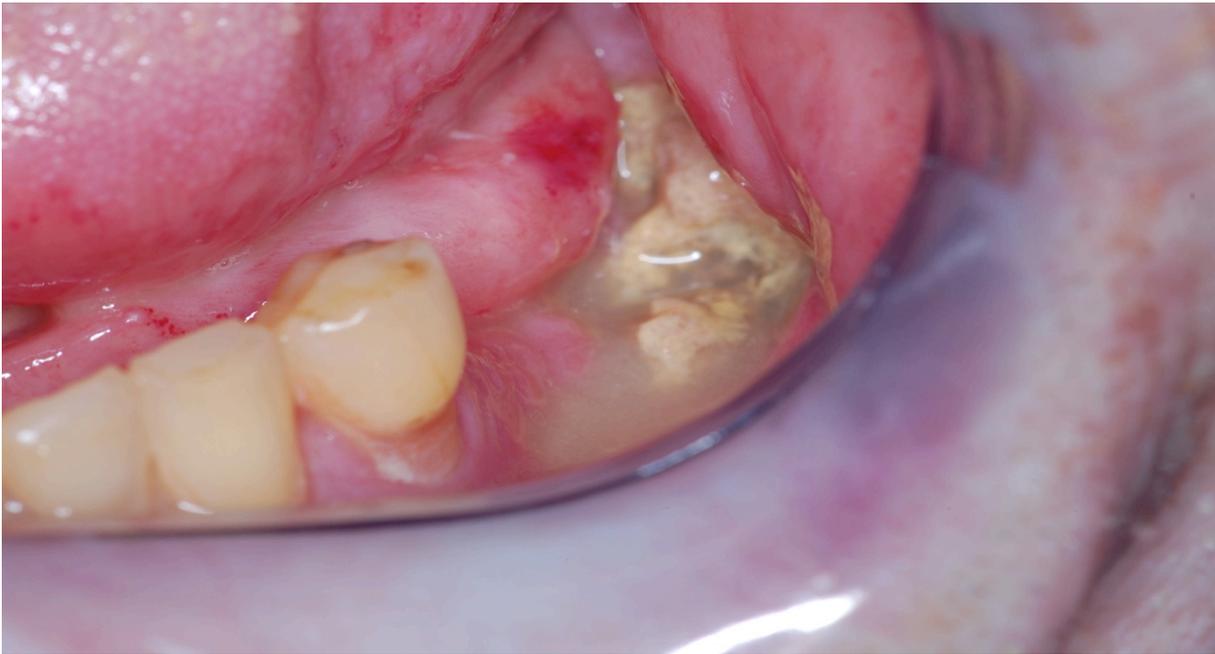


Abbildung 3. Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose Stadium II - III nach AAOMS mit nekrotischer Osteolyse des linksseitigen Unterkieferknochens und putrider Sekretion.

1.1.2. Pathophysiologie

Die der Entstehung einer BRONJ zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind mehrschichtig. Die bevorzugten Lokalisationen bilden Mandibula und Maxilla im Verhältnis 2:1, nicht jedoch andere Skelettareale. Ursächlich anzunehmen sind die besonderen strukturellen, funktionellen und mikrobiologischen Gegebenheiten sowie die besondere Durchblutungssituation der Kieferknochen gegenüber dem übrigen Skelettsystem (15, 21). Kieferknochen, Schädelkalotte und Claviculae sind desmalen Ursprunges und weisen gegenüber dem übrigen Skelettsystem enchondraler Herkunft eine höhere Knochenumbaurate auf (19). Die befestigte Mundschleimhaut von Zahnfleisch und hartem Gaumen aus mehrschichtigem Plattenepithel enthält keine Submucosa und liegt dem straffen Bindegewebe an. Entzündliche Prozesse führen rasch zu mucosalen Alterationen und des darunterliegenden Knochens (20). In der Mehrzahl der Fälle gehen der Entstehung einer BRONJ Eingriffe wie Zahnextraktionen, Wurzelkanalbehandlungen oder vorbestehende entzündliche intraorale Prozesse voraus.

Diskutiert wird ein multifaktorielles Geschehen in Zusammenhang mit hochdosierter Bisphosphonattherapie und kumulativer Anreicherung im Knochen bei gleichzeitiger Immunsuppression und daraus resultierender Hemmung der Osteoklasten und des Monozyten-Makrophagen-Abwehrsystems. Hierbei spielt die Abfolge mehrerer Mechanismen eine Rolle (8, 9, 25, 51):

- Hemmender Einfluss der Bisphosphonate auf das physiologische bone remodelling durch Apoptose von Osteblasten < Osteocyten < Osteoklasten mit konsekutiv verminderter ossärer Reparaturkapazität, Entstehung von Mikofrakturen
- Antiangiogenetische Wirkung der Bisphosphonate auf das Endothel der Kapillaren mit negativer Heilungsbilanz des Knochens nach Traumata und Eingriffen (16)
- Verändertes Mikroklima der Mundhöhle bei Immunsuppression, möglicherweise verminderter Speichelfluss als Medikamentennebenwirkung und damit einhergehende verminderte antiinfektiöse Wirkung
- Physiologisch hohe Keimbesiedelung der Mundhöhle, auf dentogen marginalem oder apikalem Weg fortgeleitete Infektionen durch Schleimhautepitheldefekte, freiliegender Knochen nach Zahnextraktionen/ Osteotomien/ Revisionsoperationen/ Nahtdehiszenzen mit Bildung eines mikrobiologischen Biofilmes (17)
- Gleichzeitige Immunsuppression und Anämie bei malignem Krankheitsgeschehen, vermindertem Allgemeinzustand und als Nebenwirkung von Zytostatika-, Strahlen-, Cortisontherapie (7, 8, 9)
- Direkte Gewebetoxizität der Bisphosphonate auf orale Mucosazellen (18).

Inkompletter osteoklastischer Knochenabbau und Debris bilden ein fruchtbares Milieu für die Entstehung von Biofilmen. Diese werden gebildet durch Bakterien und Pilze unterschiedlicher Spezies, welche in ein ökologisches Zusammenspiel treten. Neben Staphylokokken und Streptokokken finden sich Anaerobier, Fusobakterien, Treponemen

und *Candidas* spp. sowie *Actinomyces israelii* (17). Letzgenannter Saprophyt wird als kolonienbildender Strahlenpilz zwischen Bakterien und Pilzen eingeordnet und lässt sich in der histologischen Aufarbeitung von Osteonekrosematerial des Kiefers neben der chronisch-fibrosierenden und floriden eitrigen Osteomyelitis fast universell nachweisen (s. Abbildung 4) (21).

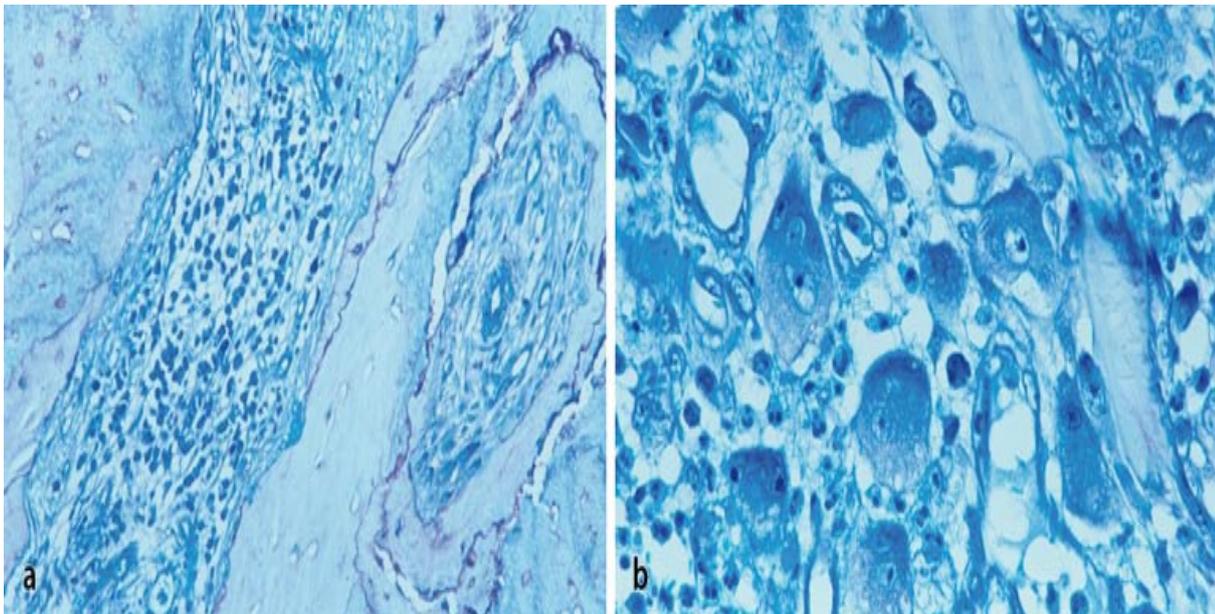


Abbildung 4. (a) Kieferosteonekrose mit nekrotischen Spongiosabälkchen (leere osteozytäre Lakunen), zahlreichen Resorptionslakunen und massiver entzündlicher Reaktion in den benachbarten Knochenmarksräumen. (b) bei stärkerer Vergrößerung finden sich Zeichen einer Osteomyelitis mit zahlreichen atypischen Makrophagen, Osteoklasten und nekrotischem Knochengewebe (Plastikeinbettung, Giemsa).

1.1.3. Epidemiologie

Im Zuge des demographischen Wandels steigen die Lebenserwartung und damit einhergehend die absolute Krebserkrankungshäufigkeit kontinuierlich. In der gemeinsamen Veröffentlichung des Robert-Koch-Institutes und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. sind die häufigsten malignen Tumoren mit jeweils circa 6000 Neuerkrankungen jährlich das vorwiegend ossär metastasierende Karzinom der Mamma sowie das ebenfalls bevorzugt ossär metastasierende Karzinom der Prostata. Beim Multiplen Myelom ist mit ca. 4900 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland zu rechnen (24, 73, 94). Diese Entwicklung lässt einen steigenden Bedarf an intravenösen

Bisphosphonaten in der Therapie maligner osteopathologischer Erkrankungen und damit eine erhöhte Inzidenz der BRONJ erwarten (12).

Die ersten Fallberichte von Kiefernekrosen in Zusammenhang mit Bisphosphonatapplikationen wurden 2003 im Journal of Oral Maxillofacial Surgery publiziert (22). Die in der aktuellen Literatur anzutreffenden Prävalenzangaben zur BRONJ unter hochdosierter Bisphosphonattherapie bei ossär metastasierten Tumoren und dem multiplen Myelom schwanken stark (s. 1.1.4.). Die Ursachen liegen in zahlenmäßig nicht ausreichend großen Kohorten in den epidemiologischen Studien. Zudem variieren die Prävalenzergebnisse je nach Studiendesign (prospektiv oder retrospektiv) (73, 79). Auch gestaltet sich eine sichere Diagnosestellung nicht immer einfach, da das klinische Erscheinungsbild der BRONJ häufig andere Krankheitszustände wie Osteoradionekrosen oder avaskuläre Nekrosen imitiert (23).

1.1.4. Individuelles Risiko und Kofaktoren

1. Medikamentenassoziierte Riskofaktoren:

Als Hauptrisikofaktor gilt die hochdosierte intravenöse Bisphosphonatapplikation (3, 9, 30, 32). Die Dauer der Bisphosphonattherapie und kumulative Dosiswirkungen gelten als evidente Risikofaktoren (29). Eine weitere entscheidende Rolle spielt die pharmakologische Potenz des Bisphosphonates, wobei stickstoffhaltige Bisphosphonate mit einem höheren Risiko einhergehen (Zoledronat > Pamidronat > Ibandronat) (21, 13, 33, 39, 80).

2. Lokale Risikofaktoren:

Diese beinhalten invasive Eingriffe wie Zahnextraktionen, periapikale und parodontale Interventionen oder Implantatinsertionen mit jeweils möglicher enossaler Infektion bzw. Keimbeseidlung (s. Abbildung 5) (13, 32, 34). Weitere lokale Risikofaktoren sind schlechte Mundhygiene, kariöse Läsionen, Parodontalerkrankungen, apikale Parodontiden, pulpentote Zähne, Prothesendruckstellen, Traumata und Knochendestruktionen durch enossale Metastasen (16, 27, 35, 80). Patienten mit entzündlichen oralen Erkrankungen

unter intravenöser Bisphosphonattherapie haben ein 7fach erhöhtes Risiko sowie ein bis zu 21fach erhöhtes Risiko bei gleichzeitigen kieferchirurgischen Eingriffen für die Entwicklung einer BRONJ (13). Besondere anatomische Gegebenheiten wie die Linea mylohyoidea oder exostotische Wachstumsvorgänge wie ein Torus lingualis oder palatinus gelten als Prädilektionsstellen (16, 36, 37).



Abbildung 5. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose am ehesten entstanden aufgrund einer vorbestehenden Periimplantitis als Fokus.

3. Demographische und systemische Faktoren:

Die BRONJ tritt unabhängig von Geschlecht und Malignomtyp auf (9, 33, 34). Statistische Signifikanz zeigen Faktoren wie Anämie, Dialysepflichtigkeit und chronischer Nikotinabusus (38, 39). Direkt und indirekt antiangiogenetisch wirksame Begleittherapien mit Cyclophosphamiden sowie Strahlen-, Chemo- und Steroidtherapien oder Target-Therapien mit Substanzen wie Bevacizumab, Sunitinib, Denosumab und mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Temsirolimus gehen mit einem erhöhten BRONJ-Risiko einher (16, 38, 40, 73). Eine Chemotherapie kann zu einer reduzierten Durchblutung innerhalb der Kieferknochen und zur Ausbildung von Mikrothromben führen (110). Einer Studie von Miyazaki et al aus dem Jahre 2012 zufolge besteht unter Therapie von Docetaxel und Zolendronat bei gleichzeitiger Leukopenie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer BRONJ (107).

Diabetes mellitus gilt ebenfalls als gesicherter Risikofaktor. Für Komorbiditäten wie Rheumatoide Arthritis und Vitamin D-Mangel wird ein erhöhtes Risiko vermutet (38, 40, 41, 96). Diabetes mellitus geht mit mikrovaskulärer Ischämie des Knochens, verlangsamtem bone turnover, Endothelzellfunktion, verzögerter Wundheilung und erhöhter Infektneigung einher (96, 97). Die im Rahmen einer chronischen Hyperglykämie entstehenden Endprodukte der fortgeschrittenen Glykierung (advanced glycation endproducts, AGE) binden sich an Zelloberflächenrezeptoren (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) und lösen eine pro-inflammatorische Antwort mit Sekretion von Entzündungsmediatoren wie TNF- α und IL-1 β aus. Neben einer Akkumulation von AGE im Plasma und Gewebe ist diese auch in der Gingiva und im Parodontium zu finden (97). Diabetiker haben ein 3fach erhöhtes Risiko an Parodontitis zu erkranken. Sie weisen zudem eine beschleunigte Progression parodontaler Erkrankungen und eine reduzierte Therapieantwort auf eine Parodontitisbehandlung auf (96, 97, 98).

Langjähriges Zigarettenrauchen gilt als einer der wichtigsten signifikanten Risikofaktoren in der Entstehung und Progression von Parodontalerkrankungen (108). Chronischer Nikotinabusus erhöht das Risiko für ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom, für ein Rezidiv des Prostatakarzinoms (38% bei Rauchen, 26% bei Nichtrauchern) sowie für einen Tod durch das Prostatakarzinom (15,3/1000 bei Rauchern, 9,6/1000 Personenjahre bei Nichtrauchern). Männer, welche bis zu 10 Jahre vor Diagnosestellung das Rauchen stoppten, haben kein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit leerer Raucheranamnese (102).

Im Folgenden wird eine kategorische Einteilung des Erkrankungsrisikos anhand der Bisphosphonatindikation und -medikation mit entsprechender Prävalenz aufgezeigt (26, 27, 28, 29, 30, 31, 73, 78):

1. Niedriges Risiko:

BP-Indikation: Primäre Osteoporose

BP-Medikation: Oral (meist Alendronat) oder i.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 12 Mo.)

Prävalenz: 0,1 % (BP-Medikation < 4 Jahre: 0,04 %, BP-Medikation > 4 Jahre: 0,21 %)

2. mittleres Risikoprofil

BP-Indikation: Therapieinduzierte Osteoporose

BP-Medikation: I.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 6 Mo.)

Prävalenz: 1 %

3. hohes Risikoprofil

BP-Indikation: Ossäre Metastasen, Multiples Myelom

BP-Medikation: I.v. (z.B. Zoledronat 4 mg alle 4 Wochen)

Prävalenz: 1 bis 19 %.

1.1.5. Klinik

Leitsymptom ist der langfristig inspektorisch oder sondenpalpatorisch freiliegende Knochen ohne Tendenz zur Sekundärheilung (13). Der Krankheitsverlauf wechselt dabei zwischen Phasen der aktiven Entzündung und beschwerdearmen Intervallen. Unklare Schmerzen können bereits vor dem Auftreten einer BRONJ bestehen, ebenso können sie völlig ausbleiben, spätestens jedoch treten sie im Rahmen eines entzündlichen bzw. infektiösen Krankheitsprozesses auf (25). Intraoral finden sich Läsionen der Schleimhaut mit gelblich-weißlich verfärbtem, freigelegtem Kieferknochen mit oder ohne Zeichen einer lokalen Entzündung. Die BRONJ kann wie ein dentaler Abszeß erscheinen, gelegentlich imponiert sie wie eine Parodontitis oder tritt als blander klinischer Befund in Erscheinung (10, 11). In Folge können sich intra- und extraorale Fisteln ausbilden. Osteolysen und pathologische Frakturen resultieren als Ausdruck einer Strukturinstabilität des Knochens (27). Der klinische Erstbefund vermittelt oft eine geringere Befundausdehnung gegenüber dem

intraoperativen Befund. Als flankierende Symptome zeigen sich Blutungen, Schwellungen, Mukositis, Zahnlockerungen, Foetor ex ore, Sinusitis der Nasennebenhöhlen sowie Hypästhesien im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior V3 bei Alteration desselben (16, 42, 43).

Im Röntgenbild können pathologische Veränderungen vollständig fehlen oder als persistierende Alveole noch Monate nach Zahnextraktion bzw. spontanem Zahnverlust erscheinen. In diesem Falle bleiben die Kortikaliswandungen der Alveolen ohne Anzeichen einer knöchernen Durchbauung erhalten. Als häufigster radiologischer Befund zeigt sich eine Osteosklerose der Lamina dura und des Alveoloarkammes. Weitere röntgenologische Zeichen sind Radioopazität, Parodontalspalterweiterungen, Osteolysen, Sequestrationen und pathologische Frakturen (44, 45).

Mögliche Therapiefolgen sind eine Behinderung der Kaufunktion durch den Verlust von zahn-, implantat- und prothesentragenden Kieferanteilen. Eine Fistelbildung oroantral, oronasal oder orokutan oder eine Sensibilitätsminderung der Unterlippe (Vincent Syndrom) ziehen eine Minderung der Schluck- und Sprechfunktion nach sich. Des Weiteren wird die physiognomische Funktion durch Verlust der sichtbaren Bezahnung und der Lippen-Wangen-Stütze gestört. Das Risiko eines BRONJ-Rezidives ist durch das Vorhandensein offener Extraktionsalveolen mit insuffizienter Sekundärheilung, medikamentös induzierten Mukositis und Prothesendruckstellen erhöht. In Abhängigkeit vom Ausmaß des Verlustes an tragendem Kieferknochen kann die BRONJ zu einer dauerhaften Minderung der Lebensqualität führen (4, 6, 73).

1.1.6. Betreuungskonzept für Patienten mit relevantem Risiko

Das Risiko einer BRONJ kann durch präventiv-sanierende Maßnahmen vor Beginn und bei bereits eingeleiteter intravenöser Bisphosphonattherapie signifikant gesenkt werden (16, 46, 47, 80). Vor intravenöser Bisphosphonattherapie empfiehlt sich eine eingehende Anamneseerhebung, eine sorgfältige klinisch-zahnärztliche und eine röntgenologische

Untersuchung. In der Anamnese sollte gezielt nach den Angiogenesehemmstoffen Bevacizumab und Denosumab gefragt werden, da in Kombination mit einer Bisphosphonatgabe ein erhöhtes BRONJ-Risiko nachgewiesen wurde (73). Es sollten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Anämie und Dialysepflichtigkeit sowie ein chronischer Nikotinabusus eruiert werden, da hierbei von einem zusätzlich geschwächtem Immunsystem mit einer Minderung der lokalen Abwehr in der Mundhöhle auszugehen ist (13, 38, 39, 40, 73, 96, 97, 98, 99). Im Rahmen der Patientenvorstellung vor Bisphosphonat-Erstgabe wird das individuelle Risikoprofil eingeschätzt, an dem sich die erforderlichen Prophylaxemaßnahmen orientieren. Eine ausführliche Beratung über das bestehende Risiko, die motivierende Sensibilisierung für eine intensivierete Mundhygiene und die Eingliederung des Patienten in ein Recall-Programm sind entscheidend.

Eine Sanierung chronisch entzündlicher Prozesse schließt die konsequente Therapie von Parodontopathien mit ein, wobei prinzipiell die konservative Therapie Vorrang vor der Operativen haben sollte. Neben restaurativen Behandlungen erhaltungswürdiger Zähne sollten Zähne und Implantate mit nicht sanierbaren parodontalen Schäden entfernt werden. Ebenso entfernt werden sollten Zysten, teilretinierte Zähne, Fremdkörper und andere chronische enossale Infektionsherde. Wurzelspitzenresektionen bei apikaler Parodontitis, Wurzelkanalbehandlungen und eine systematische Periimplantitistherapie an erhaltungswürdigen Implantaten sind weitere präventive Maßnahmen, um eine Infektion zu beseitigen (73). Die Mundschleimhaut ist auf Prothesendruckstellen zu untersuchen, scharfe Knochenkanten sind zu glätten (80). Die Fokusbeseitigung umfaßt auch die endodontische Sanierung avitaler Zähne. Der Zeitraum zwischen Sanierung und der intravenösen Bisphosphonat-Erstgabe sollte mindestens 14 bis 21 Tage betragen (8, 13). Eine bereits begonnene systematische Parodontaltherapie oder Periimplantitistherapie schließt den Beginn einer Bisphosphonattherapie nicht unbedingt aus (73).

Bei laufender Bisphosphonattherapie sollte eine regelmäßige Vorstellung beim Hauszahnarzt im Rahmen dreimonatiger Recalls erfolgen. Im Rahmen der Früherkennung der BRONJ haben die sorgfältige orale Inspektion und die eingehende Erhebung der Anamnese höchste Priorität (79). Die Möglichkeit der Anwendung antibakterieller

Mundspüllösungen insbesondere bei Patienten mit chronischer Parodontitis sollte nahegelegt werden (z.B. Chlorhexamed 0,2%). Eine weitere wichtige Rolle spielt die wiederholte Instruktion des Patienten zu erhöhter Mundhygiene. Die Notwendigkeit einer zeitnahen Konsultation des Zahnarztes oder Kieferchirurgen bei Symptomen wie Schwellung, Entzündung, Schmerzen im Mund-Kieferbereich sollte dem Patienten bewußt gemacht werden. Dentale Implantatinsertionen sind nicht zu empfehlen und sollten unterlassen werden.

Die Therapie einer manifesten BRONJ erfordert häufig eine stationäre Behandlung mit chirurgischen Maßnahmen, intravenöser Antibiose und nasogastraler Sondenernährung sowie einer langdauernden Nachbehandlungsphase und geht daher mit einer sehr hohen Kostenbelastung einher. Demgegenüber sind aus gesundheitsökonomischer Sicht die Maßnahmen der Prophylaxe und Prävention durch den ambulant betreuenden Zahnarzt deutlich weniger kostenintensiv (73).

1.1.7. Therapie

Im Laufe der letzten Jahre wurden zur Therapie der BRONJ verschiedene Behandlungsalgorithmen entwickelt. Ein einheitlicher Therapiestandard liegt derzeit jedoch noch nicht vor. Die regelmäßige Anwendung von Mundspüllösungen zur Desinfektion der Mundhöhle stellt die Basis für alle weiteren Maßnahmen dar. In Abhängigkeit vom Befund reicht das Therapiespektrum von konservativen Behandlungen wie Spülungen des freiliegenden Knochens und das Abtragen scharfer Knochenkanten bis zu mehr oder weniger ausgedehnten kieferchirurgischen Eingriffen. Generell empfehlen sich im Falle eines operativen Eingriffes atraumatische Operationstechniken und eine prolongierte perioperative Antibiose bis zum Abschluß der primären Wundheilung. Auch die Extraktion von Zähnen, Implantaten oder Sequestern sollte unter antibiotischer Abschirmung erfolgen. Kommt es bei bestehender BRONJ zu exponiertem Knochen, wird dieser lokal abgetragen und mit einem Mundschleimhautlappen zum speicheldichten Wundverschluss abgedeckt (1, 4, 6, 12, 21, 36, 48, 73). Um das Auftreten von BRONJ-Rezidiven und einen zu

erwartenden weiteren Verlust von Kieferknochen mit resultierenden Komplikationen in der Nahrungsaufnahme und Sprechfähigkeit zu vermeiden, können größere chirurgische Eingriffe wie die Kasten- oder Spangenresektion bis hin zur Kontinuitätsresektion des Unterkiefers notwendig werden (4, 6, 49).

Nachgenannt aufgezeigt werden die therapeutischen Optionen der BRONJ in Abhängigkeit vom klinischen Staging der entsprechend der AAOMS (1):

Stadium 0	Konservatives Vorgehen Patientenaufklärung Dreimonatige Recalls
Stadium 1	Konservatives Vorgehen Patientenaufklärung Antiseptische Mundspüllösung Reevaluation ob Bisphosphonattherapie fortgesetzt werden kann Dreimonatige Recalls
Stadium 2	Chirurgisches Vorgehen Patientenaufklärung Antiseptische Mundspüllösung Unterbrechung der Bisphosphonatapplikation Orale Antibiose Oberflächliches Debridement zur Reduktion der Weichgewebsirritation Schmerztherapie Recalls befundabhängig
Stadium 3	Chirurgisches Vorgehen Antibakterielle Mundspüllösung Unterbrechung der Bisphosphonatapplikation Parenterale Antibiose Sanierendes chirurgisches Debridement/ Resektion Schmerztherapie Recalls befundabhängig

Die S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen“ der DGMKG beinhaltet Ziele und Management der Therapie der BRONJ. Therapieziele sind die Beseitigung akuter Beschwerden mit adäquater Schmerzkontrolle, die Behandlung einer Infektion bzw. die Vermeidung einer Infektionsausbreitung. Weitere Ziele sind die schonende Nekroseabtragung mit gut vaskularisierter plastischer Deckung freiliegenden Knochens unter weitgehender Erhaltung benachbarter Organstrukturen und die Prophylaxe eines Rezidives. Zielführend für die Rehabilitation nach Ausheilen des akuten Krankheitsverlaufs sind die Wiederherstellung von Kiefer- und Weichteildefekten und der Kaufunktion. Das Therapiemanagement beinhaltet die Ausdehnungsdiagnostik mittels CT/MRT, die Therapie im stationären Setting mit der Option zur Allgemeinnarkose und parenteralen Antibiose, die schonende und vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens einschließlich histologischer Aufarbeitung, die sichere plastische Deckung unter spannungsfreier Mobilisierung des Weichgewebes bzw. Lappenplastik sowie die postoperative mechanische Schonung des Operationsgebietes durch flüssige bis passierte Kostform, die nasogastrale Ernährungssonde oder PEG und ein Drug-Holiday 4 Wochen präoperativ bis 8 Wochen postoperativ (73).

In der aktuellen Diskussion stehen weitere Therapieoptionen. So zeigen der experimentelle Einsatz der Low-Level-Lasertherapie mittels YAG-Laser zur Abtragung nekrotischer Knochenareale allein oder in Kombination mit chirurgischen Verfahren erste Erfolge (104). Andere Felder eröffnen sich durch eine Analyse des Knochenwachstums mittels Fluoreszenz. Dabei werden die Fluoreszenzeigenschaften des Antibiotikums Doxycyclin genutzt. Unter ultraviolettem Licht kann makroskopisch vitales von avitalem Knochengewebe unterschieden werden und somit ein präziseres chirurgischen Vorgehen ermöglichen (106). Durch den Einsatz neuer spektralanalytischer Bildaufnahmetechniken im apparativen diagnostischen Bereich könnten Fortschritte in der mikroskopischen Auswertung fluoreszenzmarkierten Knochengewebes erzielt werden (105).

1.2. Bisphosphonate

1.2.1. Historie der Bisphosphonate

Seit ihrer Entdeckung in der Mitte des 19. Jahrhunderts werden Pyrophosphate aufgrund ihrer Fähigkeit, Ausfällungen von Kalziumkarbonatkristallen zu hemmen, vielfältig genutzt. Sie finden Anwendung beispielsweise als Wasserenthärter zur Verminderung der Kesselsteinbildung, in der Pasteurisierung von Nahrungsmitteln, als Stabilisatoren in der Polymerindustrie, als Zusatz in Desinfektions- und Waschmitteln oder in Zahnpasten zur Verminderung von Zahnsteinbildung (7).

Die Synthese der Bisphosphonate, stabilen Analoga des Pyrophosphates, gelang erstmals dem Chemiker Menschutkin im Jahre 1895. Pyrophosphate wirken als physiologische Regulatoren des Knochenstoffwechsels in biologischen Flüssigkeiten. Sie hemmen die Kalziumphosphatkristallbildung (Hydroxylapatit) und -auflösung, d.h. sie bewirken sowohl eine Deposition als auch eine Lösung von Mineralsalzen aus dem Knochen. Bekannt wurde diese biologische Wirkung im Jahre 1968 durch H. Fleisch auf seiner Suche nach einer Substanz, welche imstande sein sollte, die Bildung ektooper Kalzifikationen zu unterdrücken. Durch Synthese einer stabilen P-C-P-Gruppe (Bisphosphonat) anstelle der instabilen P-O-P-Gruppe (anorganisches Pyrophosphat) als zentrale chemische Struktur entwickelte er eine Substanzgruppe mit entsprechender Wirkung, die bei oraler Applikation sowohl einer enzymatischen Spaltung als auch dem Abbau durch saure Hydrolase widerstand.

Seit ihrem Einzug in den klinischen Alltag vor nunmehr etwa 35 Jahren finden die Bisphosphonate eine breite Anwendung in Diagnostik und Therapie von Knochen- und Kalziumstoffwechselerkrankungen (7, 42, 50). Das im Jahre 1995 erstzugelassene Präparat Etidronat wurde in den letzten Jahren durch nebenwirkungsärmere orale Präparate wie Alendronat oder Risedronat und durch bis zu 10000fach bis 20000fach potentere intravenöse Präparate wie Ibandronat oder Zoledronat in den Hintergrund gedrängt (siehe Tabelle 1).

1.2.2. Wirkungsweise auf den Knochenstoffwechsel

Bisphosphonate werden aufgrund ihrer starken Affinität zum Kalziumphosphat der Hydroxylapatitkristalle in den aktiven Oberflächen des Knochens eingelagert, an denen osteoklastische und osteoblastische Umbauprozesse ablaufen. Innerhalb der Resorptionslakunen herrscht ein saures Milieu. Hier bilden diese Substanzen ein hochkonzentriertes Wirkstoffdepot (51). Durch Anlagerung an die Knochensubstanz hemmen sie einerseits die Knochenresorption, andererseits die Knochenmineralisation mit verminderter Knochenneubildung, wobei insgesamt die Resorptionshemmung im Vordergrund steht (53).

Bisphosphonate wirken toxisch auf Osteoklasten, hemmen die Entwicklung der Osteoklastenvorstufen und beeinträchtigen die Chemotaxis der Osteoklasten auf ihrem Weg zu den Orten aktiver Knochenresorption.

Die in den Resorptionslakunen befindlichen Bisphosphonate werden im Rahmen der Knochenresorption von Osteoklasten phagozytiert, was einen Schwund der ruffled borders nach sich zieht. Es resultiert eine Inaktivierung und Apoptose der Osteoklasten mit erneuter Freisetzung des Bisphosphonates. Infolge dessen werden die Bisphosphonatmoleküle von Osteoblasten aufgenommen und in den mineralisierten Knochen verlagert, wo sie pharmakodynamisch unwirksam sind (7, 52, 53). Nach Bisphosphonatapplikation setzt die Hemmung der Knochenresorption innerhalb von 1 bis 2 Tagen ein.

Die Wirkmechanismen greifen in den Mevalonatstoffwechsel der Osteoklasten ein (7). Bisphosphonate der ersten Generation wirken nur auf reife Osteoklasten durch Störung der ATP-Synthese. Diese Bisphosphonate bilden intrazellulär mit Aminoacyl-AMP toxische ATP-Analoga. Es resultiert ein ATP-Mangel mit nachfolgender Aktivitätsverminderung der Osteoklasten. In höherer Dosis mündet dies in deren vorzeitigen Zelltod (42).

Bisphosphonate der zweiten und dritten Generation hemmen in bereits niedriger Konzentration die Prenylierungsreaktionen der monozytären Osteoklastenvorstufen (56). Die Übertragung von Farnesyl- und Geranyl-Resten auf Zellproteine wird gestört (54). Bisphosphonate haben sterische Ähnlichkeit mit der Farnesylpyrophosphatase und hemmen diese kompetitiv. Dies führt einerseits rückwirkend zu einem Aufstau von

Isopenthy-Pyrophosphat, andererseits resultiert ein Substratmangel an Farnesyl- und Geranyl-Geranyl-Pyrophosphat. Membranproteine, insbesondere Farnesyl-GTPasen und Geranyl-GTPasen, können sich nicht in Phospholipidmembranen verankern (55). Es folgt eine Beeinträchtigung intrazellulärer regulatorischer Vorgänge zur Aufrechterhaltung des Zytoskeletts, der Zelladhäsion und der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren. Das angestaute Isopenthy-Pyrophosphat ist für Akute-Phase-Reaktionen verantwortlich. Proliferation, Differenzierung, Migration und Zytoplasmaverschmelzungen der Osteoklastenvorläufer werden gehemmt. Die Zellen werden inaktiv, verlieren ihre membranspezifischen Eigenschaften und induzieren ihre eigene Apoptose (7, 54, 56) (siehe Abbildung 6).

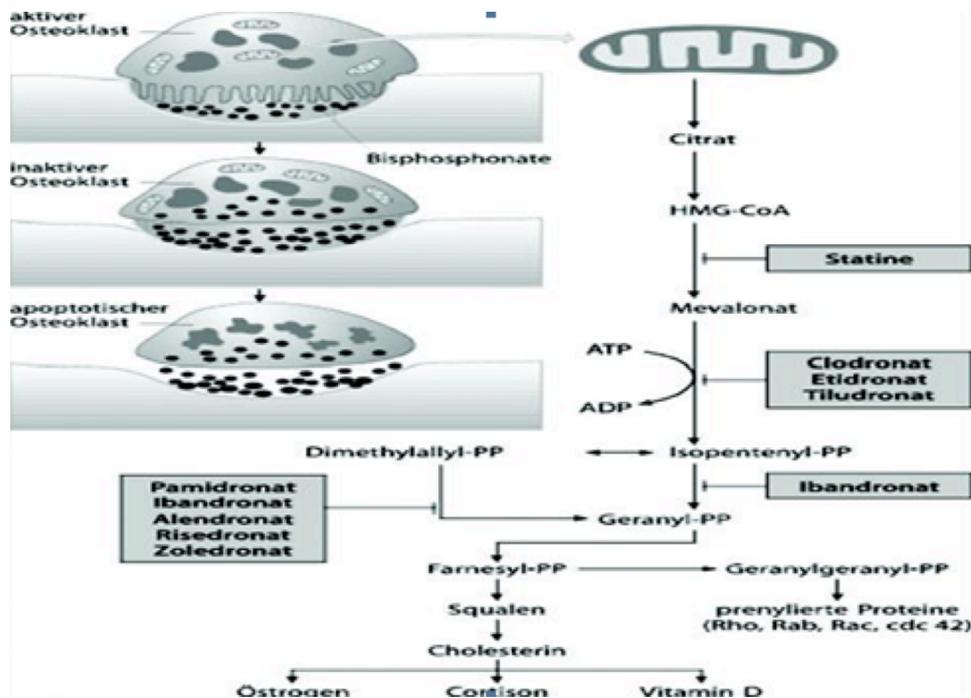


Abbildung 6. Wirkungsweise der Alkyl- und Amino-Bisphosphonate: Unterbrechung des Mevalonatstoffwechsels.

1.2.3. Wirkungsweise auf das Metastasenwachstum

Zirkulierende Tumorzellen wandern antegrad über den Blutstrom in das von ihnen präferierte und über die Knochenmarksinus gut zu erreichende blutbildende rote

Kochenmark. Die kapillar-venösen Knochenmarksinus weisen eine diskontinuierliche Membran auf und sind durch eine langsame Strömungsgeschwindigkeit mit hoher Durchflußrate charakterisiert. Ein retrograder Absiedelungsweg ist über den paravertebralen Venenplexus Batson möglich (93). Die Tumorzellen binden an Trabekel, bilden sodann Stromazellgewebe und ein eigenes Gefäßnetz und induzieren ein lokales bone remodeling über Wachstumsfaktoren und Interleukine. Die überwiegend beim Multiplen Myelom und Mammakarzinom vorkommenden osteolytischen Metastasen bilden Parathormon-ähnliches Peptid (PTHrP), das Osteoklasten aktiviert und einen lokalen Knochenabbau induziert. Beim Prostatakarzinom steigern Tumorzellen überwiegend die Osteoblastenaktivität über osteoblastenstimulierende Faktoren und bilden osteoblastische Metastasen mit dem Resultat einer minderwertigen Knochensubstanz (92).

Sämtliche aufeinanderfolgenden Schritte der Metastasenentstehung wie Invasion, Adhäsion, Stromainduktion, Wachstum und Skelettdestruktion können durch Bisphosphonate gestört werden. Bisphosphonate hemmen die Sekretion von Matrix-Metalloproteinasen, welche die Tumorzellmotilität und Durchlässigkeit der Basalmembran beeinflussen. Sie verhindern die Tumorzelladhäsion durch Modulation von Adhäsionsmolekülen wie Cadherin, Laminin und Integrin. Durch die Hemmung der Sekretion von Prostaglandinen einerseits und von Zytokinen durch Osteoblasten, Monozyten, Makrophagen und Stromazellen des Knochenmarks andererseits haben sie antiinflammatorische Aktivität bei gleichzeitiger Immunsuppression. Daraus resultiert eine Hemmung der Osteoklasten und des Monozyten-Makrophagen-Abwehrsystems (8, 9, 25, 51). In vitro hemmen Bisphosphonate die Proliferation menschlicher Endothelzellen im Sinne eines antiangiogenetische Effektes, welches eine Hemmung der Gefäßneubildung innerhalb der Mikrometastase vermuten lässt (51, 77, 90).

Bisphosphonate zeigen synergistische Hemmeffekte auf das Tumorzellwachstum, indem sie die Sensitivität von Tumorzellen auf Chemotherapeutika erhöhten (57, 58). Sie bremsen das Wachstum von Tumormetastasen wodurch sich Tumorigenität, Metastasierung, antihormonelle und Chemoresistenzfaktoren des Tumorgewebes vermindern (51, 77). Weiterhin vermindern sie das durch Metastasenwachstum bedingte Knochenmarködem,

reduzieren Knochenschmerzen und vermindern das Risiko für pathologische Frakturen (51). Die schmerzlindernden Effekte zeigen sich rasch bei intravenöser Applikation (7). Sie senken bei Erkrankungen mit gesteigertem osteoklastären Abbau den Calcium- und Phosphatspiegel im Serum auf Normwerte mit dem Resultat einer positiven Kalziumbalance.

1.2.4. Chemische Struktur und Pharmakologie

Bisphosphonate besitzen eine hohe Knochenspezifität und Effektivität. Ihre dreidimensionale Struktur ermöglicht den Bisphosphonaten die Bindung an Kalzium, Magnesium und Eisen und damit an Knochenoberflächen, da diese Kalzium bzw. Kalziumphosphat enthalten. Bei Bindung an Kalzium kommt es zur Präzipitation. Dadurch hemmen sie das Wachstum und gleichzeitig die Auflösung von Apaptitkristallen (7, 59). Durch ihre hohe Affinität zum Kalziumphosphat fluten sie in der Blutbahn rasch an und haften lange an der Knochenoberfläche.

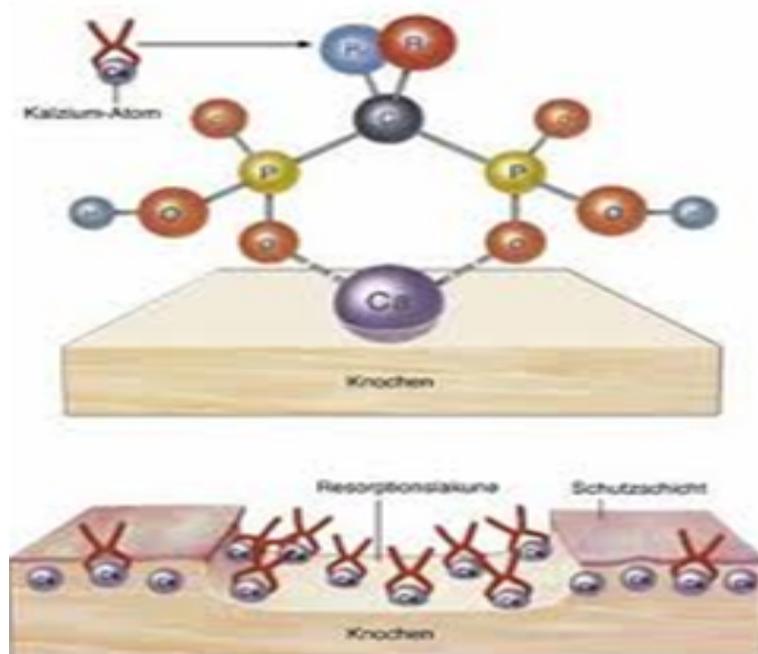


Abbildung 7. (oben) Molekulare Struktur der Bisphosphonate. (unten) Anlagerung der „zangenförmigen“ Bisphosphonatmoleküle an freiliegende Kalziumatome vorzugsweise in Resorptionslakunen.

Geminative Bisphosphonate enthalten als Grundstruktur eine P-C-P-Verbindung und unterscheiden sich durch ihre zwei Seitenketten (siehe Abbildung 5, zwei Seitenketten R1 und R2). Durch Anlagerung einer Hydroxyl- oder Aminogruppe am C-Atom steigt die Kalziumaffinität (7, 51). Eine Seitenkette bindet an die Mineralsubstanz der Knochenoberfläche. Die andere Seitenkette bestimmt Klasse und Potenz. Aufgrund ihrer molekularen Struktur werden zwei Klassen unterschieden:

1. Potente stickstoffhaltige Bisphosphonate = Amino-Bisphosphonate (Alendronat, Pamidronat, Ibandronat, Incadronat, Risedronat, Olpadronat, Zoledronat)
2. Weniger potente nichtstickstoffhaltige Bisphosphonate = Alkyl-Bisphosphonate (Clodronat, Etidronat, Tiludronat) (60).

Die modernen Amino-Bisphosphonate sind bis zu 20000fach potenter als das historisch erste Bisphosphonat Etidronat und zeichnen sich durch eine bessere Verträglichkeit aus. Mit der Potenz wächst die Knochenaffinität, nicht jedoch die Wirkeffektivität. Letztere hängt von der Dosis und der Applikationsart ab. Die Compliance wird durch die wöchentliche orale bzw. durch die parenterale Applikation verbessert (51, 61). Da jede Substanz ihr eigenes Wirkprofil hat, muss jede einzeln für sich in Bezug auf Anwendung, Pharmakokinetik und Toxikologie betrachtet werden (7).

Bisphosphonate können Biomembranen nur schwer überwinden. Die Resorption erfolgt durch passive Diffusion im Magen und oberen Dünndarm bei einer intestinalen Resorptionsquote von 0,6% bis 10%. Die Bioverfügbarkeit parenteral verabreichter Bisphosphonate beträgt 100%. Bisphosphonate werden in der Blutbahn an Albumin gebunden, wobei die jeweiligen Liganden eine unterschiedliche Polarität und Lipophilie bedingen, was zu Unterschieden in der Plasmaeiweißbindung führt. Je nach Bindungsstärke ergeben sich unterschiedliche Eliminationshalbwertszeiten. Diese liegen bei den intravenösen Bisphosphonaten zwischen 0,8 und 16 Stunden. Abhängig vom Aktivitätsgrad der Knochenresorption, jedoch unabhängig von der Höhe des Spitzenspiegels werden 20% bis 50% der im Blut zirkulierenden Substanzmenge innerhalb von Stunden auf der

Knochenoberfläche abgelagert und mit einer Halbwertszeit von 150 Stunden bis 200 Stunden im Knochen gespeichert. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt nur wenige Minuten (50). Die Elimination erfolgt nach dem Konzentrationsgefälle passiv über die Niere (60). Der nach mehreren Tagen verzögert aus dem Knochen desorbierte Anteil wird renal durch aktive tubuläre Sekretion eliminiert. Da die renale Clearance dosisabhängig geschieht, sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten zu berücksichtigen. Im Knochengewebe selbst werden die Bisphosphonate, ähnlich den Substanzen Tetrazyklin und Fluorid, über Jahre gespeichert und im Zuge der physiologischen Knochenresorption langsam abgebaut (51). Um Akkumulation und Gewebetoxizität zu vermeiden sind bei Niereninsuffizienz neben engmaschiger Kontrolle der Kreatininclearance eine entsprechende Dosisreduktion vorzunehmen sowie die Infusionszeiten auf 1 bis 2 Stunden zu verlängern.

1.2.5. Indikation und Nutzen der Bisphosphonattherapie

Bisphosphonate bilden die wichtigste antiresorptive osteotrope Substanzgruppe. Eingesetzt werden sie bei benignen und malignen Osteopathien und bei der Hyperkalzämie.

Hauptindikationen:

- Knochenmetastasen solider Tumoren insbesondere Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom und Bronchialkarzinom
- Osteolytische Läsionen des Multiplen Myeloms
- Primäre und Sekundäre Osteoporose
- Morbus Paget (7, 8, 9, 13, 50, 51, 63, 72, 73).

Weitere Indikationen:

- Knochennekrosen wie Morbus Perthes
- Complex Regional Pain Syndrom (CRPS)

- Endoprothetik bei periprothetischem Knochenmineralsalzverlust, Osteogenesis imperfecta, Fibröse Dysplasie, Calcinosis cutis im Rahmen der Juvenilen Dermatomyositis (62, 63, 71).

Zwei Drittel der Krebspatienten entwickeln Knochenmetastasen. Prostata-, Mamma- und Bronchialkarzinom verursachen 80% der metastatischen Knochenerkrankungen, wobei die Wirbelsäule der am häufigsten betroffene Skelettabschnitt ist (93). Intravenös applizierte Bisphosphonate sind Therapiestandard bei ossär metastatischen Absiedelungen maligner Tumoren. Sie haben positiven Einfluß auf die Lebensqualität und die Erhaltung der Leistungsfähigkeit des Tumorpatienten. Skeletal-Related Events (SREs) gehen häufig mit schweren Schmerzzuständen und erhöhter Mortalität der betroffenen Patienten einher (7, 56, 68). Bisphosphonate reduzieren SREs wie maligne Hyperkalzämie, Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, spinale Kompressionsyndrome und die Notwendigkeit chirurgischer Maßnahmen und palliativer Radiotherapie. Zudem vermindern sie das Neuauftreten von Skelettmetastasen und haben eine osteoprotektive Wirkung des verbliebenen Skelettes durch Schutz vor weiterer Zerstörung (56, 66, 67, 68).

Zunehmende Anwendung erfahren Bisphosphonate in der adjuvanten antiestrogenen Therapie des Mammakarzinoms mit Aromatasehemmern sowie in der Androgenblockade des Prostatakarzinoms durch LH-RH-Analoga. Beide Therapieformen ziehen Osteoporoseeffekte nach sich durch Deprivation der knochenanabolen Sexualhormone (65, 66, 67, 103).

Beim Morbus Paget können Bisphosphonate neben der Reduktion von Knochenschmerzen einen Wiederaufbau der lamellären Knochenstruktur und einen Stillstand bzw. eine Remission der Erkrankung bewirken. Sie senken die Gefahr einer sarkomatösen Entartung (7, 69, 70).

Einen Effektivitätsgrad von 80% bis 100% haben Bisphosphonate in der Behandlung der tumorassoziierten Hyperkalzämie, hervorgerufen durch osteoblastische oder osteolytische Knochenzellnester bei fortgeschrittener Knochenmetastasierung oder im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms durch ektope PTHrP-Bildung. Letztgenannte kommt häufig beim Nierenzell- und Bronchialkarzinom sowie beim Plattenepithelkarzinom der Kopf-

Halsregion vor. Die Normalisierung des Serumkalziumspiegels hält 2 Wochen bis 4 Wochen an (56, 74, 75, 76).

Oral applizierte Bisphosphonate führen zu einer Reduktion osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen bereits nach 6 Monaten, zu einer Senkung des vertebrealen und nichtvertebralen Frakturrisikos um 50% innerhalb von 3 Jahren und zu einer langfristig anhaltenden Reduktion des Frakturrisikos über 10 Jahre hinaus (64, 67).

Flankiert werden sollten sowohl die orale als auch parenterale Bisphosphonatmedikation von einer Vitamin D-Aufnahme und einer kalziumreichen Ernährung sowie von einer, so weit möglich, regelmäßigen körperlichen Bewegung und Nikotinverzicht (7, 72).

1.2.6. Aktuelle Substanzen

Generation	Substanz	Handelsname	Seitenkette R2	Potenz
1.	Etidronat	Didronel®	Methylgruppe	1x
1.	Clodranat	Ostac®	Chloratom	10x
2.	Pamidronat	Aredia®	Aminogruppe	100x
2.	Alendronat	Fosamax® Fosavance®	Aminogruppe	1.000x
3.	Risedronat	Actonel®	Pyridinring	5.000x
3.	Ibandronat	Bondronat® Bonviva®	Aminogruppe	10.000x
3.	Zoledronat	Zometa® Aclasta®	Imidazolring	20.000x

Tabelle 1: Einteilung der handelsüblichen Bisphosphonate nach Generation, Seitenkettenrest und Wirkpotenz

Clodronat, Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat sind derzeit in der Therapie maligner Tumoren zugelassen. Sie alle zeigen Wirksamkeit in der Therapie osteolytischer Metastasen und der tumorinduzierten Hypercalcämie durch Hemmung der Reifung und Differenzierung von Osteoklasten. In der Therapie osteoblastischer Metastasen ist nur Zoledronat wirksam durch Hemmung des gesteigerten Knochenumbaus durch Osteoblasten. Zur Prävention von Komplikationen des Skelettsystems zugelassen sind für das Mammakarzinom die Substanzen Zoledronat, Pamidronat und Ibandronat und für das Multiple Myelom die Substanzen Zoledronat und Pamidronat. Bei allen anderen malignen Tumorerkrankungen ist Zoledronat die einzige Option zur Prävention von ossären Komplikationen.

1.2.7. Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Bei oraler Applikation kommen dyspeptische Beschwerden und Diarrhoe mit einer Häufigkeit von 2% bis 10% vor. Eine in einigen Fällen beschriebene ulzerierende Ösophagitis kann durch Einhaltung der Einnahmевorschriften, welche eine ausführliche Aufklärung voraussetzt, vermieden werden. Eine floride Refluxösophagitis sollte vorab ausgeschlossen werden (7, 51). Akute-Phase-Reaktionen innerhalb der ersten 24 Stunden nach erstmaliger intravenöser Applikation stickstoffhaltiger Bisphosphonate lassen sich durch einen initialen Aufstau des Isopenthy-Pyrophosphates im Mevalonatstoffwechsel erklären. Der überladene Osteoklast schüttet Akute-Phase-Proteine wie TNF α und IFN γ aus, welche grippeartige Symptome mit Temperaturanstieg, Myalgien und Knochenschmerzen verursachen. Die Häufigkeit beläuft sich auf 20% bis 40%. Es kann es zu initialen Blutbildveränderungen mit Lymphozytenabfall und CRP-Anstieg kommen. Bei Unverträglichkeit kann ein Präparatewechsel oder der Umstieg auf eine andere Applikationsform erfolgen. Bei Patienten mit Schluckstörungen und gastrointestinalen Erkrankungen empfiehlt sich die parenterale Gabe.

Während der Infusion eines hochpotenten Bisphosphonates wegen Hyperkalzämie oder Knochenmetastasen kann es zu einer symptomatischen Hypokalzämie mit in schwerer Ausprägung tetanieartiger Symptomatik kommen (91). Der Körper reguliert seinen erhöhten

Kalziumbedarf im Falle einer Infusion eines hochpotenten Bisphosphonates durch Ausschüttung von Parathormon (PTH) und vermehrter renaler Kalziumreabsorption sowie durch erhöhte renale Calcitriol-Synthese und dadurch vermehrte intestinale Kalziumresorption. Der Weg der Kalziumfreisetzung aus dem Knochen ist durch das Bisphosphonat blockiert. Eine Hypomagnesiämie verhindert den kompensatorischen Anstieg von PTH. Vor jeder Gabe eines hochpotenten Bisphosphonates sollte daher der Magnesium- und Vitamin D-Status geklärt werden, um eine symptomatische Hypokalzämie zu vermeiden. Parallel sollten Vitamin D und Kalzium substituiert werden.

Vor jeder intravenösen Bisphosphonatgabe sollte die Nierenfunktion abgeklärt und eine bestehende Exsikkose ausgeglichen werden. Eine bei Niereninsuffizienz bestehende verminderte Kreatininclearance erfordert eine angepasste Dosisreduktion und eine Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit (7, 86). Akute Tubulusnekrosen oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion unter intravenöser Bisphosphonatapplikation sind für Zoledronat, nicht jedoch für Ibandronat beschrieben. Letztgenannte Komplikation trat insbesondere im Zusammenhang mit einer bereits vorgeschädigten Niere, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und gleichzeitiger Gabe nephrotoxischer Substanzen auf (85, 87, 88). Da Ibandronat mit einer relativ kurzen Gewebelagerungszeit von 24 Stunden, im Vergleich zu der von Zoledronat mit 150 bis 200 Tagen, in wesentlich geringerer Konzentration in den Nierentubuluszellen akkumuliert, gilt erstgenannte Substanz als das nierensicherste Bisphosphonat. Ibandronat wird daher auch bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance < 30 ml/min) in reduzierter Dosis angewendet (7).

In der Schwangerschaft und Stillzeit sind Bisphosphonate aufgrund ihrer Plazentagängigkeit absolut kontraindiziert. Ein Übertreten in die Muttermilch wird vermutet. Allerdings ist die aktuelle Datenlage noch unzureichend (89). Die Gabe im Kindesalter sollte nur nach strenger Indikationsstellung unter Einverständniserklärung der Eltern und der zuständigen Ethikkommission erfolgen (7).

2. AUFGABENSTELLUNG

Das Risiko, daß onkologische Patienten im Rahmen einer hochdosierten Bisphosphonattherapie eine BRONJ entwickeln, kann durch Prophylaxe- und Präventionsmaßnahmen signifikant gesenkt werden (16, 46, 47, 80). Die Behandlungsschwerpunkte stellen die Sensibilisierung des Patienten für eine intensivierete Mundhygiene und die Verbesserung der Mundgesundheit durch prophylaktische und frühestmöglich intervenierende Maßnahmen dar. Durch eine psychologische Unterstützung während der Therapietermine und durch die laufende Abstimmung der behandelnden Zahnärzte und Ärzte beteiligter Fachdisziplinen zu den jeweiligen Therapieformen kann diese Vorgehensweise optimiert werden.

Basierend auf dem Gedanken, dieses Therapieoptimum zu erreichen, wurde im August 2008 in der Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München die Bisphosphonat-Sprechstunde gegründet. Kooperationspartner waren Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff und Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Mücke (Abteilung Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie) sowie Univ.-Prof. Dr. med. Gschwend und Mark Thalgott (Klinik für Urologie).

In enger Zusammenarbeit innerhalb des Behandlerteams wurde eine risikobehaftete Patientenkohorte, bestehend aus Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom, im Rahmen eines regelmäßigen Recall-Programmes mit fortlaufenden Prophylaxe- und Präventivmaßnahmen intensiv betreut. Dieses Patientenkollektiv bildete die Studiengruppe. Die Anamnese und die klinische Untersuchung ermöglichten es, unter dem Aspekt des individuellen Risikoprofiles des jeweiligen Patienten entsprechende Risikofaktoren für eine BRONJ zu detektieren und zu therapieren. Im Verlauf wurden so Dental- und Parodontalstatus und Therapieergebnisse analysiert. Darüber hinaus wurden bei den regelmäßigen Follow ups motivierende Beratungen hinsichtlich intensivierter Mundhygienemaßnahmen durchgeführt. Neben der Verbesserung und Stabilisierung der

Mundhygiene wurde großer Wert auf die psychologische Unterstützung der Patienten gelegt.

Das Vergleichskollektiv wurde von Patienten gebildet, die ebenfalls an einem ossär metastasierten Prostatakarzinom erkrankt waren und eine intravenöse Bisphosphonattherapie erhielten. Diese Patienten erhielten jedoch keine speziellen Prophylaxemaßnahmen und waren lediglich wie gewohnt beim Hauszahnarzt vorstellig (siehe S. 7).

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Patienten und Methodik

Der Studienzeitraum erstreckte sich von August 2008 bis Februar 2012. Vor Studienbeginn lag eine Genehmigung durch die Datenschutz- und Ethikkommission unter Berücksichtigung der Helsinki-Deklaration vor. Es wurden insgesamt 208 Patienten in die Studie aufgenommen. Davon bildeten 45 Patienten die Studiengruppe und 163 Patienten die Vergleichsgruppe.

Einschlußkriterien waren das histologisch gesicherte Prostatakarzinom mit bereits erfolgter ossärer Metastasierung und die geplante oder bereits eingeleitete monatliche hochdosierte intravenöse Bisphosphonattherapie mit Zoledronsäure (Zometa®) 4mg. Ausschlußkriterien waren Neoplasien der Kieferregion sowie laufende oder stattgehabte Strahlentherapie der Kieferregion. Alle Patienten der Studien- und der Vergleichsgruppe waren an einem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasierung erkrankt. Bei allen Patienten bestand die Indikation zur hochdosierten Bisphosphonattherapie mit Zoledronat, welche entweder unmittelbar geplant oder bereits begonnen war. Die Zuweisung aller eingeschlossenen Patienten erfolgte durch die Abteilung für Urologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München.

Die Diagnosestellung einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose (BRONJ) erfolgte auf der Definitionsgrundlage der Stellungnahme der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons AAOMS (Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw 2007, Update 2009) (siehe Seiten 8 und 9) (1, 10, 11, 13, 22). Klinische Befunde wurden mit Röntgenbefunden in Korrelation gesetzt (siehe Seiten 17 und 18).

Die Vorstellung der Studiengruppenpatienten in der Bisphosphonat-Sprechstunde erfolgte mit präventiver Intention zur Detektion und Therapie möglicher dentogener Foci vor geplanter oder bei laufender intravenöser Therapie mit Zoledronsäure (Zometa®) 4mg.

Nach erfolgter Erstkonsultation wurden regelmäßige Recalls der einzelnen Patienten in 12wöchigen Abständen durchgeführt. Im Rahmen jeder Konsultation erfolgten eine Anamneseerhebung bzw. deren Vervollständigung und eine eingehende klinisch-zahnärztliche Examination. Röntgendiagnostisch wurden zu Beginn ein Orthopantomogramm angefertigt und gegebenenfalls, in Abhängigkeit vom klinischen und radiologischen Befund, weitere indikationsspezifische Aufnahmen durchgeführt. Neben der Befunderhebung erfolgte stets eine Beratung hinsichtlich der durchzuführenden Mundhygienemaßnahmen mit dem Ziel der Plaqueverminderung und Entzündungsreduktion.

Die vom Patienten angegebenen Therapeuten erhielten nach Einwilligung der Patienten einen vollständigen Arztbericht, um eine zuverlässige interdisziplinäre Kommunikation zu gewährleisten. Zusätzliche Abstimmungen bei bestehenden Therapien wurden in schriftlicher oder telefonischer Form durchgeführt. Um die Betreuungskonstanz zu erhöhen, wurde jeder Patient 7 Tage vor seinem geplanten Wiedervorstellungstermin telefonisch kontaktiert. So konnte neben einer engen Patientenführung auch eine effektive Sprechstundenauslastung erzielt werden. Die Vergleichsgruppenpatienten befanden sich in Betreuung ihres Hauszahnarztes. Sie erhielten keine intensiven Prophylaxemaßnahmen sondern waren bei diesem wie gewohnt im Rahmen ihrer Vorsorge und Behandlung vorstellig.

3.2. Betreuungsteam

Das Behandlersteam der Bisphosphonat-Sprechstunde stellte sich aus einem Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, einem Oralchirurgen, einer Zahnärztin mit dem Schwerpunkt Endodontologie, einer Fachärztin für Allgemeinmedizin mit schmerztherapeutischem und psychoonkologischem Schwerpunkt, einem Urologen und einer Zahnarzhelferin zusammen. Die Betreuung der Patienten erfolgte nach sorgfältiger Abstimmung innerhalb des Teams und entsprechend den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten. Die Behandlungszeit pro Patient und Sitzung wurde je nach Behandlungsbedarf auf 30 Minuten

bis 90 Minuten angesetzt. Zusätzliche Termine wurden bei Behandlungsnotwendigkeit oder auf Wunsch des Patienten durchgeführt.

3.3. Datenerhebung

Die Daten bezüglich der Studien- und der Vergleichsgruppe wurden durch das Studium der Patientenakten, Arzt- und Zahnarztbriefen, Röntgenbildern und unter Nutzung des elektronischen Datenerfassungssystems SAP des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München evaluiert. Weitere Daten der Studiengruppe wurden im Rahmen der Anamnese- und der Befunderhebung durch die klinischen und radiologischen Untersuchungen erhoben. Bei fehlenden Informationen hinsichtlich der Patienten der Vergleichsgruppe erfolgte eine Kontaktaufnahme mit dem Patienten, im Versterbensfall mit seinen Angehörigen und/ oder dessen Zahnarzt. Hinsichtlich der Überlassung von ärztlichen und zahnärztlichen Unterlagen war vorab durchgehend das Einverständnis des Patienten bzw. seiner hinterbliebenen Angehörigen gegeben.

Die Datenerfassung erfolgte mithilfe der Microsoft-Tabellenkalkulation „Excel 2007“. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert. Das Softwarepaket SPSS für Microsoft Windows Version 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) wurde für die Datenauswertung eingesetzt. Die Onlinedatenbank „PubMed“ der U.S. Library of Medicine stellte die Basis der Literaturrecherche dar. Suchbegriffe waren „Bisphosphonate osteonecrosis“, „Osteonecrosis of the jaw“, „Bisphosphonate risk factors“, „BRONJ“ und sich daraus weitere ergebende Suchkombinationen. Genutzt wurde des Weiteren Fachliteratur in Form von entsprechenden Lehrbüchern, Fachzeitschriften, Veröffentlichungen zur Epidemiologie durch das Robert-Koch-Institut und des Statistischen Bundesamtes sowie Medikamentendatenbanken.

3.3.1. Anamnese

Es wurden die demographischen Daten Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Prostatakarzinomes und gegebenenfalls das Sterbedatum erhoben. Eine Erhebung des Geschlechtes erübrigte sich aufgrund der Natur des Prostatakarzinomes.

Die Bisphosphonatanamnese umfaßte die Art des Präparates und die Applikationsdauer. Alle Patienten erhielten das Bisphosphonat Zoledronsäure (Zometa®) 4mg in 4wöchentlichen Abständen intravenös appliziert bzw. befanden sich in unmittelbarer Planung einer hochdosierten Bisphosphonattherapie. Patienten mit einem Präparatewechsel auf andere Bisphosphonate wurden ausgeschlossen. Die Applikationsdauer wurde definiert als der Zeitraum zwischen Erstgabe und Letztgabe bei Absetzen der Medikation bzw. Versterben oder zum Zeitpunkt des Studienendes, wobei Therapiepausen berücksichtigt wurden.

Erfaßt wurde weiterhin der Zeitraum zwischen dem Erkrankungsbeginn und der Erstvorstellung in der Bisphosphonat-Sprechstunde bei den Patienten der Studiengruppe. Für die Patienten der Vergleichsgruppe war dies nicht möglich. Dies lag zum einem daran, da nicht klar war ob der jeweilige betreuende Zahnarzt vom Patienten über dessen maligne Prostataerkrankung in Kenntnis gesetzt wurde. Zum anderen war nicht eruierbar, in welchem Maße die Patienten im Einzelfall zahnärztlich unter intravenöser Bisphosphonattherapie betreut wurden.

Die tumorspezifische Anamnese schloß Diagnosezeitpunkt, Tumorstadium nach TNM-Klassifikation, den Prognosefaktor Gleasonscore und begleitende Tumortherapien wie Hormon-, Strahlen- und Chemotherapie ein.

Das zum Diagnosezeitpunkt des Prostatakarzinomes erhobene Tumorstadium basiert auf der TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC). Diese Einteilung spiegelt sich in der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom der Deutschen Gesellschaft für Urologie wieder (94). Lokal begrenzte Prostatakarzinome fallen in die Stadien T1-2 N0 M0. Lokal fortgeschrittene Prostatakarzinome fallen in die Stadien T3-4 N0 M0. Fortgeschrittene (metastasierte) Prostatakarzinome fallen in die Stadien T1-4 und N1 und/ oder M1. Der Gleasonscore leitet sich aus dem Differenzierungsgrad des Tumors ab und erlaubt eine

prognostische Aussage über seine Wachstumsaggressivität. Gleason 2 bis 4 steht für gut differenzierte Tumoren (Grad 1 nach TNM), Gleason 5 bis 6 für mittelgradig differenzierte Tumoren (Grad 2 nach TNM), Gleason 7 für mittelgradig bis schlecht differenzierte Tumoren (Grad 2 bis 3 nach TNM), Gleason 8 bis 10 für schlecht bis entdifferenzierte Tumoren (Grad 3 nach TNM) (94, 95).

Bezüglich der Hormontherapie waren folgende gemäß S3 Leitlinie Prostatakarzinom der Deutschen Gesellschaft für Urologie Therapieverfahren in Anwendung: die einfache Androgendeprivation mit GnRH-Superagonisten (Zoladex®, Enantone®, Trenantone®, Eligard®, Pamorelin®) oder mit GnRH-Antagonisten (Firmagon®). Eine maximale Androgendeprivation erfolgte in Kombination eines GnRH-Analogons mit einem Antiandrogen (Androgenrezeptorblocker Bicalutamid®, Fluamid® oder Testosteronsynthesehemmer Abiraterone) (94).

In der Chemotherapie wurde das Zytostatikum Docetaxel aus der Taxangruppe eingesetzt (16, 37, 107).

Hinsichtlich der Strahlentherapie wurden Bestrahlungen erfaßt, welche im Zusammenhang mit der Therapie des Prostatakarzinomes und dessen Folgen standen. Eingeschlossen wurden die Radiotherapie von Skelett und Weichteilen. Ausgeschlossen wurden Bestrahlungen der Kopf-Hals-Region.

Zusätzlich erhoben wurden Nikotinabusus und Diabetes mellitus als Komorbiditäten einer chronischen Parodontitis. Daten zum Nikotinkonsum wurden aus der Eigenanamnese des Patienten erhoben. Unter Nikotinabusus wurde das langjährige aktive Zigarettenrauchen bis mindestens zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Prostatakarzinomes gefasst (38, 39, 102).

Unter Diabetes mellitus wurden sowohl Typ I und Typ II subsummiert, da nicht die Ätiologie einer erloschenen bzw. reduzierten Insulinproduktion und Insulinresistenz peripherer Gewebe, sondern die bei beiden Formen resultierende chronische Hyperglykämie mit der Entstehung von AGE als Riskofaktor für die Chronische Parodontitis wesentlich ist (38, 40, 41, 96, 97, 98).

Die dentalspezifische Anamnese erfaßte das Vorhandensein nachgenannter dentogener Erkrankungen: Karies, chronische apikale Parodontitis, pulpentote Zähne mit oder ohne

endodontische Therapie, Periimplantitis, lokalisierte oder chronische generalisierte Parodontitis und Parodontalabszesse.

3.3.2. Untersuchung

Zur Erfassung der Mundhygiene wurde der Approximal Plaque Index (API) eingesetzt. Mit diesem Instrument kann das Vorhandensein von Plaque an Zahnoberflächen und Approximalräumen bei inadäquater Mundhygiene zuverlässig nachgewiesen werden. Durch den API erschloß sich die unmittelbare Rückmeldung an den Patienten über die Qualität der eigenen Mundhygiene und diente somit gleichzeitig als motivationales Element.

Zur Erhebung des Parodontalstatus diente der Parodontale Screening Index (PSI). Dieses Indexsystem eignet sich zur Diagnostik und der Erfassung der Schwere einer parodontalen Erkrankung. Bei regelmäßiger Anwendung bietet der PSI die Möglichkeit, den Erfolg einer Parodontalbehandlung zu überprüfen sowie Rezidive zu erkennen. Bei schwerer Ausprägung kann der Patient unmittelbar einer Parodontaltherapie zugeführt werden. Parodontalerkrankungen sind umso leichter zu behandeln, je weniger Gewebeverlust vorliegt. Zudem treten sie episodisch auf und zeigen Abhängigkeiten zur Mundhygiene, dem Allgemeinzustand und zu Begleiterkrankungen und –therapien. In der Früherkennung von Parodontalerkrankungen liegt daher ein großer Wert.

Der PSI ist ein einfach durchzuführendes Screeningverfahren ohne apparativen Aufwand und gilt als Instrument zur Qualitätssicherung (100). 1992 wurde der PSI in den USA von der American Academy of Periodontology (AAP) zusammen mit der American Dental Association (ADA) entwickelt. Aktuell gilt er in den Niederlanden als regulärer Bestandteil einer zahnärztlichen Untersuchung und wird einer Studie von Van der Velden im Jahre 2009 zufolge von 75% der Zahnärzte angewendet (101). Die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (DGP e.V.) setzt sich derzeit dafür ein, den PSI auch in Deutschland als standardmäßigen Bestandteil jeder zahnärztlichen Examination zu integrieren. So wie der API kann auch der PSI in seinem Verlauf als wertvolle Motivationshilfe zur Intensivierung von Mundhygienemaßnahmen beim Patienten eingesetzt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden der API und der PSI als diagnostische Instrumente im Rahmen jeder Konsultation erhoben. Zur Erfassung des API wurde das gesamte Gebiss in Quadranten unterteilt, wobei der erste und dritte Quadrant jeweils von oral und der zweite und vierte Quadrant von vestibulär beurteilt wurden. Es erfolgte die Anfärbung der Interdentalräume mit dem Revelator Erythrosin. Nach gründlichem Ausspülen des Mundes wurden die Interdentalräume danach beurteilt, ob gefärbter Plaque vorhanden war oder nicht. Der Index ergab sich aus der Anzahl plaquebesetzter Stellen im Verhältnis zur Gesamtheit meßbarer Stellen. Dabei stand ein API von 100% - 70% für unzureichende Mundhygiene, ein API von 70% - 35% für mäßige Mundhygiene, ein API von 35% - 25% für ausgezeichnete Mundhygiene und ein API weniger als 25% für optimale Mundhygiene. Die Demonstration der durch Erythrosin angefärbten bakteriellen Biofilme war für die Patienten eine eindrucksvolle Hilfe, Defizite in der Mundhygiene zu erkennen. Es wurde angestrebt, den Patienten zu Mundhygienemaßnahmen mit einem Ziel-API von weniger als 30% zu motivieren.

Zur Erhebung des PSI wurde das gesamte Gebiß in Sextanten unterteilt. Als Meßinstrument diente die Parodontalsonde (PA-Sonde). Diese war mit einer Längenmarkierung im Abstand von jeweils 3 mm skaliert. Am Arbeitsende war die PA-Sonde abgerundet, um so atraumatisch wie möglich den Gingiva- und Parodontalspalt zu sondieren und um Konkrementrauhigkeiten oder überhängende Füllungs- und Kronenränder zu detektieren. Mittels der PA-Sonde wurde an jeweils 6 Stellen eines jeden Zahnes (mesiobuccal, buccal, distobuccal, mesiooral, oral, distooral) die Taschentiefe von der marginalen Gingiva bis zum Taschenboden gemessen sowie die Blutungsneigung beurteilt. Der höchste Codewert jedes Sextanten wurde im Befundschemata festgehalten. Weitere Pathologien wie Furkationsbefunde, Rezessionen oder erhöhte Zahnbeweglichkeit, welche das schwarze Band der PA-Sondenspitze (3,5 mm oder mehr) erreichten, wurden zusätzlich mit einem Stern* gekennzeichnet. Als pathologisch galt ein Wert ab 4 mm Taschentiefe. Je nach Befund erfolgte die Codierung des Parodontitisgrades Code 0 bis 4 (siehe Abbildung 8) (37):



PSI Code 0: Das schwarze Band der PA-Sondenspitze ist in der tiefsten Sondierungsstelle des Sextanten vollständig sichtbar ($< 3,5$ mm). Es sind weder Zahnstein, Plaque noch defekte Restaurationsränder vorhanden. Die Gingiva ist gesund und nach vorsichtiger Sondierung ohne Blutung. **Normalbefund**



PSI Code 1: Das schwarze Band der PA-Sondenspitze ist in der tiefsten Sondierungsstelle des Sextanten vollständig sichtbar ($< 3,5$ mm). Es sind weder Zahnstein, Plaque noch defekte Restaurationsränder vorhanden. Nach vorsichtiger Sondierung kommt es zur Blutung der Gingiva. **Gingivitis.**



PSI Code 2: Das schwarze Band der Sondenspitze bleibt an der tiefsten Sondierungsstelle des Sextanten vollständig sichtbar ($< 3,5$ mm). Es werden supra- oder subgingivale Beläge und/ oder defekte Restaurationsränder festgestellt. Nach vorsichtiger Sondierung kommt es zur Blutung der Gingiva. **Gingivitis.**



PSI Code 3: Das schwarze Band der PA-Sondenspitze ist in der tiefsten Sondierungsstelle des Sextanten zum Teil sichtbar ($3,5$ mm bis $5,5$ mm). Das Auftreten von supra- oder subgingivalen Belägen und/ oder defekten Restaurationsrändern sowie gingivalen Blutungen nach vorsichtiger Sondierung sind möglich. **Mittelschwere Parodontitis.**



PSI Code 4: Das schwarze Band der PA-Sondenspitze verschwindet vollständig und zeigt eine Sondierungstiefe von $> 5,5$ mm an. Das Auftreten von supra- oder subgingivalen Belägen und/ oder defekten Restaurationsrändern sowie gingivalen Blutungen nach vorsichtiger Sondierung sind möglich. **Schwere Parodontitis**

Abbildung 8. Erhebung des Parodontalstatus (PSI) an Patienten der Studiengruppe in der Bisphosphonat-Sprechstunde.

3.4. Prophylaxe und Therapie

Den einzelnen Codierungsgraden ließen sich entsprechende therapeutische Konsequenzen ableiten. Code 0 erforderte keine therapeutische Intervention. Bei Code 1 und 2 erfolgten motivierende Anleitungen hinsichtlich einer systematischen und effektiven Mundhygiene zur Plaquebeseitigung und Entzündungsprophylaxe. Die regelmäßige Anwendung antiseptischer Mundspüllösungen (z.B. Chlorhexamed 0,2%) wurde empfohlen. Zusätzlich wurden bei Erfordernis Professionelle Zahnreinigungen zur Zahnsteinentfernung und die Reinigung von Plaquestellen im Randbereich von Restaurationen durchgeführt. Bei Codierungsgraden 3 und 4 wurden neben Schulungen zur intensivierten Mundhygiene gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen wie Röntgenaufnahmen und die Einleitung einer Parodontaltherapie bzw. weitere sanierende Maßnahmen zur Fokusbeseitigung erforderlich.

Klinisch pathologische Befunde wurden mit den röntgendiagnostischen Aufnahmen abgeglichen. Unter radiologische Befunde, welche auf eine BRONJ hinweisen, fielen Osteosklerose der Lamina dura und des Alveoloarkammes, Radioopazitäten, Parodontalspalterweiterungen, Osteolysen, Sequestrationen und pathologische Frakturen (44, 45).

Bei Diagnosestellung einer lokalisierten oder chronischen Parodontitis erfolgte eine systematische Parodontalbehandlung (81). Bei Befundpersistenz oder -progredienz schlossen sich ein- oder mehrzeitige lokale oder systemische Parodontaltherapien an mit dem Ziel der Reduktion bzw. Beseitigung von Entzündungsaktivität und der Regeneration des Parodontiums. Je nach Indikation wurden Professionelle Zahnreinigung mittels Scaler oder Ultraschall, Deep scaling, Kürettage oder Wurzelglättung angewandt. Bestanden weitere Erkrankungen wie kariöse Läsionen, nicht erhaltungswürdige Zähne, Abszedierungen, Erkrankungen des Endodonts oder Prothesendruckstellen, so wurden diese saniert. Zahnextraktionen wurden unter antibiotischer Abschirmung mit Amoxicillin/Clavulansäure 875/125mg 1-0-1 oral für insgesamt 10 Tage mit anschließender plastischer Deckung des Wundgebietes durch eine Rehrmann-Lappenplastik im Rahmen

der Sprechstunde geplant und durchgeführt. Bei Auftreten einer BRONJ erfolgte die Diagnosestellung und Stadieneinteilung entsprechend den Leitlinien der DGMKG und der AAOMS (siehe Seiten 8, 9 und 20) (1, 12).

4. ERGEBNISSE

4.1. Patienten

Im Zeitraum zwischen August 2008 bis Februar 2012 wurden insgesamt 45 Patienten in der Bisphosphonat-Sprechstunde intensiv behandelt und betreut. Insgesamt wurden 208 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Daten bezüglich der 163 Patienten der Vergleichsgruppe wurden durch entsprechende Unterlagen und Behandlungsprotokolle evaluiert. Alle Patienten waren an einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom erkrankt und wiesen ossäre Metastasen auf mit der Indikation für eine hochdosierte intravenöse Bisphosphonattherapie mit Zoledronsäure.

Aufgrund des wiederholten unmittelbaren Patientenkontaktes im Rahmen der Bisphosphonat-Sprechstunde war es möglich, umfangreiche Daten bezüglich der Studiengruppe zu erheben und im Verlauf zu aktualisieren. Diese beinhalteten sowohl Angaben zu Beschwerden im Dentalbereich als auch bezüglich des Allgemeinzustandes und Begleiterkrankungen, möglichen Unterbrechungen der Bisphosphonattherapie oder Modifikationen in der Tumorthherapie. Schwieriger gestaltete sich die Datenerhebung bei den Patienten der Vergleichsgruppe. Diese erfolgte durch entsprechendes Aktenstudium, durch telefonischen Kontakt mit dem Patienten oder im Falle des Versterbens mit Angehörigen sowie durch telefonische und/ oder schriftliche Korrespondenz mit behandelnden Ärzten und Zahnärzten. Eine vollständige Datenerhebung war bei dieser Patientengruppe im Detail nicht immer möglich.

Das mittlere Erkrankungsalter lag in der Studiengruppe bei 64,67 Jahren [Spannweite 52 – 77] und in der Vergleichsgruppe bei 68,22 Jahren [Spannweite 47 – 85]. Somit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-value 0,01539).

Zum Zeitpunkt der Studienanalyse waren 24 (53,3%) Patienten der Studiengruppe und 153 (93,3%) der Vergleichsgruppe verstorben.

4.2. Tumorspezifische Daten

Das zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Prostatakarzinom erhobene Tumorstadium nach TNM-Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC) und der Gleasonscore werden in Tabelle 2 dargestellt.

Variable	Studiengruppe	Vergleichsgruppe
Tumorstadium		
1	4	6
2	8	20
3	32	128
4	1	9
Lymphknotenstadium		
0	23	58
1	6	40
2	16	65
Metastasenstadium		
0	14	49
1	31	114
Gleason Status		
6	6	12
7	4	24
8	22	74
9	13	53

Tabelle 2: Darstellung des Tumorstadiums nach TNM-Klassifikation der UICC und des Gleasonscores zum Diagnosezeitpunkt der Patienten aus der Studien- und der Vergleichsgruppe.

Die Verteilung nach Tumorgraden zum Diagnosezeitpunkt des Prostatakarzinomes wird in Abbildung 9 graphisch darstellt.

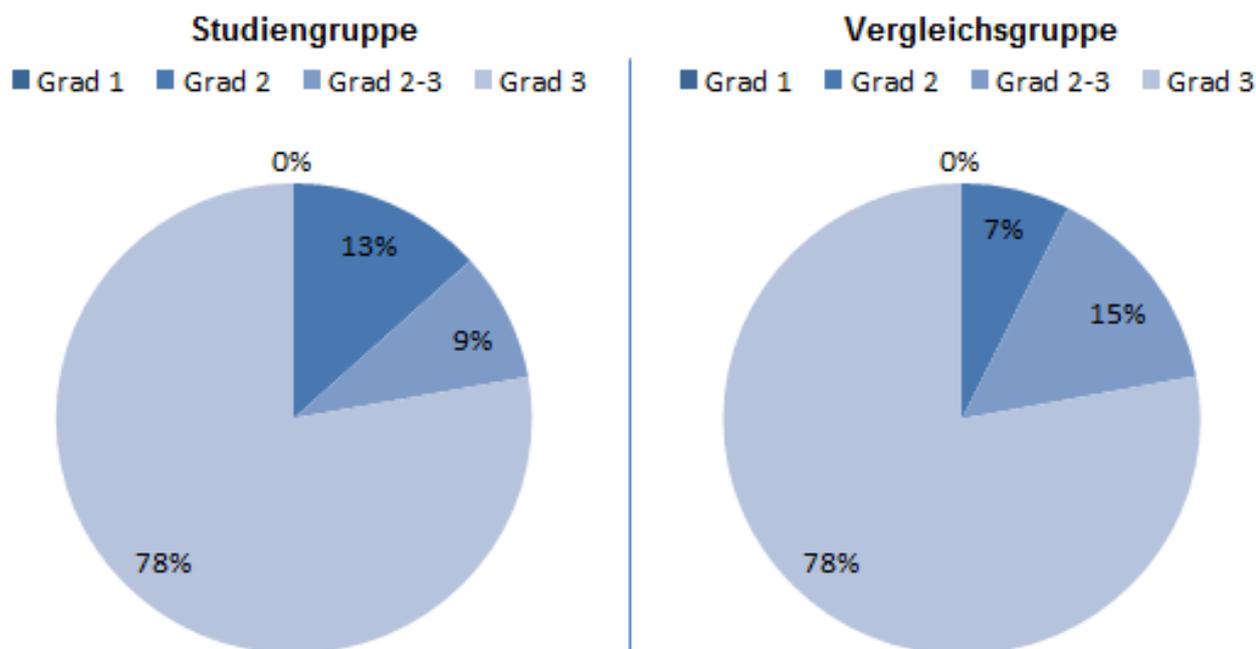


Abbildung 9: Verteilung der Tumorgrade des Prostatakarzinomes innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe.

4.2.1 Bisphosphonattherapie

Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung des Prostatakarzinomes der Patienten der Studiengruppe und deren Erstvorstellung in der Bisphosphonat-Sprechstunde betrug im Durchschnitt 22,35 [Spannweite 1– 112] Monate. Patienten der Vergleichsgruppe wurden durch ihren Hausarzt betreut, entsprechend vergleichbare Daten konnten nicht erhoben werden.

Die durchschnittliche Bisphosphonatapplikationsdauer betrug 24,11 Monate innerhalb der Studiengruppe. Therapiepausen und –abbrüche wurden berücksichtigt.

4.2.2. Onkologische Begleittherapien

Hormontherapie

Mit Ausnahme bis auf einen Patienten der Studiengruppe erhielten alle Patienten eine Hormontherapie im Rahmen des onkologischen Prozederes, dies entsprach 44 (98%) von 45 Patienten. Von den Patienten der Vergleichsgruppe wurden alle 163 (100%) Patienten mit einer Hormontherapie behandelt (siehe Abbildung 10).

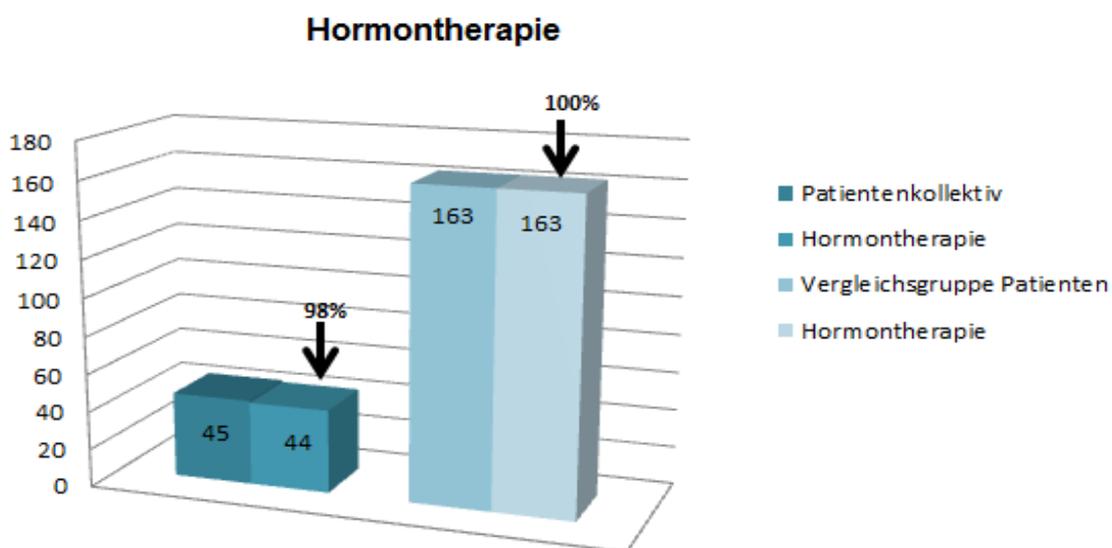


Abbildung 10: Prozentuale Darstellung der Patienten mit Hormontherapie innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe.

Chemotherapie

Im Rahmen der onkologischen Therapie erhielten 28 (62%) Patienten der Studiengruppe eine oder mehrere Chemotherapien. Der Anteil der Patienten der Vergleichsgruppe, welche mit Chemotherapie behandelt wurden, lag bei 114 (70%) Patienten (siehe Abbildung 11).

Chemotherapie

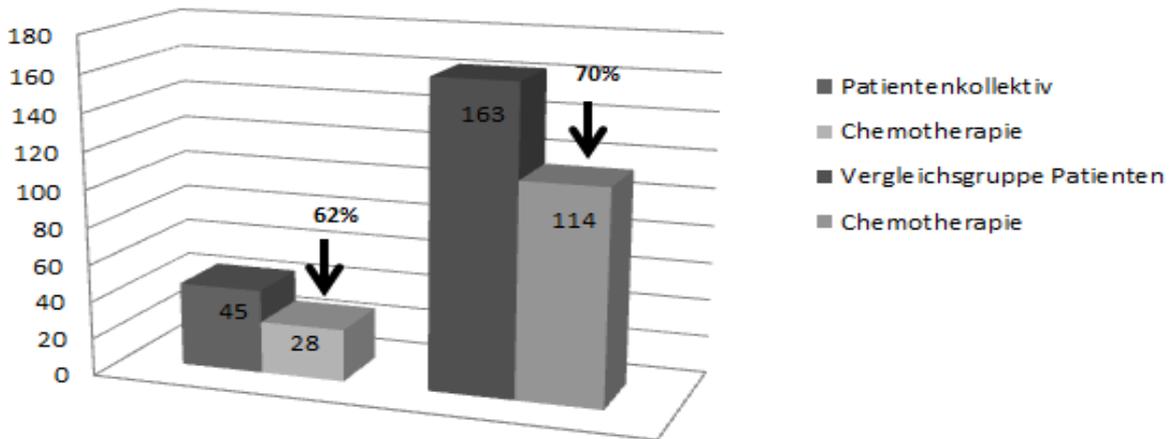


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Chemotherapie innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe.

Strahlentherapie

Innerhalb der Studiengruppe erhielten 22 (49%) Patienten eine Strahlentherapie, innerhalb der Vergleichsgruppe waren es 79 (48%) Patienten. Erfasst wurden nur Bestrahlungen von Knochen- und Weichteiltumoren und –metastasen distal der Kopf-Hals-Region (siehe Abbildung 12).

Strahlentherapie

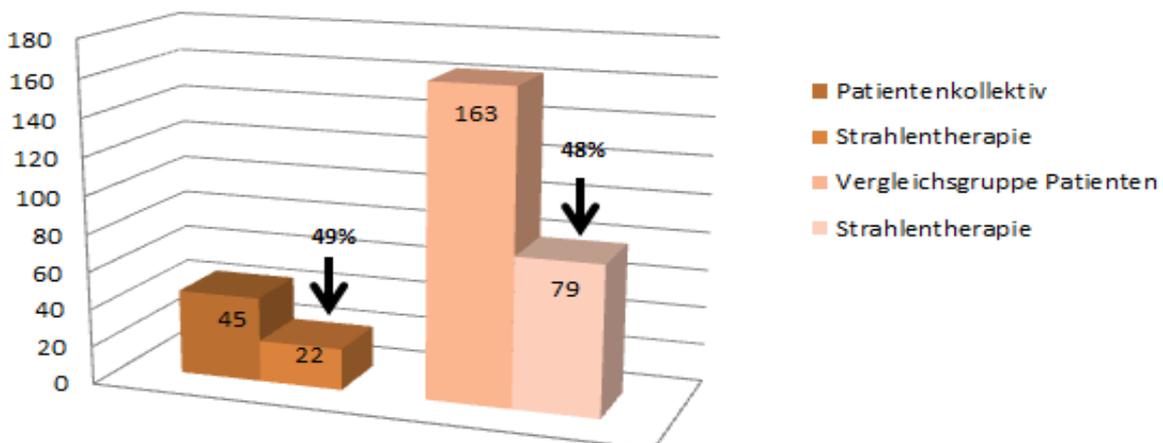


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Strahlentherapie innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe

4.2.3. Komorbiditäten

Diabetes mellitus

Von den Patienten der Studiengruppe waren 8 (18%) an Diabetes mellitus erkrankt. Von den Patienten der Vergleichsgruppe wiesen 34 (21%) einen Diabetes mellitus auf. Zwischen Diabetes mellitus Typ I und Typ II wurde nicht unterschieden (siehe Abbildung 13).

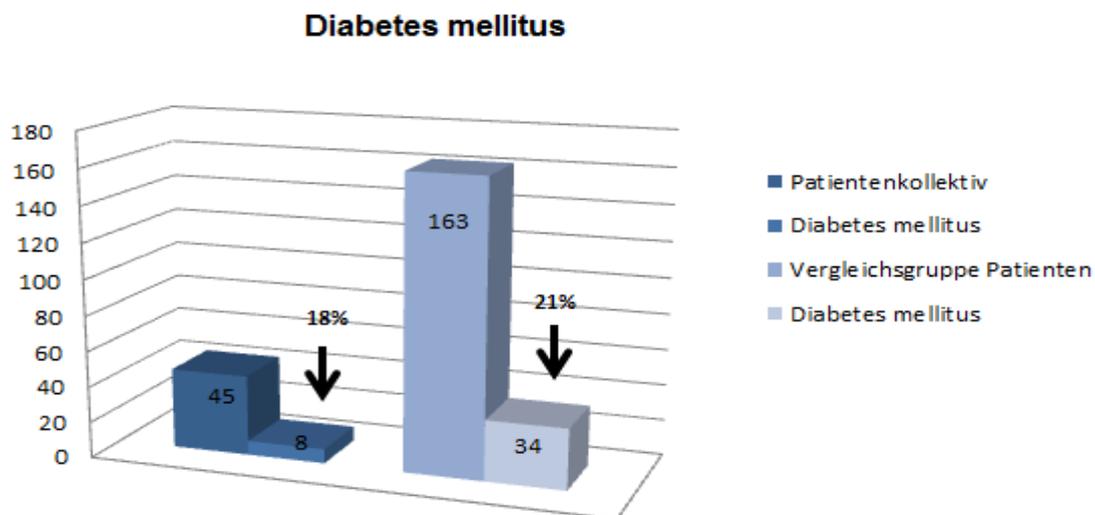


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Patienten mit Diabetes mellitus innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe

Nikotionabusus

In der Studiengruppe waren 8 (18 %) Patienten langjährige Raucher. In der Vergleichsgruppe fanden sich 42 (26%) Patienten mit langjährigem Nikotinkonsum (siehe Abbildung 14).

Nikotinabusus

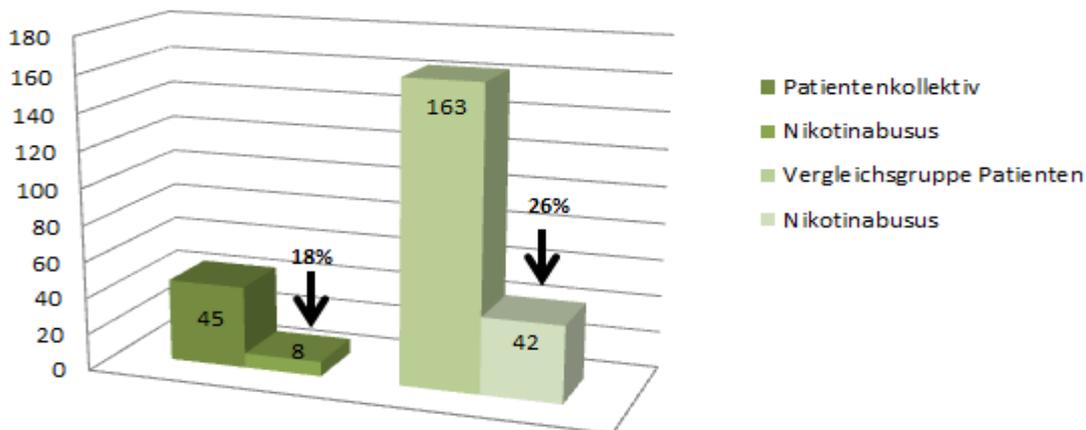


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Patienten mit chronischem Nikotinabusus innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe

4.3. Dentalspezifische Daten

4.3.1. Dentogene Erkrankungen

Die diagnostizierten Erkrankungen innerhalb der Studien- und der Vergleichsgruppe sind in Tabelle 3 dargestellt. Auf Grund der retrospektiven Erhebung der Diagnosen in der Vergleichsgruppe konnten die genauen Zahlen aller dentalen Erkrankungen nicht sicher ermittelt werden und wurden daher nicht in die Analyse eingeschlossen. Bei den Prävalenzen der Erkrankungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der erhobenen Daten zwischen beiden Gruppen.

Diagnose	Studiengruppe [n=45]	Vergleichsgruppe [n=163]
Karies	18 [40%]	
Chronische apikale Parodontitis	19 [42,2%]	
Pulpentoter Zahn / endodontische Therapie	10 [22,2%]	
Periimplantitis	1 [2,2%]	8 [4,9%]
Chronische generalisierte Parodontitis	25 [55,6%]	91 [55,8%]
Lokalisierte Parodontitis	15 [33,3%]	54 [33,1%]
Parodontalabszess	8 [17,8%]	

Tabelle 3: Dentale Erkrankungen beim untersuchten Patientenkollektiv.

Die durchschnittliche Anzahl der Recalls innerhalb der Studiengruppe betrug 5,8 [Spannweite 1 – 16].

In der Studiengruppe wurden bei 12 [26,7%] Patienten Zahnextraktionen vor Beginn einer Bisphosphonattherapie durchgeführt. Während laufender Bisphosphonattherapie wurden bei 2 [4,4%] Patienten der Studiengruppe Zahnextraktionen durchgeführt. In der Vergleichsgruppe wurden während laufender Bisphosphonattherapie bei 37 [22,7%] Patienten Zähne extrahiert. Bezüglich der durchgeführten Extraktionstherapien während laufender Bisphosphonattherapie ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und der Vergleichsgruppe (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,006$).

In der Studiengruppe wurde bei insgesamt 19 Patienten eine lokalisierte chronische apikale Parodontitis diagnostiziert. Durch alleinige endodontische Therapie konnte diese in 8 Fällen [n=8] zur Ausheilung gebracht werden, was zum Erhalt des jeweiligen Zahnes führte. Ausgedehnte kariöse Läsionen [n=8] sowie bestehende Paro-Endo-Läsionen bei bestehenden Längsfrakturen der Zähne und Elongationen [n=3] führten zur Extraktion dieser Zähne.

Innerhalb der Studiengruppe wurden bei 10 [22,2%] Patienten endodontische Behandlungen durchgeführt, wodurch insgesamt 17 Zähne endodontisch erhalten werden

konnten. Innerhalb der Vergleichsgruppe erhielten 12 [7,4%] Patienten endodontische Therapien. Auch bezüglich der endodontischen Behandlungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Ebenso in der Anzahl der endodontisch behandelten Zähne zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, da in der Studiengruppe signifikant mehr Zähne endodontisch behandelt wurden ($p=0,003$). In der Studiengruppe konnten durch die durchgeführten endodontischen Maßnahmen signifikant mehr Zähne erhalten werden (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,004$).

Konservierende Behandlungen durch Kompositfüllungen wurden bei 27 Patienten durchgeführt. Insgesamt wurden 76 Füllungen gelegt. Bei ausgedehnten Kavitäten, Sekundärkaries sowie überhängenden Füllungsrandern wurden aus Gründen der Parodontalhygiene in 6 Fällen Teilkronen angefertigt und eingesetzt (siehe Abbildung 15).



Abbildung 15. (links oben) Konservierende Zahnbehandlung der Zähne 46, 47 bei bestehender Sekundärkaries und überhängenden Füllungsrandern. (links unten) Nach Exkavation und Präparation der Kavitäten wurden in Abstimmung mit dem Patienten Keramikteilkronen eingesetzt (rechts).

4.3.3. API / PSI

Während der Studie erfolgte bei jedem Vorstellungstermin jeweils eine Bestimmung des API und des PSI. Der API lag bei der Erstvorstellung durchschnittlich bei 60,14%. Bei der letzten Vorstellung im Rahmen der Recalls lag der API durchschnittlich bei 35,31%. Der PSI lag bei der Erstvorstellung durchschnittlich bei 12,91 und bei der letzten Vorstellung durchschnittlich bei 7,8. Die Scores der Patienten für den API und dem summierten PSI der jeweiligen Sextanten sind in Tabelle 4 und Abbildung 16 graphisch dargestellt.

Index	Studiengruppe		95% CI	p-value
	Erstbefund	Letzter Befund		
API [Mittelwert ± SD %]	60,14 ± 28,72	35,31 ± 23,07	18,51 – 31,15	< 0,0001
PSI	12,91 ± 6,98	7,8 ± 5,33	3,84 – 6,39	< 0,0001
Legende: CI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung				

Tabelle 4. Darstellung der erhobenen API und PSI. Der PSI wurde aus statistischen Gründen als Summe der Sextanten evaluiert (t-Test).

Insgesamt wurden bei den 45 Patienten 130 professionelle Zahnreinigungen mit anschließenden Fluoridierungsmaßnahmen durchgeführt. Zusätzlich erhielten 19 Patienten eine intensivierete geschlossene Parodontaltherapie. Der Vergleich von API und PSI zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit dem Befund der letztmaligen Vorstellung ergab einen hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungszeitpunkten (t-Test, p-Wert jeweils $p < 0,0001$) (Tabelle 4).

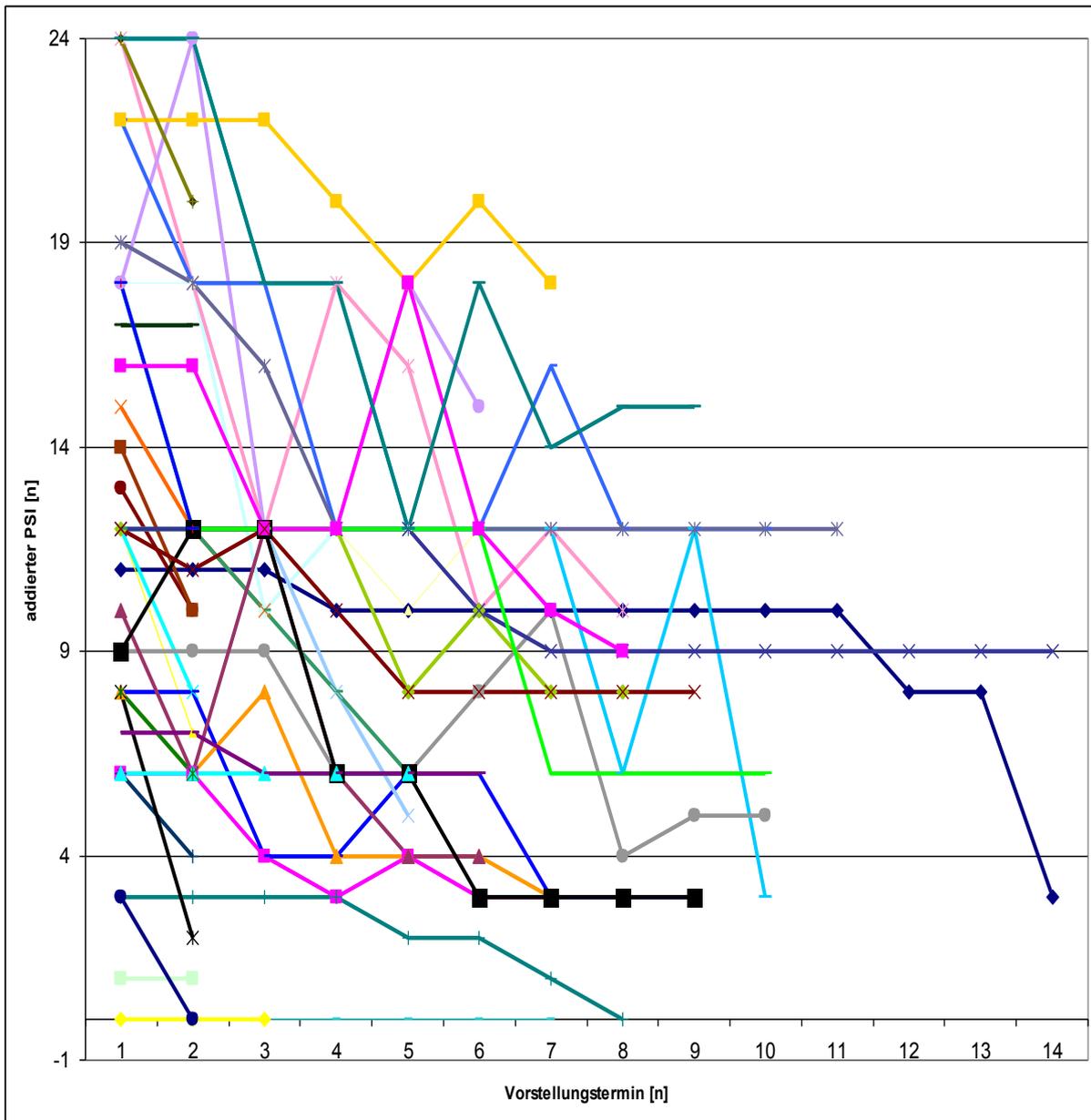


Abbildung 16. Darstellung des summierten PSI der jeweiligen Patienten. Jede Linie entspricht einem Patienten der Studiengruppe.

Insgesamt wurde bei 8 Patienten der Studiengruppe ein Parodontalabszeß diagnostiziert. Bei 4 Patienten konnte dieser allein durch lokale parodontalhygienische und parodontaltherapeutische Maßnahmen, teils unter Anwendung einer antibiotischen Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure erfolgreich behandelt werden. Bei weiteren 4 Patienten war eine zusätzliche endodontische Therapie bei bestehender kombinierter Paro-Endo-Läsion notwendig. In keinem dieser Fälle wurde unter laufender Bisphosphonattherapie eine Exzision notwendig.

4.3.4. Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrosen (BRONJ)

Eine BRONJ trat bei einem Patienten [2,2%] der Studiengruppe nach erfolgter Zahnextraktion ohne antibiotische Abschirmung beim Hauszahnarzt auf. In der Vergleichsgruppe zeigten sich bei 38 [23,3%] Patienten eine BRONJ (siehe Abbildung 18).

In der statistischen Analyse zeigte sich zwischen beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied (Regressionsanalyse, $p=0,01$; 95% CI = 0,01 – 0,561). Das relative Risiko, eine BRONJ ohne die durchgeführten Maßnahmen zu entwickeln, lag bei 2,59. In der Studiengruppe konnte kein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer BRONJ identifiziert werden. In der Vergleichsgruppe zeigte sich ein signifikanter Einfluß auf die Entwicklung einer BRONJ durch eine vorhergehende Extraktionstherapie (Regressionsanalyse, $p < 0,0001$; 95% CI = 21,22 – 189,06). Das relative Risiko für die Patienten der Vergleichsgruppe, eine BRONJ nach einer Zahnextraktion zu entwickeln, lag bei 63,34 und war daher mit einem hohen Risiko assoziiert. In der Studiengruppe zeigte sich diesbezüglich kein Zusammenhang. Weitere Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

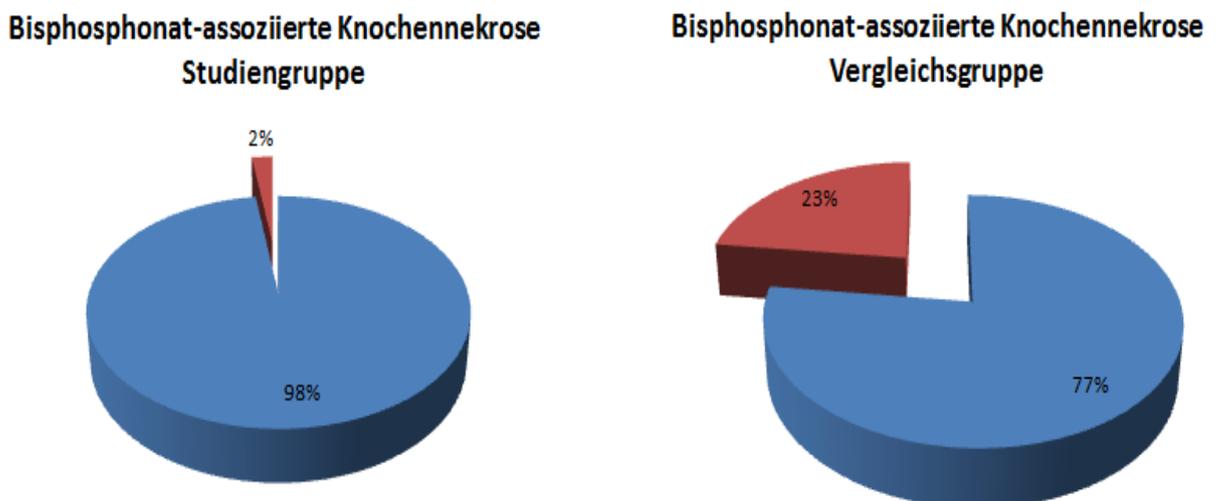


Abbildung 17. Prozentualer Anteil an Patienten mit einer BRONJ innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe.

5. DISKUSSION

Die Zielstellung der Bisphosphonat-Sprechstunde war die weitergehende Verbesserung der Mundgesundheit bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom und indizierter hochdosierter Bisphosphonattherapie. Ein Patientenkollektiv mit 45 Teilnehmern bildete das Studienkollektiv, welches über einen 43monatigen Zeitraum (August 2008 bis Februar 2013) in der Ambulanz für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie nachhaltig betreut wurde. Als Vergleichskollektiv diente eine Gruppe mit 163 Teilnehmern mit entsprechend gleichen Ein- und Ausschlusskriterien, deren Betreuung jedoch im Einzelnen durch den jeweiligen Hauszahnarzt erfolgte. Beide Patientenkollektive entstammten dem Patientenpool der Urologie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München.

Untersucht werden sollte die Möglichkeit der Risikosenkung einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose (BRONJ) durch prophylaktische Maßnahmen und Mundhygieneinstruktionen sowie durch die rasche Sanierung eines fokusbesetzten Zahnstatus vor oder während laufender Anwendung von Zoledronsäure. Wesentliche Bestandteile waren die geschlossene Parodontaltherapie, konservierende Behandlungen von Zahnerkrankungen wie füllungstherapeutische und endodontische Maßnahmen sowie die regelmäßige Durchführung von professionellen Zahnreinigungen mit Fluoridierungsmaßnahmen. Daneben wurden weitere Therapien mit dem Ziel des Zahnerhaltes durchgeführt um Zahnextraktionen soweit wie möglich zu vermeiden.

Der Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und Erstvorstellung der Studiengruppenpatienten in der Bisphosphonat-Sprechstunde betrug im Durchschnitt 22,35 Monate [Spannweite 1– 112]. Nach erfolgter Erstkonsultation wurden die Patienten in ein regelmäßiges Recall-Programm eingebunden. In diesem Setting konnte ein strukturiertes zahnärztlich-kieferchirurgisches Behandlungskonzept umgesetzt werden. Die Erstellung eines individuellen Risikoprofiles im Hinblick auf die Entwicklung einer BRONJ bei Erstkonsultation und dessen stete Reevaluation im Rahmen der 3monatigen Recalls waren grundlegend für den weiteren Therapieerfolg.

Das Behandlungskonzept umfasste die eingehende Anamneseerhebung, die sorgfältige klinisch-zahnärztliche Untersuchung und die Motivation des Patienten zur Verbesserung einer unzureichenden Mundhygiene bzw. die positive Rückmeldung bei einer sehr gut durchgeführten Mundhygiene (79).

Durch die regelmäßigen Follow ups konnte eine sehr gute Patientenbindung erreicht werden. Zudem war es möglich, die Patienten, oft unter Einbezug ihrer Ehefrauen, während der Therapietermine psychologisch zu unterstützen. Aus der intensiven Betreuung dieser Patienten als risikobehaftete Patientenkohorte resultierte sowohl eine erfolgreiche Primärprophylaxe vor Bisphosphonattherapie als auch eine erfolgreiche Sekundärprävention bei laufender Bisphosphonattherapie, was sich in einer hochsignifikant verbesserten Mundhygiene und einer daraus resultierenden signifikanten Riskoverminderung der BRONJ zeigte (73). Ebenso gelang auch die Tertiärprävention, denn der einzige BRONJ-Erkrankungsfall innerhalb der Studiengruppe wurde unmittelbar einer erfolgreichen Therapie im BRONJ-Stadium 2 (siehe Seite 9) nach dem Position Paper der AAOMS zugeführt (1).

Nach Vergleich der demographischen Daten der Patienten von Studien- und Vergleichsgruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Altersverteilung bei Diagnosestellung des Prostatakarzinomes. So lag das mittlere Erkrankungsalter innerhalb der Studiengruppe bei 64,67 Jahren [Spannweite 52 – 77] und innerhalb der Vergleichsgruppe bei 68,22 Jahren [Spannweite 47 – 85] (p-value 0,01539). Das mittlere Erkrankungsalter innerhalb der Vergleichsgruppe entspricht annähernd der aktuellen epidemiologischen Datenlage. Nach Angaben des Krebsregisterzentrums des Robert-Koch-Instituts (letzter Stand 2008), liegt das mittlere Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom bei 70 Jahren (24). Nach Angaben der Autoren der S3 Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinomes der Deutschen Gesellschaft für Urologie (Stand 2011) liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 69 Jahren (94).

Zum Zeitpunkt der Studienanalyse im Februar 2012 waren 24 Patienten der Studiengruppe (53,3%) verstorben. In der Vergleichsgruppe waren zu diesem Zeitpunkt 153 Patienten verstorben (93,3%).

Wichtige Bestandteile der Anamneseerhebung bildeten neben der Erfassung des Erkrankungsalters bei Diagnosestellung des Prostatakarzinomes und Komorbiditäten die tumorspezifischen Therapien. Immunsuppression und als potenzierende Faktoren Strahlen- und Chemotherapie leisten insbesondere bei malignem Krankheitsgeschehen mit vermindertem Allgemein- und Ernährungszustand Entzündungsprozessen, Wundheilungsstörungen und damit einer erhöhten Bereitschaft von Paraodontopathien Vorschub (7,8, 9, 16, 38, 107). Strahlen-, Chemo- und Steroidtherapie gehen mit einer direkten und indirekten antiangiogenetischen Wirkung einher. Auch Bisphosphonate hemmen in vitro die Proliferation menschlicher Endothelzellen im Sinne eines antiangiogenetischen Effektes (51, 77, 90). Begleittherapien mit Steroiden, Substanzen der Target-Therapie wie Bevacizumab, Sunitinib, Denosumab und mTOR-Inhibitoren wie Everolimus und Temsirolimus potenzieren die Antiangiogenese weiter (16, 38, 40, 73). Eine Chemotherapie kann zu einer reduzierten Durchblutung innerhalb der Kieferknochen und der Ausbildung von Mikrothromben mit konsekutiver Knochennekrose führen (110). Somit war auch die Kenntnis aktuell laufender oder bereits stattgehabter tumorspezifischer Therapien ein wichtiger Faktor in der Abschätzung des jeweiligen Risikoprofiles.

Es wurde festgestellt, dass 45 (98%) Patienten der Studiengruppe eine Hormontherapie erhielten. Von den Patienten der Vergleichsgruppe erhielten alle 163 (100%) Patienten eine Hormontherapie. 28 Patienten (62%) der Studiengruppe erhielten eine oder mehrere Chemotherapien. Der Anteil der Patienten der Vergleichsgruppe, welche mit Chemotherapie behandelt wurden, lag bei 114 (70%). Mit Strahlentherapie, ausgenommen einer Radiatio der Kopf-Hals-Region, wurden 22 (49%) Patienten der Studiengruppe und 79 (48%) Patienten der Vergleichsgruppe behandelt. Alle vorgenannten Therapieoptionen werden entsprechend der Interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinomes der Deutschen

Gesellschaft für Urologie (Aktualisierung 2011) in Abhängigkeit vom Tumorstadium (lokal begrenzt, lokal fortgeschritten, metastasiert) empfohlen (94).

Die in Kapitel 4.2. aufgeführten Verteilungen innerhalb der TNM-Klassifikation bezogenen sich auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose und konnten mit den oben genannten Therapien (Hormon-, Chemo- und Strahlentherapie) nicht in Bezug gesetzt werden, da der Zeitpunkt der Studienanalyse in den Februar 2012 fiel und die Erstdiagnose meist Jahre davor gestellt wurde.

Zur weiteren Abschätzung des individuellen Risikoprofiles diene die Erfassung der Komorbiditäten für Parodontalerkrankungen wie Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Diabetes mellitus geht mit mikrovaskulärer Ischämie des Knochens, reduziertem bone turnover, Endothelzell dysfunktion, verzögerter Wundheilung sowie erhöhter Infektbereitschaft einher (96, 97). Diabetiker haben ein 3fach erhöhtes Risiko an Parodontitis zu erkranken und weisen eine beschleunigte Progression parodontaler Erkrankungen auf (96, 97, 98). Es wurde festgestellt, dass 8 (18%) Patienten der Studiengruppe und 34 (21%) Patienten der Vergleichsgruppe an einem Diabetes mellitus litten. Diese Daten entsprechen den Angaben in der Gesundheitsberichterstattung des Statistischen Bundesamtes (Herausgeber Robert-Koch-Institut 2005). Gemäß diesem steigt die Prävalenz des Diabetes mellitus ab dem 40. Lebensjahr von 2% auf 20% bis zum 80. Lebensjahr. Der Anteil an Typ 1-Diabetikern beträgt dabei 10-20% an, der Anteil an Typ 2-Diabetikern beträgt 80-90% (109). In der vorliegenden Studie wurde nicht zwischen Typ I und Typ II unterschieden, da nicht die Ätiologie einer erloschenen bzw. reduzierten Insulinproduktion und Insulinresistenz peripherer Gewebe sondern die bei beiden Formen resultierende chronische Hyperglykämie mit der Entstehung von AGE (advanced glycation enproducts)als Risikofaktor für die Chronische Parodontitis wesentlich ist (38, 40, 41, 96, 97, 98).

Hinsichtlich des chronischen Nikotinabusus gilt dieser als ein signifikanter Risikofaktor in der Entstehung und Progression von Parodontalerkrankungen (108). Innerhalb der Studiengruppe waren 8 (18 %) Patienten zum Diagnosezeitpunkt des Prostatakarzinomes

aktive Raucher, innerhalb der Vergleichsgruppe waren es 42 (26%) Patienten. Die Raucherprävalanz innerhalb der Vergleichsgruppe entspricht einem Bericht des Statistischen Bundesamtes über Rauchgewohnheiten auf der Grundlage des Mikrozensus von 2009. Diesen Ergebnissen zufolge liegt die Raucherprävalenz bei den über 15-jährigen und den älteren Männern bei 30,5 %. (111). Die GEDA-Studie des Robert Koch-Instituts zeigt eine Raucherprävalenz im Jahr 2009 in Deutschland von 29,9 % unter den 18-jährigen Männern und von 33,9% unter älteren Männern (112).

Neben der sorgfältigen Anamese- und Befunderhebung sowie dem vertrauensvollen Umgang mit dem Patienten wurde großer Wert auf die Kommunikation innerhalb der beteiligten Fachdisziplinen gelegt. Unserer Erfahrung nach bestehen große Informationsdefizite sowohl auf Patientenseite als auch auf professioneller Ebene. Diese Erfahrung wurde im Rahmen der Studiauswertung bestätigt. So wurden in der Vergleichsgruppe aufgrund mangelnder Risikosensibilisierung der Patienten und aufgrund mangelnder Risikobewußtheit der Hauszahnärzte signifikant mehr Zähne ohne Beachtung der speziellen Patientenanamnese und ohne Antibiotikaschutz gezogen. Zudem wurden durch die betreuenden Hauszahnärzte weniger endodontische Therapien mit der Zielstellung des Zahnerhaltes durchgeführt. Die in der Bisphosphonat-Sprechstunde durchgeführten Prophylaxe- und sanierenden Maßnahmen hatten indikationsbezogen eine präventiv-zahnerhaltende Zielstellung.

Da das Risiko für eine BRONJ durch eine durchgeführte Extraktionstherapie signifikant erhöht wird, wie auch in der vorliegenden Studie innerhalb der Vergleichsgruppe gezeigt werden konnte, war es das Ziel, bei den Patienten möglichst keine oralchirurgischen Maßnahmen durchzuführen (29, 33, 46, 47, 83). Aufgrund der durchgeführten professionellen Zahnreinigungen und Parodontaltherapien konnten neben einer signifikanten Verbesserung der Mundhygiene auch signifikant mehr Zähne erhalten werden. So wurden innerhalb der Studiengruppe bei 10 [22,2%] Patienten endodontische Behandlungen durchgeführt, wodurch insgesamt 17 Zähne endodontisch erhalten werden konnten. Innerhalb der Vergleichsgruppe wurden bei 12 [7,4%] Patienten endodontische Therapien angewendet. Es zeigte sich so hinsichtlich der endodontischen Behandlungen

ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der endodontisch behandelten Zähne, da in der Studiengruppe signifikant mehr Zähne endodontisch behandelt wurden als in der Vergleichsgruppe ($p=0,003$). Es konnten in der Studiengruppe dadurch signifikant mehr Zähne erhalten werden (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,004$). Des Weiteren kam es innerhalb der Vergleichsgruppe zu mehr Zahnextraktionen. So wurden innerhalb der Vergleichsgruppe bei 37 [22,7%] Patienten während laufender Bisphosphonattherapie überwiegend ohne Antibiotikaschutz Zähne extrahiert.

Innerhalb der Studiengruppe wurden bei laufender Bisphosphonattherapie bei 2 [4,4%] Patienten Zahnextraktionen mit begleitender Antibiose durchgeführt. Es ergab sich hier bezüglich der durchgeführten Extraktionstherapien während laufender Bisphosphonattherapie ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,006$).

Insgesamt wurden bei den 45 Patienten der Studiengruppe 130 professionelle Zahnreinigungen mit anschließenden Fluoridierungsmaßnahmen durchgeführt. Zusätzlich erhielten 19 Patienten eine intensivierete geschlossene Parodontaltherapie.

Durch die genannten zahnerhaltenden Therapien und Instruktionen kam es zu einer verbesserten Mundpflege mit Anleitung zur korrekten Anwendung von Mundspüllösungen wurde eine signifikante Verbesserung der Mundhygiene erreicht, erkennbar am veränderten API und PSI. Diese beiden Indizes wurden während der Studie bei jedem Vorstellungstermin bestimmt. Der Score für API lag bei Erstvorstellung durchschnittlich bei 60,14% und bei der letzten Evaluation durchschnittlich bei 35,31%. Der summierte PSI lag bei Erstkonsultation durchschnittlich bei 12,91 und bei der letzten Vorstellung durchschnittlich bei 7,8. Der Vergleich sowohl des API als auch des PSI ergibt zum Zeitpunkt der ersten und letzten Vorstellung jeweils einen hochsignifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungszeitpunkten (t-Test, p-Wert jeweils $p < 0,0001$).

In Anbetracht dessen, daß die Patienten der Studiengruppe, auch bedingt durch die Diagnose des Prostatakarzinoms, ein eher älteres Patienten Klientel darstellten und häufig durch das Vorhandensein multipler Metastasen und kräftezehrender Begleittherapien einen

reduzierten Allgemeinzustand aufwiesen, sind die Verbesserungen der Mundhygiene der guten Motivationsfähigkeit der Patienten geschuldet. Auch die begleitende psychologische Betreuung der Patienten und die häufig gleichzeitig anwesenden Ehefrauen spielten hierbei eine wichtige Rolle. Die regelmäßige Motivation und psychologische Unterstützung während der Vorstellungstermine wurde von den Patienten, Angehörigen und behandelnden Onkologen als sehr positiv empfunden, was jedoch nicht als meßbarer Score in die Studie einfließen konnte.

Die dentalen Erkrankungen in beiden Gruppen der Studie ergeben, bedingt durch das höhere Alter der Patienten und den häufig bereits fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, einen hohen Behandlungsbedarf. Auch die Durchführung tumorspezifischer Therapien mit hormonablativer und immunsupprimierender Wirkung, sowie mannigfaltige weitere physisch und psychisch belastende Auswirkungen der Tumorerkrankung führen zu einer Reduktion der Regenerationskraft der Patienten und zu einem negativen Einfluß auf den Schweregrad der Parodontopathien. Die Prävalenz von Parodontopathien war bei dem beschriebenen Patientenkollektiv mit insgesamt 71,2% sehr hoch, weicht jedoch nicht stark von den Werten aktueller epidemiologischer Studien ab, in denen diese bei 64% in der genannten Altersgruppe liegt (84).

Die frühzeitige Vorstellung vor geplanter Bisphosphonattherapie mit der damit verbundenen chirurgischen und konservierenden Sanierung führte zu einer deutlichen Reduktion von Zahnverlusten im Verlauf der onkologischen Therapie. Da die Ursache für einen Zahnverlust durch eine notwendige Zahnextraktion in der täglichen zahnärztlichen oder oralchirurgischen Praxis mit zunehmendem Alter meist in einer fortgeschrittenen Parodontalerkrankung zu finden ist, sind diesbezügliche Screening- und Prophylaxemaßnahmen bei dem vorliegenden Risikokollektiv von besonderer Bedeutung (84). Zusätzlich konnten hierdurch signifikant häufiger erfolgreiche zahnerhaltende Therapiemaßnahmen durchgeführt werden. Auch das relative Risiko für eine BRONJ durch bereits bestehende chronische generalisierte oder lokalisierte Parodontitiden sowie neu auftretende Parodontalabszesse ließ sich durch die durchgeführten intensivierten geschlossenen Parodontaltherapien erfolgreich beherrschen. Um das Risiko einer BRONJ

zu vermeiden, wurden lediglich geschlossene Maßnahmen durchgeführt und zusätzliche Adjuvantien wie Mundspüllösungen und Chlorhexanidgele verwendet. Hier zeigte sich, wie im Ergebnisteil dargestellt, in allen Fällen eine Verbesserung des Parodontalstatus. Auch die regelmäßige Wiedervorstellung in 12wöchigen Intervallen spielte hier eine wesentliche Rolle. Durch die konstante Betreuung und Motivation konnte eine bessere Bindung des Patienten an das behandelnde Team mit einer hohen Bereitschaft zur Vorsorge erreicht werden.

Bisher existieren in der Literatur keine vergleichbaren Studien über durchgeführte Prophylaxemaßnahmen bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom zur Vermeidung von BRONJ oder zur Verbesserung der bestehenden Mundgesundheit. Dimopoulos et al. konnten bei 128 Patienten mit einem Multiplen Myelom ebenfalls eine signifikante Reduktion der Auftretens einer BRONJ durch prophylaktische Maßnahmen feststellen (46). Die Rate der BRONJ in der Prophylaxegruppe lag bei 6,7% und war somit vergleichbar mit den 2,2% in der vorliegenden Studie (46). In der Vergleichsgruppe ohne Durchführung von Prophylaxemaßnahmen bei Patienten mit Multiplen Myelomen lag das Auftreten einer BRONJ bei 26,3%, ähnlich den 23,3% der Patientenfälle der Vergleichsgruppe in der vorliegenden Studie (46). Allerdings unterscheidet sich das beschriebene Patientenkollektiv dahingehend, dass es sich bei Dimopoulos et al. nicht nur um Männer, sondern auch um Frauen handelt. Zudem liegt das Durchschnittsalter bei 66,8 Jahren und ist somit niedriger als bei den Patienten in der vorliegenden Studie. Die Patientenkollektive der beiden Studien sind also nicht direkt vergleichbar.

In einer Studie von Ripamonti et al. zeigte sich bei einem Patientenkollektiv, welches je eine Bisphosphonattherapie mit vier verschiedenen Bisphosphonaten mit gleichzeitiger Durchführung von Prophylaxemaßnahmen erhielt, ein Auftreten von BRONJ in 2,9% der Fälle (47). Diese Werte ähneln denen in der durchgeführten Studie. Da jedoch die Patienten mit 62,5 Jahren ein eher jüngeres Durchschnittsalter aufwiesen und Zoledronsäure (Zometa®), das Bisphosphonat mit der höchsten Wirkpotenz, welches häufig mit einer BRONJ assoziiert ist, nur in 25,3% der Patientenfälle verabreicht wurde, ist eine Vergleichbarkeit dieser Studie mit der Vorliegenden nur bedingt möglich (47). In der

vorliegenden Studie wurde dieses Bisphosphonat bei allen Patienten einheitlich verwendet. Dennoch verdeutlichen sowohl die Studien von Dimopoulos und Ripamonti und die Vorliegende gleichermaßen eine hohe Behandlungsnotwendigkeit in Bezug auf Prophylaxemaßnahmen aufgrund der hohen Prävalenz von dentalen Erkrankungen bei onkologischen Patienten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im August 2008 wurde in der Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München die Bisphosphonat-Sprechstunde gegründet. Zielstellung war die Gewährleistung einer optimalen interdisziplinären Betreuung von Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom und hochdosierter Bisphosphonattherapie zur Vermeidung des Auftretens einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose (BRONJ). Eine solche bereits manifeste Erkrankung ist sehr schwierig zu therapieren und stellt für den betroffenen Tumorpatienten eine zusätzliche erhebliche Belastung dar (4, 5, 6, 73). Intensive Prophylaxe- und zielgerichtete Therapiemaßnahmen im Rahmen einer kontinuierlichen Langzeitbetreuung der Risikopatienten bilden die Basis zur Vermeidung einer BRONJ. Eine fortlaufende Abstimmung aller am therapeutischen Procedere beteiligten Ärzte und Zahnärzte bilden die Ergänzung für eine optimale Betreuung betroffener Patienten.

Die vorliegende prospektive Studie analysiert Maßnahmen und Benefit der Bisphosphonat-Sprechstunde für den Zeitraum von August 2008 bis Februar 2012, in der eine risikobehaftete Patientenkohorte intensiv betreut wurde. Alle Patienten waren an einem ossär metastasiertem Prostatakarzinom erkrankt. Die Betreuung in der Bisphosphonat-Sprechstunde geschah präventiv vor geplanter oder während bereits laufender intravenöser Therapie mit Zoledronsäure (Zometa®) 4mg im monatlichen Intervall. Die 45 Patienten der Studiengruppe wurden von den urologischen Fachkollegen des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München überwiesen. Die 163 Patienten der Vergleichsgruppe stammten aus demselben Patientenpool. Diese Patienten waren jedoch nicht in der Bisphosphonat-Sprechstunde vorstellig, sondern wurden durch ihren Hauszahnarzt betreut.

Die Studie konnte zeigen, daß durch eine prophylaktisch ausgerichtete Sprechstunde neben der Verbesserung der Mundgesundheit bei exponierten Patienten das Risiko für die Entwicklung einer BRONJ signifikant gesenkt werden kann. Die Patienten zeigten eine hohe Compliance im Rahmen der Follow ups und ließen sich für die instruierten Mundhygienemaßnahmen schnell motivieren, da sie den Sinn der Prophylaxe unter

Berücksichtigung der aus onkologischer Sicht notwendigen Therapie mit einem hochdosierten Bisphosphonat schnell nachvollziehen konnten und für das Risiko einer BRONJ sensibilisiert waren (82).

Die Eingliederung von Patienten mit einem ossär metastasiertem Prostatakarzinom und Bisphosphonattherapie in eine Bisphosphonat-Sprechstunde ist im Hinblick auf die Entwicklung einer BRONJ mit der dadurch verbundenen Morbidität und der starken Einschränkung der Lebensqualität der Patienten eine sehr sinnvolle und zugleich wirkungsvolle Maßnahme. Die Verbesserung des bestehenden Zahn- und Parodontalstatus führt zu einer Vermeidung der Entwicklung einer BRONJ. Die Patienten können die regelmäßig vorgeschlagenen Maßnahmen zur Verbesserung der Mundhygiene unter Kontrolle des behandelnden Zahnarztes einüben und werden zusätzlich durch dreimonatige Recall-Termine unterstützt.

Eine vertrauensbasierte, motivierende und konstante Patientenführung wirkt sich nicht nur positiv auf die Mundgesundheit und die Risikosenkung der BRONJ als mögliche Folgeerkrankung aus. Die Patienten sind mit der Diagnose Prostatakarzinom einer erheblichen Belastung ausgesetzt. Durch den Krankheitsverlauf, Operationen und kräftezehrenden Tumortherapien befinden sich die Betroffenen in einer extremen physischen und psychischen Belastungssituation. Mannigfaltige Folgeerscheinungen wie Schmerzzustände, Frakturen, Querschnittssymptomatik, Infektanfälligkeit, Medikamentennebenwirkungen, Impotenz, Inkontinenz, zunehmender Kräfteverfall mit progredienter Immobilität und Einbuße der Selbstständigkeit beeinträchtigen die Lebensqualität zusätzlich des häufig an Angst, Depression und Hoffnungslosigkeit leidenden Patienten. So birgt die Bisphosphonat-Sprechstunde auch das Potential, den einzelnen Patienten in psychoonkologischer Hinsicht zu betreuen, um ihn in ruhiger Atmosphäre bei der Krankheitsbewältigung zu unterstützen. Die Eingliederung weiterer Patienten mit anderen onkologischen Erkrankungen und notwendiger Bisphosphonattherapie im Sinne einer Erweiterung der bestehenden Bisphosphonat-Sprechstunde wird inzwischen umgesetzt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 369-376, 2007.
2. Migliorati CA: Bisphosphonates and oral cavity vascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003 Nov 15; 21(22): 4253 – 4.
3. Migliorati, CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104: 83-93, 2005.
4. Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Hölzle F: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg* 37: 291-297, 2009.
5. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E: 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, 2010.
6. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff KD, Hölzle F: Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of cancer research and clinical oncology* 137: 907-913, 2011.
7. Bartl R, von Tresko E, Bartl C: Bisphosphonate. Nebenwirkungen. Osteonekrose/Osteomyelitiden des Kiefers. *Bisphosphonat-Manual. Wirkungen, Indikationen, Strategien.* 1. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg. 2006.

8. Grötz KA, Kreusch T: Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonatmedikation. Wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-,Mund- und Kieferheilkunde (DKZMK), der Arbeitsgemeinschaft (AG) Kieferchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG). DZZ 60(10) 2006.
9. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF: Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Annals of the New York Academy of Science, February 2011, Vol 1218, 47-54.
10. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M.: Osteoradionecrosis of the jaws - a current overview - part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Mar 14(1):3-16.
11. Piesold JU, Al-Nawas B, Grötz KA: Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Infizierte Osteoradionekrose. 04/1997, Letzte Überarbeitung: 02/2008
12. Al-Nawas B, Grötz KA, Piesold JU: Leitliniengruppe „Septische Chirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: „S1-Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen“ der DGMKG, 06/2007, in Überarbeitung 06/2011.
13. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws – 2009 Update. Oral Maxillofac Surg 67:2-12, 2009, Suppl 1
14. Debrunner AM: Orthopädie, Orthopädische Chirurgie. Patientenorientierte Diagnostik und Therapie des Bewegungsapparates. Verlag Hans Huber. 4. Auflage. 2005. Bern.

15. Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Jan; 7(1): 34-42.
16. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567–1575.
17. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW: Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Apr; 66(4): 767-75.
18. Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF: Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009 Mar; 14 (5): 667-76.
19. Stefanik D, Sarin J, Lam T, Levin L, Leboy PS, Akintoye SO: Disparate osteogenic response of mandible and iliac crest bone marrow stromal cells to pamidronate. *Oral Dis*. 2008 Jul; 14(5):465-71.
20. Herbst H, Hübner JH: Spezielle Pathologie. Oral- und HNO-Pathologie. 1998 – 2003, zuletzt aktualisiert 03.12.2008. Pathologie online. Online Skript der Pathologie.
21. Abu-Id MH, Acil Y, Gottschalk J, Kreusch T: Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 10, 73-81 (2006)
22. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1117.
23. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W: Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the

jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronat. Eur Urol. 2008 Nov; 54(5): 1066-72.

24. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin 2012.

25. Hafner S, Otto S: Low-level-Laser-Therapie (LLLT). Ein möglicher Ansatz bei chronischen Wundheilungsstörungen und Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen im Kieferbereich. Wissen kompact: 3: 25 – 42, 2009

26. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ: Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer on intravenous bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Jul; 65(7):1328-31.

27. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W: Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronat. Eur Urol. 2008 Nov; 54(5):1066-72.

28. Aguiar Bujanda D, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suarez MA, Aguiar Morales J: Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. Ann Oncol. 2007 Mar; 18 (3): 556-60.

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

30. Brock G, Barker K, Butterworth CJ, Rogers S: Practical considerations for treatment of patients taking bisphosphonate medications: an update. Dent Update 2011 Jun; 38(5):313-4, 317-8, 321-4.

31. Malden N, Lopes V: An epidemiological study of alendronat-related osteonecrosis of the jaws. A case series of the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J bone Miner Metab.* 2011 Aug 20.
32. Durie BGM, Katz M, Crowley J: Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005, Jul 7; 353(1): 99-102.
33. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005 Dec1; 23(34): 8580-8587.
34. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Papoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T: Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945-952.
35. Grötz KA: Bisphosphonat-Medikation Bedeutung für die zahnärztliche, implantologische und chirurgische Praxis. *Dent Implantol* 2010.14, 7, 442 -451.
36. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 May; 62(5):527-34.
37. Ott R, Vollmer HP, Krug W: *Klinik- und Praxisführer Zahnmedizin.* Georg Thieme Verlag. 2003. Stuttgart, New York.
38. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece d, Wang L: A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007 Dec; 18(12): 2015-9.

39. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI: Zoledronate, smoking and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr; 66(4):625-31.
40. Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI: Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* 2009 Nov; 14(11):1154-66.
41. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S: Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar; 92(3):1172-5.
42. Grötz KA, Diehl IJ: Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 38, Im Focus Onkologie 3/2005.
43. Maurer P, Sandulescu T, Kriwalsky MS, Rashad A, Hollstein S, Stricker I, Hölzle F, Kunkel M: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J Maxillofac Surg*, 2011 Mar; 40(3): 285-91.
44. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL: Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007 Jun-Jul; 28(6): 1139-45.
45. Arce K, Assael LA, Weissmann JL, Markiewicz MR: Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 May; 67(5 Suppl): 75-84.
46. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A: Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*, 2009 Jan; 20(1):117-20.

47. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E: Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*, 2009 Jan; 20(1):137-45.
48. Carlson ER., Basile JD: The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 85-95, 2009.
49. Engroff SL., Kim DD: Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg* 65: 2374-2385, 2007.
50. Fleisch H: Einführung in die Bisphosphonate. Geschichte und Wirkungsmechanismen. *Der Orthopäde*. 2007 Febr 2. 36(2). 103–109.
51. Bartl R, Bartl C, Gradinger R: Einsatz der Bisphosphonate in der Orthopädie und Unfallchirurgie. *Orthopäde* 2008, Jun 06, 37: 595–614.
52. Bartl R, Frisch B: *Das Bisphosphonat-Manual*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien 2001.
53. Diener HC, Maier C: *Die Schmerztherapie. Interdisziplinäre Diagnose- und Behandlungstrategien*. Urban & Fischer, München Jena. 3. Aufl. 2009.
54. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, Barnett BL, Coxon FP, Rogers MJ, Watts NB, Ebentino FH: Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov; 1117: 209-57.
55. Basso AD, Kirschmeier P, Bishop WR: Lipid posttranslational modifications. Farnesyltransferase inhibitors. *J Lipid Res*. 2006 Jan; 47(1): 15-31.

56. Paule B, Clerc D, Brion N: Bisphosphonates in oncology. *Presse Med*, 2000 Apr 8; 29(13): 723-9.
57. Horie N, Murata H, Kimura S, Takeshita H, Sakabe T, Matsui T, Maekawa T, Kubo T, Fushiki S: Combined effects of a third-generation bisphosphonate, zoledronic acid with other anticancer agents against murine osteosarcoma. *Br J Cancer* 2007 Jan 29; 96(2): 255-61.
58. Passardi A, Massa I, Zoli W, Gianni L, Milandri C, Zumaglini F, Nani O, Maltoni R, Frassinetti GL, Amadori D: Phase II study of gemcitabine, doxorubicin and paclitaxel (GAT) as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: a translational research experience. *BMC Cancer* 2006 Mar 21; 6:76.
59. Francis MD, Russel RG, Fleisch H: Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals i vitro and pathological calcification in vivo. *Science*.1969 Sep 19; 165(899): 1264-6.
60. Kurth AA, Hovy L, Hennings T: Bisphosphonattherapie von Knochenerkrankungen. 1. Aufl. Steinkopff, Darmstadt, 2001.
61. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM: A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007 Aug; 18(8): 1023-31.
62. Morris CD, Einhorn TA: Bisphosphonates in orthopaedic surgery. *Bone Joint Surg Am*. 2005 Jul, 87(7): 1609-18.
63. Silverman SL: Bisphosphonate use in conditions other than osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*; 2011 Feb; 1218:33-7

64. Kanis J, Burlet N, Cooper C: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2008 Apr; 19 (4):399-428
65. Mehrotra B: Bisphosphonates – role in cancer therapies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 May; 67(5 Suppl): 19-26.
66. Vehmanen L, Saarto T: Bisphosphonates and breast cancer. *Duodecim* 2010; 126(101): 1229-37.
67. Aapro MS, Coleman RE: Bone health management in patients with breast cancer: current standards and emerging strategies. *Breast* 2012 Feb;21(1)
68. Drudge-Coates L: Improving management of patients with advanced cancer. *Patient Prefer Adherence.* 2010 Dec 2; 4: 415-24.
69. Singer FR: Paget disease: when to treat and when not to treat. *Nat rev Rheumatol.* 2009 Sep; 5(9): 483-9.
70. Michou L, Brown JP: Emerging strategies and therapies for treatment of Paget's disease of bone. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5:225-39.
71. Birklein F, Baron R, Maier C, Sommer C, Tölle TR, Gragl G, Löscher W, Humm A: Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome (CRPS) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Stuttgart. 4. Aufl. 2008.
72. Compston JE: Emerging consensus on prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Apr; 9(1): 78-84.
73. Grötz KA, Al-Nawas B, Piesold JU: S3-Leitlinie: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere medikamentenassoziierte Kiefernekrosen, AWMF-Register007/091, Klasse S3; AWMF online04/2012.

74. Gucaip R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, Tauer K, Neidhart J, Mallette LE, Siegel R: Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol* 1992 Jan; 10(1): 134-42.
75. Link H, Bokemeyer C, Feyer P: Supportivtherapie bei malignen Erkrankungen. Deutscher Ärzteverlag, Köln. 2006
76. Ralston SH, Thiebaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thürlimann B, Walls J, Lichinitser MR, Rizzoli R, Hagberg H, Huss HJ, Tubiana-Hulin M, Body JJ: Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer*, 1997; 75(2): 295-300.
77. Espinoza I, Liu H, Buspy R, Lupu R: CCN1 a candidate target for zoledronic acid treatment in breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2011 Mar 10.
78. Lo JC, O`Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS: Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators: Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofacial Surg*. 2010 Feb; 68(2): 243-53.
79. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W: Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*. 2010 Jul 8; 6:11.
80. 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: Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10; 27(32): 5356-62.

81. Johansson LA., Oster B, Hamp SE: Evaluation of cause-related periodontal therapy and compliance with maintenance care recommendations. *Journal of clinical periodontology* 11: 689-699, 1984.
82. Bauer JS, Beck N, Kiefer J, Stockmann P, Wichmann M, Eitner S: Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Apr; 40(3):277-82.
83. Bagan, J. V., Jimenez, Y., Murillo, J., Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C: Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral oncology* Mar. 2006, 42(3) 327-329.
84. Micheelis W: Oral health in Germany: an oral epidemiological outline. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2011, 54, 1022-1026.
85. Munier A, Gras V, Andrejak M, Bernard N, Jean-Pastor MJ, Gautier S, Biour M, Massy Z: Zoledronic acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharmacother* 2005 Jul-Aug; 39(7-8): 1194-7.
86. Herold G und Mitarbeiter: *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung* 2010. Gerd Herold Köln.
87. Chang JT, Green L, Beitz J: Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003 Oct 23; 349(17): 1676-9.
88. Diel IJ, Weide R, Köppler H, Antras L, Smith M, Green J, Wintfeld N, Neary M, Duh MS: Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer* 2009 Jun; 17(6): 719-25.

89. French AE, Kaplan N, Lishner M, Koren G: Taking bisphosphonates during pregnancy. *Can Fam Physician* 2003 Oct; 49: 1281-2.
90. Ribatti D, Maruotti N, Nico B, Longo V, Mangieri D, Vacca A, Cantatore FP: Clodronate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Oncol Rep.* 2008 May;19 (5):1109-12.
91. Peter R, Mishra V, Fraser WD: Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ.* 2004 Feb 7;328 (7435):335-6
92. Yonou H, Ogawa Y, Ochiai A: Mechanism of osteoblastic bone metastasis of prostate cancer. *Clin Calcium.* 2006 Apr;16 (4):557- 64.
93. Maccauro G, Spinelli MS, Mauro S, Perisano C, Graci C, Rosa MA: Physiopathology of spine metastasis. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:107969.
94. Ackermann R, Wirth M, Weißbach L, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübben H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinomes der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Version 2.0 – 1, Aktualisierung 2011.
95. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, (eds.): *TNM Classification of Malignant Tumors* 7th ed. Hoboken: Wiley-Blackwill; 2009.
96. Urade M: Diabetes mellitus and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clin Calcium* 2009 Sep; 19(9): 1332-8.
97. Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP: Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep; 35(8): 398-409.

99. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ: Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol.* 1991 Feb;62(2): 123-31.
100. Landry RG, Jean M: Periodontal Screening and Recording (PSR) Index: precursors, utility and limitations in a clinical setting. *Int Dent J.* 2002 Feb; 52(1):35-40.
101. Van der Velden U: The Dutch periodontal screening index validation and its application in The Netherlands. *J Clin Periodontol.* 2009 Dec; 36(12):1018-24.
102. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E: Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA.* 2011 Jun 22; 305 (24):2548-55.
103. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR: Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 100 (2004), Nr. 5, S. 892–9.
104. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour S.: Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg.* 2008 Feb;26 (1):37-46.
105. Pautke C, Vogt S, Tischer T, Wexel G, Deppe H, Milz S, Schieker M, Kolk A: Polychrome labeling of bone with seven different fluorochromes: enhancing fluorochrome discrimination by spectral image analysis. *Bone.* 2005 Oct;37 (4):441-5.
106. Riond JL & Riviere JE: Pharmacology and Toxicology of Doxycycline. *Vet Hum Toxicol* 30: 431, 1988.

107. Miyazaki H, Nishimatsu H, Kume H, Suzuki M, Fujimura T, Fukuhara H, Enomoto Y, Ishikawa A, Igawa Y, Hirano Y, Homma Y: Leukopenia as a risk factor for osteonecrosis of the jaw in metastatic prostate cancer treated using zoledronic acid and docetaxel. BJU Int. 2012 May 11.

108. Grudianov AI, Kemulariia IV: Laser doppler estimation of the influence of tobacco-smoking on the blood microcirculation in the periodont at the patients with the different stages of periodontal diseases. Stomatologija Mosk. 2010;89 (6):10-4.

109. Diabetes. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Statistisches Bundesamt Heft 24. Robert-Koch-Institut (Hrsg.). Berlin, Mar 2005.

110. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK: Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? J Craniomaxillofac Surg 2005; 33 (6):395-403.

111. Statistisches Bundesamt (Hrsg.) Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Wiesbaden 2010.

112. Robert Koch-Institut: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“ (GEDA). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin 2010.

8. ANHANG

8.1. Abbildungen

Abbildung 1

Darstellung des typischen Erscheinungsbildes der BRONJ im Unterkiefer mit putriden Sekretion und der Exposition von nekrotischem Knochen der Mandibula. Aus Fotoarchiv der Ambulanz der Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Nov 2010.

Abbildung 2

(a) DVT einer Bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose der rechten Mandibula. (b) nach UK-Kastenresektion und Rekonstruktion mittels Platte. (c) Komplikation einer bestehenden Rekonstruktionsplatte mit Perforation der Haut und starker putriden Sekretion mit Abszedierung als Symptom eines erneuten Rezidives. Aus Fotoarchiv der Ambulanz der Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Apr 2009.

Abbildung 3

Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose Stadium II - III nach AAOMS mit nekrotischer Osteolyse des linksseitigen Unterkieferknochens und putriden Sekretion.

Aus Fotoarchiv der Ambulanz der Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Jul 2010.

Abbildung 4

(a) Kieferosteonekrose mit nekrotischen Spongiosabälkchen (leere osteozytäre Lakunen), zahlreichen Resorptionslakunen und massiver entzündlicher Reaktion in den benachbarten Knochenmarkräumen. (b) Bei stärkerer Vergrößerung finden sich Zeichen einer Osteomyelitis mit zahlreichen atypischen Makrophagen, Osteoklasten und nekrotischem Knochengewebe (Plastikeinbettung, Giemsa). Aus Bartl R, Bartl C, Gradinger R: Einsatz

der Bisphosphonate in der Orthopädie und Unfallchirurgie. Orthopäde Jun 2008; 37: 569-614.

Abbildung 5

Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose am ehesten entstanden aufgrund einer vorbestehenden Periimplantitis als Fokus. Aus Fotoarchiv der Ambulanz der Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Dez 2011.

Abbildung 6

Wirkungsweise der Alkyl- und Amino-Bisphosphonate: Unterbrechung des Mevalonatstoffwechsels. Aus: Bartl R, Frisch B: Das Bisphosphonat-Manual. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien 2001.

Abbildung 7

(oben) Molekulare Struktur der Bisphosphonate. (unten) Anlagerung der „zangenförmigen“ Bisphosphonatmoleküle an freiliegende Kalziumatome vorzugsweise in Resorptionslakunen. Aus Bartl R, von Tresckow E, Bartl C: Bisphosphonat-Manual. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006.

Abbildung 8

Erhebung des Parodontalstatus (PSI) an Patienten der Studiengruppe in der Bisphosphonat-Sprechstunde. Aus Fotoarchiv der Ambulanz der Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bisphosphonat-Sprechstunde, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Aug 2009 bis Feb 2012.

Abbildung 9

Verteilung der Tumorgrade des Prostatakarzinomes innerhalb der Studiengruppe und Vergleichsgruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Abbildung 10

Prozentuale Darstellung der Patienten mit Hormontherapie innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Abbildung 11

Prozentuale Verteilung der Patienten mit Chemotherapie innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Abbildung 12

Prozentuale Verteilung der Patienten mit Strahlentherapie innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Abbildung 13

Prozentuale Verteilung der Patienten mit Diabetes mellitus innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Abbildung 14

Prozentuale Verteilung der Patienten mit chronischem Nikotinabusus innerhalb der Studien- und Vergleichsgruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Abbildung 15

(links oben) Konservierende Zahnbehandlung der Zähne 46, 47 bei bestehender Sekundärkaries und überhängenden Füllungsrandern. (links unten) Nach Exkavation und Präparation der Kavitäten wurden in Abstimmung mit dem Patienten Keramikteilkronen eingesetzt (rechts). Aus Fotoarchiv der Ambulanz der Abteilung für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bisphosphonat-Sprechstunde, Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Jan 2011.

Abbildung 16

Darstellung des summierten PSI der jeweiligen Patienten. Jede Linie entspricht einem Patienten der Studiengruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Abbildung 17

Prozentualer Anteil an Patienten mit einer BRONJ innerhalb der Studien- und der Vergleichsgruppe.. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

8.2. Tabellen

Tabelle 1

Einteilung der handelsüblichen Bisphosphonate nach Generation, Seitenkettenrest und Wirkpotenz. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Tabelle 2

Darstellung der tumorspezifischen Daten der Patienten aus der Studien- und der Vergleichsgruppe. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Tabelle 3

Dentale Erkrankungen beim untersuchten Patientenkollektiv. Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

Tabelle 4

Darstellung der erhobenen API und PSI. Der PSI wurde aus statistischen Gründen als Summe der Sextanten evaluiert (t-Test). Aus vorliegender Dissertationsarbeit.

10. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name und Vorname: Jana Hein
Geburtsdatum: 03.02.1971
Geburtsort: Cottbus
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Bodo und Karin Hein (geb. Besecke)
Bruder: Michael Hein

Schul Ausbildung:

09/1977 – 08/1987 Zehnklassige Polytechnische Oberschule Cottbus
09/1991 – 08/1993 Abitur Abendgymnasium Cottbus

Fachschul Ausbildung:

09/1987 – 08/1990 Fachschulstudium Stomatologische Schwester
Medizinische Fachschule Cottbus

Hochschulstudium:

09/1993 – 03/1996 Studium der Humanmedizin
Universität Leipzig
04/1996 – 05/2001 Studium der Humanmedizin
Freie Universität Berlin
22.05.2001 3. Staatsexamen Freie Universität Berlin

Beruflicher Werdegang:

09/2002 – 02/2004	Ärztin im Praktikum
03/2004 – 08/2004	Assistenzärztin Innere Medizin, Asklepios Klinik Nord Hamburg
01.03.2004	Approbation
01/2005 – 09/2005	Weiterbildungsassistentin Chirurgische Praxis Dr. med. Goofers Hamburg
11/2005 – 06/2006	Weiterbildungsassistentin Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Dr. med. Gleiss Hamburg
05/2005 – 11/2007	Weiterbildungsassistentin Praxis für Allgemeinmedizin Drs. med. Adam und Hahne Hamburg
06/2008 – 03/2010	Assistenzärztin Orthopädische Klinik Tegernsee
04/2010 – 10/2010	Assistenzärztin
10/2010 – 03/2012	Fachärztin Rücken- und Schmerzzentrum Schön Klinik Harthausen
27.10.2010	Facharztprüfung Allgemeinmedizin Bayrische Landesärztekammer
04/2012 – dato	Fachärztin für Allgemeinmedizin KV-Zulassung Anästhesie Isar Medizin Zentrum München
21.01.2013	Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie Bayrische Landesärztekammer

Sonstiges:

09/1990 – 08/1993	Stomatologische Schwester Dr. H. Müller Cottbus
08/2008 – dato	Bisphosphonat-Sprechstunde der Poliklinik für Mund-Kiefer- Gesichtschirurgie des Klinikum Rechts der Isar der TUM

11. DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff für die Bereitstellung und Überlassung des Themas meiner Dissertation. Die optimalen Bedingungen, unter denen ich meine wissenschaftliche Arbeit in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München durchführen konnte, wußte ich stets zu schätzen.

Sehr besonders möchte ich Herrn Dr. med. Thomas Mücke danken für die außerordentliche Betreuung während der gesamten Erstellung meiner Promotionsarbeit und für die erfolgreiche Durchführung der Bisphosphonat-Sprechstunde. Seine vorbildliche Unterstützung, durchgehende Motivation und konstruktive Kritik waren mir stets eine sehr große Hilfe.

Allen beteiligten Mitarbeitern der Bisphosphonat-Sprechstunde des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München gilt mein Dank für ihr freundliches Entgegenkommen in einer sehr kollegialen Arbeitsatmosphäre.

Zutiefst danke ich meinen lieben Eltern für Ihre stets währende Unterstützung während meines Studiums und des Promotionsvorhabens. Zeit meines Lebens standen sie mir liebevoll zur Seite um mich auf dem Weg zu meinen Zielen zu begleiten.