

**Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)**

**Risikofaktoren und Behandlungsergebnisse bei Patienten mit
bisphosphonat-assoziiertes Kieferknochennekrose**

Maximilian Christof Jung

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. Priv.-Doz. Dr. Dr. Thomas Mücke
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff

Die Dissertation wurde am 28.05.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.10.2015 angenommen.

Meinen Eltern

in tiefer Verbundenheit und Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 BRONJ: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose des Kiefers	5
1.1.1 Definition	5
1.1.2 Epidemiologie	7
1.1.3 Risikofaktoren.....	9
1.1.4 Bisphosphonate.....	13
1.1.5 Pathogenese	24
1.1.6 Histologie	30
1.1.7 Symptomatik, Morphologie und Stadieneinteilung.....	31
1.1.8 Radiologie	34
1.1.9 Prävention	36
1.1.10 Diagnostik	38
1.1.11 Therapie.....	39
1.1.12 Differentialdiagnostik.....	47
1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	48
2. Patienten und Methodik	49
2.1 Patienten	49
2.2 Methodik.....	49
2.3 Studiendesign.....	50
2.4 Statistische Methoden	50
3. Ergebnisse	52
3.1 Deskriptiv	52
3.1.1 Demographische Daten	52
3.1.2 Grunderkrankung und Bisphosphonate	53
3.1.3 Risikofaktoren.....	55

3.1.4 Osteonekrose	57
3.1.5 Therapie und Outcome	59
3.2 Univariat	67
3.2.1 Demographische Daten	67
3.2.2 Grunderkrankung und Bisphosphonate	67
3.2.3 Risikofaktoren.....	68
3.2.4 Osteonekrose.....	69
3.2.5 Therapie und Outcome	70
3.3 Multivariat.....	75
4. Diskussion	76
4.1 Demographie und Grunderkrankung	76
4.2 Medikation und Therapiedauer	78
4.3 Risikofaktoren und Prävention	80
4.4 Osteonekrose	83
4.5 Therapie und Outcome	86
5. Zusammenfassung.....	93
6. Literaturverzeichnis	95
7. Anhang	107
7.1 Abbildungsverzeichnis	107
7.2 Tabellenverzeichnis	109
8. Danksagung.....	111

1. Einleitung

1.1 BRONJ: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose des Kiefers

1.1.1 Definition

Bei der bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose des Kiefers, im Folgenden kurz *BRONJ* (engl. *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*) genannt, handelt es sich um eine medikamentöse Nebenwirkung, die im Rahmen einer Therapie mit Bisphosphonaten zum Zweck der Knochensubstanzstabilisierung auftreten kann (Allen und Burr 2009).

BRONJ wurde von US-amerikanischen Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen erstmals im Jahr 2003 beschrieben (Marx 2003) und ist fast immer mit einer schweren Grunderkrankung vergesellschaftet. Das Behandlungsspektrum umfasst solide Tumoren mit knöchernen Metastasen und maligner Hyperkalzämie, das multiple Myelom und Knochenstoffwechselstörungen wie Osteoporose und Osteodystrophia deformans (M. Paget).

Das weltweit anerkannte Positionspapier der AAOMS (= *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) nennt drei Kriterien, die bei der Diagnose BRONJ vorliegen müssen:

- 1.) Bestehende oder frühere Behandlung mit einem Bisphosphonat
- 2.) Freiliegender Knochen im Kieferbereich für mehr als 8 Wochen
- 3.) Keine Strahlentherapie im Kieferbereich in der Vergangenheit

Die dritte Bedingung grenzt BRONJ zum Krankheitsbild der Osteoradionekrose (ORN) ab, dem eine Bestrahlung des betroffenen Knochenareals zwingend vorausgeht.



Abbildung 1: Typisches Bild einer BRONJ-Läsion mit freiliegendem Knochen im Bereich der Mandibula links Regio 35-37 periimplantär. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar

Obwohl Bisphosphonate nicht nachweisbar lebensverlängernd wirken, erhöhen sie die Lebensqualität der Patienten signifikant (Berenson 2002). Sie bessern eine maligne osteolytische Hyperkalzämie, verringern das Ausmaß von Knochenschmerzen und senken die Wahrscheinlichkeit skelettaler Läsionen wie Wirbelbrüche (Ruggiero et al. 2009). Aufgrund ihrer hohen Effektivität gehören Bisphosphonate nach modernen Standards zum integralen Bestandteil vieler therapeutischer Konzepte. Darüber hinaus überwiegen bei diesen Patienten die Vorteile der Medikamentenwirkung gegenüber den Nebenwirkungen, so dass eine Indikation zur Verabreichung an ein spezifisches Patientenkontingent sinnvoll erscheint. Zur Beherrschung der Komplikationen ist es neben einer adäquaten chirurgischen Therapie auch notwendig, Präventivmaßnahmen zu etablieren und dadurch die Inzidenz von BRONJ soweit wie möglich zu senken.

1.1.2 Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit an BRONJ zu erkranken, wird vor allem durch den Wirkstoff und die Applikationsform der Bisphosphonate bestimmt. Das BRONJ-Risiko steigt mit der Stärke des jeweiligen Wirkstoffs korrelierend an, weshalb eine intravenöse Therapie mehr Gefahren als die orale Gabe birgt (Dodson 2009).

Im Positionspapier der AAOMS skalieren die Angaben des BRONJ-Risikos bei intravenöser Verabreichung zwischen 0,8% und 23% (Ruggiero et al. 2009). Allerdings sollte an dieser Stelle auch erwähnt werden, dass eine unklare Dunkelziffer betroffener Patienten existiert und prospektive Studiendaten zur exakten Inzidenz fehlen.

Zwar schwanken die Angaben erheblich, dennoch unterliegen Patienten mit oraler Bisphosphonattherapie einem in Relation deutlich geringeren Risiko. Die Firma Merck, der Hersteller des oralen Bisphosphonatwirkstoffs Alendronat (Fosamax®), schätzt die Inzidenz von BRONJ auf 0,7/100.000 Personenjahre. Eine Umfrage unter mehreren tausend Mitgliedern der amerikanischen Gesundheitsfürsorgeorganisation "Kaiser Permanente" hingegen ergab eine Prävalenz von 0,1% (Lo et al. 2010), während Studiendaten aus Australien wiederum die Wahrscheinlichkeit des Auftretens bei wöchentlicher Alendronat-Gabe auf 0,01%-0,04% schätzen (Ruggiero et al. 2009). Diese erhöht sich deutlich auf 0,3%, wenn die Patienten zuvor Zahnextraktionen oder oralchirurgische Eingriffe (s. 1.1.3.2) durchführen ließen (Dodson 2009).

Mit dem CrossLaps-Labortest (*engl. Serum CrossLaps bzw. Morning fasting serum C-terminal telopeptide [CTX] test*) steht eine Möglichkeit der Risikobeurteilung für oral applizierte Bisphosphonate zur Verfügung. Dieser auch im Rahmen der Osteoporose angewandte Test erlaubt die Bestimmung der Knochenumwandlungsrate anhand der im Serum gemessenen Konzentration des C-terminalen Telopeptids vom Kollagen Typ I. Je niedriger die Umwandlungsrate, desto höher das BRONJ-Risiko. Werte unter 100 pg/ml repräsentieren ein hohes, Werte zwischen 100 und 150 pg/ml ein moderates und Werte über 150 pg/ml ein minimales relatives Risiko. Bei Pausierung der oralen Bisphosphonateinnahme konnte eine Erholung der Knochenumwandlungsrate anhand monatlich steigender

CTX-Werte beobachtet werden (Marx et al. 2007). Allerdings bleibt anzumerken, dass die Aussagekraft des CTX-Tests in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet wird, weswegen in den BRONJ-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bisher keine konkrete Empfehlung ausgesprochen wurde (Grötz et al. 2012). Da das Grundrisiko einer Knochennekrose im Kieferbereich weitgehend unbekannt ist, gestaltet sich die Ermittlung des tatsächlich auf die Bisphosphonatwirkung zurückzuführenden Anteils problematisch (Dodson 2009).

Für die epidemiologische Betrachtung entscheidend ist demnach vor allem die Art der Darreichungsform (intravenös versus oral), die den wohl wichtigsten Risikofaktor darstellt. Weitere, im folgenden Abschnitt behandelte Faktoren vervollständigen das typische Risikoprofil, welches auch bei den im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patientendaten gehäuft auftrat.

1.1.3 Risikofaktoren

1.1.3.1 Medikamentös

Wie stark ein Bisphosphonat wirkt, hängt im Wesentlichen davon ab, ob der entsprechende Wirkstoff stickstoffhaltig ist oder nicht. Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate sind in ihrer Potenz höher anzusiedeln als nicht-stickstoffhaltige.

Innerhalb der Gruppe mit Stickstoff wiederum besitzen intravenös applizierte Wirkstoffe wie Zoledronat und Pamidronat die höchste relative Wirkung und eignen sich daher auch zur Behandlung von Knochenmetastasen, während hingegen oral verabreichte Bisphosphonate, zum Beispiel Alendronat, vor allem bei Osteoporose oder Osteodystrophia deformans (M.Paget) indiziert sind. Etidronat gilt als Referenzmedikament mit einer relativen Wirksamkeit von 1 (Marx 2006).

Bisphosphonate (proprietary name, manufacturer)	Primary indication	Contains nitrogen	Dose	Route	Relative potency
Etidronate (Didronel, Procter and Gamble)	Paget disease	No	300–750 mg daily for 6 months	Oral	1
Tiludronate (Skelid, Sanofi-aventis)	Paget disease	No	400 mg daily for 3 months	Oral	50
Alendronate (Fosamax, Merck)	Osteoporosis	Yes	10 mg/day; 70 mg/week	Oral	1,000
Risedronate (Actonel, Procter and Gamble)	Osteoporosis	Yes	5 mg/day; 35 mg/week	Oral	1,000
Ibandronate (Boniva, Roche)	Osteoporosis	Yes	2.5 mg/day; 150 mg/month	Oral	1,000
Pamidronate (Aredia, Novartis)	Bone metastases	Yes	90 mg/3 weeks	Intravenous	1,000–5,000
Zoledronate (Zometa, Novartis)	Bone metastases	Yes	4 mg/3 weeks	Intravenous	10,000+
Zoledronate (Reclast, Novartis)	Osteoporosis	Yes	5 mg/year	Intravenous	10,000+

Abbildung 2: Primäre Indikationen und Dosisinformationen für derzeit verfügbare Bisphosphonate (Marx 2006)

Weitere medikamentenbezogene Risikofaktoren sind Dauer und Dosis der Bisphosphonattherapie. Allgemein wurde beobachtet, dass eine zeitlich längere Verabreichung mit einem erhöhten Risiko bei allen Wirkstoffen einhergeht, ungeachtet der jeweiligen Potenz (Ruggiero et al. 2009). Die mittlere gemessene Zeit zur Entwicklung von BRONJ beträgt anhand verschiedener Studien für Zoledronat und Pamidronat 6,6 und 40,2 bzw. 13 und 19 bzw. 17 und 30,5 Monate, und für eine sequentielle, d.h. aufeinanderfolgende, Gabe beider Wirkstoffe 40 bzw. 50,4 Monate (Dodson 2009). Dies bedeutet, dass BRONJ durchschnittlich am schnellsten unter Zoledronatgabe entsteht, gefolgt von alleiniger Behandlung mit Pamidronat, während die mittlere Entstehungsdauer im sequentiellen Therapieschema am längsten einzuschätzen ist.

Die dosisbezogene Risikobeurteilung verhält sich analog. Mit steigender Dosis erhöht sich das Risiko, an BRONJ zu erkranken, signifikant. Eine Studie über Prostatakarzinompatienten mit Knochenmetastasen beziffert das zusätzliche relative Risiko durch jede weitere Dosis Zoledronat auf 10%. Die mittlere Anzahl an Infusionen betrug hierbei in den BRONJ- und Kontrollproben 17 bzw. 8 (Dodson 2009).

1.1.3.2 Lokal

Als lokal anzusiedelnde Risikofaktoren gelten gemeinhin zahnärztliche bzw. oralchirurgische Eingriffe, knöcherne Lokalisationen und begleitende Erkrankungen im Mundbereich.

Zu den oben genannten Prozeduren zählen Zahnextraktionen, das Setzen von Zahnimplantaten, Zahnwurzelbehandlungen oder Interventionen am Zahnhalteapparat, d.h. Eingriffe mit Exposition von Kieferknochen. Patienten, die sich während laufender IV-Bisphosphonattherapie solchen Eingriffen unterziehen, besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko. Leiden diese zusätzlich an einer malignen Grunderkrankung, erhöht sich das Risiko nochmals deutlich (Ruggiero et al. 2009).

Obwohl keine Daten verfügbar sind, die eine signifikante Korrelation zwischen bestimmten Lokalisationen und BRONJ-Risiko herstellen können, wurde die BRONJ-Entstehung in Unter- und Oberkiefer im Verhältnis von 2:1 beobachtet. Darüber hinaus konnten Marx et al. – bezogen auf die Mandibula – eine Häufung im Bereich

der Molaren (93,1%) feststellen, während die anteriore Region prozentual geringfügig betroffen war (6,4%) (Marx et al. 2007).

Des Weiteren sind knöcherner anatomische Erhebungen wie zum Beispiel die Linea mylohyoidea oder die harmlosen Anomalien Torus mandibularis und Torus palatinus aufgrund ihrer dünnen Schleimhaut für die Ausbildung einer Osteonekrose geradezu prädestiniert (Ruggiero et al. 2009). Dies gilt insbesondere für BRONJ-Läsionen, welche sich spontan, d.h. ohne vorherige Zahnbehandlung, entwickeln. Thumbigere-Math et al. berichten in ihrer Studie, dass der Anteil spontaner Osteonekrosen, welche im Bereich knöcherner Exostosen aufgetreten sind, 45% beträgt (Thumbigere-Math et al. 2009).

Entzündliche Begleiterkrankungen im Mundbereich, zu denen unter anderem dentale und parodontale Abszesse oder Parodontitis zählen, können ein bis zu 7-fach erhöhtes Risiko nach sich ziehen (Ruggiero et al. 2009). Aber auch Druckstellen von Zahnprothesen, kariöse Läsionen, Zähne mit abgestorbener Pulpa und mangelnde Mundhygiene gelten als potentielle Auslöser. Insbesondere während laufender Chemotherapie ist es den Betroffenen aufgrund typischer Nebenwirkungen, wie Erbrechen und Erschöpfung oft nicht möglich, eine effiziente Zahngesundheitsprophylaxe sicherzustellen (Marx et al. 2007).

1.1.3.3 Demographisch und systemisch

Ein höheres Lebensalter wird als Risikofaktor eingestuft, da die Morbidität bei BRONJ-Patienten mit steigendem Alter zunimmt. Während das Geschlecht sich nie als signifikant erwies, korrelierte die ethnische Herkunft in einer Studie mit der Entwicklung von BRONJ. Hierbei lag das Risiko für weiße höher als für schwarze Menschen (Ruggiero et al. 2009).

Weitere Risikofaktoren sind unter anderem Dialyse, niedriger Hämoglobinwert, Übergewicht, ungesunde Ernährung, Diabetes, Z.n. Organtransplantation, Nikotin- und Alkoholkonsum, Bestrahlung im Kopf- und Halsbereich, Kortikosteroide sowie verschiedene Chemotherapeutika. Obwohl sie nicht als verlässliche Prädiktoren anzusehen sind, gibt es hinsichtlich des Risikoprofils einen deutlichen Unterschied zwischen Krebspatienten, die IV-Bisphosphonate und Chemotherapien erhalten,

und Patienten, die an Osteoporose oder M. Paget erkrankt sind und orale Bisphosphonate einnehmen (Ruggiero et al. 2009; Shenker und Jawad, A S M 2007; Abulid et al. 2008).

1.1.3.4 Genetisch

Auf molekularer Ebene konnten mittels einer Kohortenstudie an multiplem Myelom erkrankter Patienten, die eine Therapie mit IV-Bisphosphonaten erhielten, genetische Störungen im Cytochrom P450-2C Gen (CYP2C8) nachgewiesen werden. Bei der Untersuchung von insgesamt 500 568 SNPs (*engl. single nucleotide polymorphism*) wurden vier Polymorphismen identifiziert, die sich signifikant häufiger in der BRONJ-Gruppe finden ließen. Die Ergebnisse zeigten eine Überrepräsentation des T-Allels der BRONJ-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (48% versus 12%). Darüber hinaus besaßen Patienten, die für das T-Allel homozygot waren, eine noch größere Wahrscheinlichkeit, BRONJ zu entwickeln (Sarasquete et al. 2008).

1.1.4 Bisphosphonate

1.1.4.1 Chemische Struktur

Die Grundstruktur des Bisphosphonatmoleküls verfügt über eine zentrale P-C-P-Bindung, weswegen die Medikamente auch als Analoga des Pyrophosphats gelten. Das zangenartige Molekül bindet über zwei Enden an ein Kalziumatom und stellt somit den Kontakt zur Knochenoberfläche her. An Orten mit aktiver Resorption, den sogenannten Lakunen, wird es im sauren Milieu durch Osteoklasten phagozytiert oder von Osteoblasten in die Knochensubstanz eingebaut (Bartl et al. 2006).

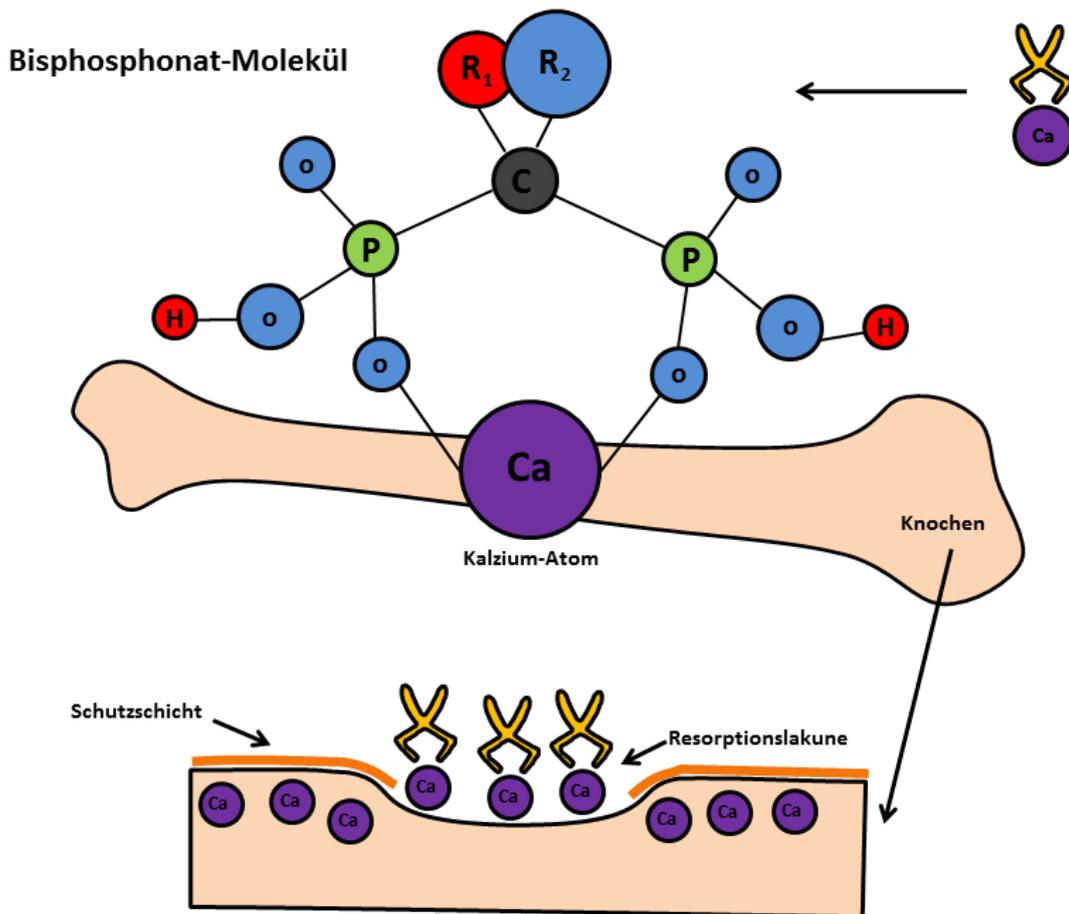
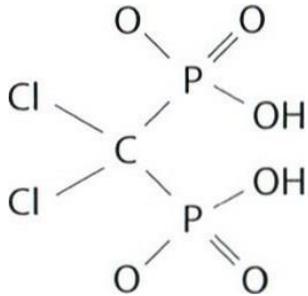


Abbildung 3: Oben: Das Bisphosphonat-Molekül mit zentraler P-C-P Bindung und zangenartiger Umklammerung des Kalziumatoms. Unten: Anlagerung von Bisphosphonatmolekülen an frischen Resorptionslakunen des Knochens. Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.45).

Die beiden Seitenketten R₁ und R₂ ermöglichen die Herstellung verschiedener Wirkstoffe mit individuellem Profil. Grundsätzlich lassen sich daher 3 Bisphosphonat-Generationen differenzieren (Bartl et al. 2006; RUSSELL, R. G. G. et al. 2007):

1. Generation

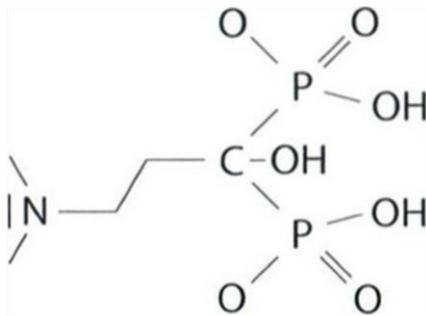
- Bisphosphonate ohne Stickstoffrest (N)
- Vertreter: Clodronat, Etidronat, Tiludronat



Clodronat

2. Generation

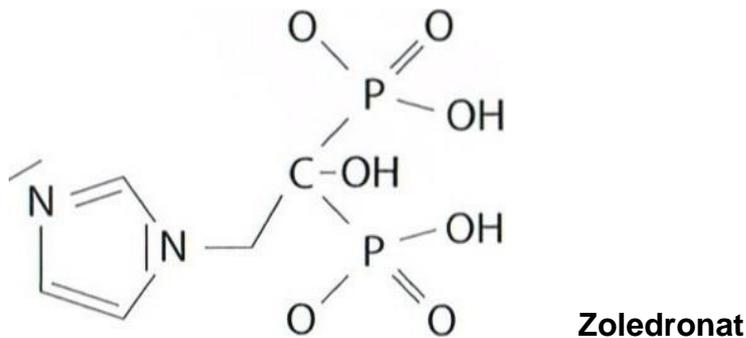
- Bisphosphonate mit einer Aminogruppe (-NH₂)
- Vertreter: Pamidronat, Alendronat, Neridronat



Pamidronat

3. Generation

- Bisphosphonate, die am Stickstoff (N) substituiert sind (d.h. es besteht eine Verbindung des N mit 2 oder mehr C-Atomen; dazu zählen tertiäre Amine und stickstoffhaltige Heterozyklen)
- Vertreter: Zoledronat, Ibandronat, Risedronat, Olpadronat



Die Potenz der Bisphosphonate steigt von der ersten zur dritten Generation hin an: Während Tiludronat über die 50-fache relative Wirkung der Referenzdroge Etidronat verfügt, beträgt die Potenz von Zoledronat mehr als das 10000-fache. Wie bereits erwähnt, resultiert dies in einem drastisch erhöhten BRONJ-Risiko (s. Abbildung 2).

1.1.4.2 Pharmakokinetik

Bisphosphonate können je nach Wirkstoff oral (Etidronat, Clodronat, Tiludronat, Alendronat, Risedronat, Ibandronat), intravenös (Clodronat, Pamidronat, Zoledronat, Ibandronat) oder als Injektion (Ibandronat) verabreicht werden. Für Resorption, Metabolisierung und Exkretion sind dabei vier Kompartimente des Körpers von größerer Bedeutung:

In den Epithelzellen des Magen-Darm-Trakts kommt es zur Aufnahme oraler Bisphosphonate, die eine relativ schlechte Bioverfügbarkeit (Resorption <1%) besitzen. Die Zufuhr kalziumhaltiger Nahrungsmittel kann diesen Effekt durch Bildung schlecht löslicher Chelate noch zusätzlich verstärken. Ein Großteil der nicht resorbierten Menge (~99%) wird unverändert über den Darm ausgeschieden.

Nach systemischer Aufnahme liegen die Bisphosphonatmoleküle als Komplexe mit zweiwertigen Kationen an das Transportprotein Albumin gebunden vor. Anschließend reichern sich die oralen Wirkstoffe zu ähnlich geringen Anteilen (je ~0,5%) in der Niere und dem Zielkompartiment Knochen an.

Intravenös applizierte Bisphosphonate hingegen verteilen sich systemisch zu 70% im Skelettsystem, zu 30% in der Niere und zu weniger als 1% in der Leber. Die Knochenoberfläche verzeichnet im Bereich der Resorptionslakunen hohe Spiegel an Bisphosphonaten und speichert insgesamt rund 20-50% der resorbierten Menge.

Der nichtgespeicherte Rest wird zum größten Teil mit dem Urin über die Niere ausgeschieden, wobei die Exkretion vor allem über proximale Tubuluszellen durch aktive Sekretion erfolgt (Bartl et al. 2006).

Während die Halbwertszeit der Bisphosphonate im Blut wenige Stunden beträgt, beläuft sie sich an der Knochenoberfläche auf ca. 150-200 Stunden, im Knochen selbst sogar auf mehrere Jahre. Bisphosphonate verweilen also für lange Zeit im Knochen und haben nach ihrer Einlagerung keinen nachweisbaren negativen Effekt hinsichtlich dessen struktureller Integrität – ob sie aber bei der Knochenneubildung und ihrer erneuten Freisetzung wieder pharmakologisch aktiv werden, ist noch nicht erforscht (Bartl et al. 2006).

1.1.4.3 Wirkmechanismen

Die enzymatische Hemmung der Knochenresorption in Osteoklasten gilt als Hauptwirkung der Bisphosphonate. Zuvor bewirkt ihre Affinität zum Kalziumphosphat ein schnelles Anfluten, eine sichere Bindung und eine geringe Halbwertszeit im Blut.

Aus biochemischer Perspektive greifen die Bisphosphonate generationsabhängig an drei Stellen des Mevalonatstoffwechsels an, zu dessen Zwischenprodukten unter anderem auch die Grundstoffe der Cholesterin- und Steroidbiosynthese, Dimethylallyl-Pyrophosphat (DMAPP) und Isopentenyl-Pyrophosphat (IPP) gehören (Bartl et al. 2006):

- (1) BP der ersten Generation bilden ein nicht hydrolysierbares ATP und hemmen somit die Umwandlung von Mevalonat zu IPP.
- (2) BP der zweiten Generation inhibieren kompetetiv die Umwandlung von DMAPP zu Geranyl-Pyrophosphat.
- (3) BP der dritten Generation hemmen in erster Linie kompetetiv die Bildung von Farnesyl-Pyrophosphat aus Geranyl-Pyrophosphat.

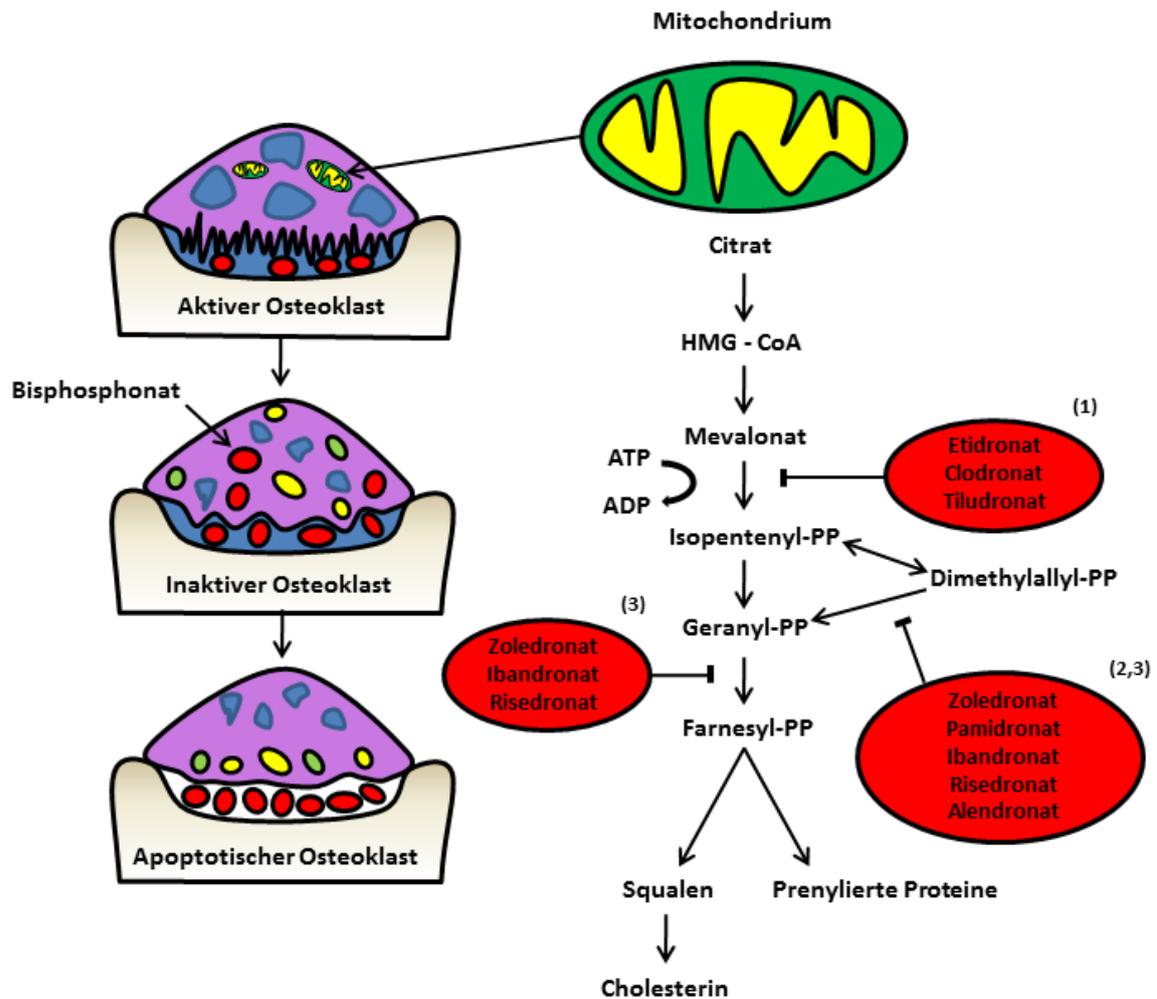


Abbildung 4: Links: Ablagerung von Bisphosphonaten auf der Knochenoberfläche, Phagozytose durch Osteoklasten, Verlust des "ruffled border", Inaktivierung und Apoptose. Rechts: Weg der Biosynthese von Isoprenoiden und Sterolen, Angriffspunkte der Bisphosphonatgenerationen. Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.61).

Während Schritt (1) durch den Entzug von Energie (ATP) die Synthese weiterer Zwischenprodukte hemmt, verhindert die Inhibierung der Lipidkettenbildung, (2) und (3), dass sich kleine Membranproteine, die GTPasen, in der Zellmembran verankern und ihre signaltransduktorische Wirkung entfalten können. Dadurch ist der Osteoklast nicht mehr in der Lage, essentielle Stoffwechselfvorgänge, zum Beispiel die Produktion prenylierter Proteine, die Enzymsynthese, die Transportfunktion oder die Organisation des Zytoskeletts aufrechtzuerhalten. Zunächst kommt es zum Verlust der Resorptionsoberfläche, des sogenannten "ruffled border", dann zur Inaktivierung mit Kernveränderungen und schließlich zur Einleitung der Apoptose, dem programmierten Zelltod des Osteoklasten. Der entstandene Defekt im Bereich der Lakunen wird durch Osteoblasten repariert, wobei das Bisphosphonat in die Knochenmatrix integriert und dann inaktiviert wird (Bartl et al. 2006).

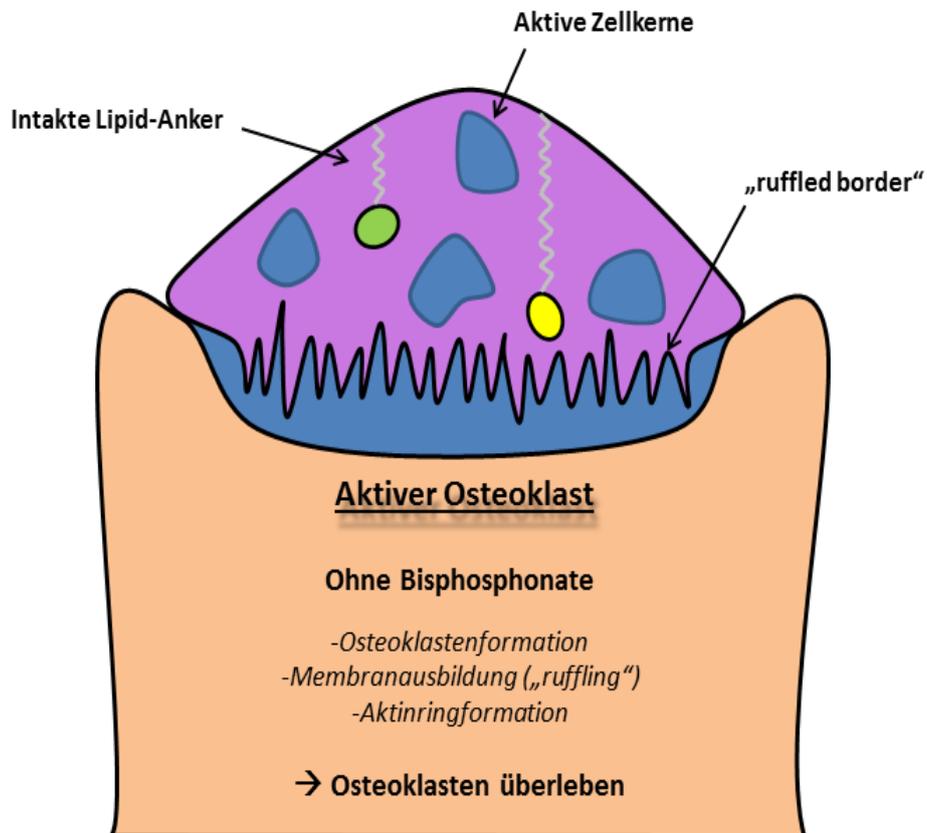


Abbildung 5: Bisphosphonatphagozytose: Aktiver Osteoklast mit intakten Membranproteinen und "ruffled border". Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.67).



Abbildung 6: Bisphosphonatphagozytose: Inaktiver Osteoklast mit pyknotischen Zellkernen und veränderter Oberfläche. Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.67).

Bisphosphonate üben auch noch auf andere Arten einen hemmenden Einfluss aus: Sie erschweren die Osteoklastenadhäsion auf der Knochenoberfläche durch Bildung eines Schutzfilms, sie senken die Osteoklastenzahl, indem sie die Entwicklung der Makrophagen als Vorläuferzellen beeinträchtigen, und sie stimulieren die Osteoblasten dazu, vermehrt ORI (*engl. osteoclast resorption inhibitor*) auszuschütten, um dadurch auch auf indirektem Weg Osteoklastenaktivierung und -rekrutierung zu blockieren (Bartl et al. 2006).

Weitere Bisphosphonateffekte auf andere Zellarten sollen hier nur am Rande erwähnt werden: Renale Nebenwirkungen durch Anreicherung im proximalen Tubulus, Hemmung der Osteoblasten mit Reduzierung des gesamten Knochenumbaus,

Apoptose von Tumorzellen sowie immunmodulierende und antiangiogenetische Effekte.

1.1.4.4 Nebenwirkungen

Abseits der Entstehung einer Kiefernekrose können Bisphosphonate weitere unerwünschte Effekte verursachen. Nebenwirkungen oraler Präparate im Gastrointestinaltrakt stellen beispielsweise Übelkeit, Diarrhoe, Magenschmerzen oder vereinzeltes Auftreten einer ulzerierenden Ösophagitis dar, falls die Einnahmевorschriften nicht ausreichend beachtet werden.

Intravenös verabreichte Wirkstoffe hingegen können in 20-40% der Fälle zu grippeähnlichen Symptomen einschließlich Fieber mit reversiblen Lymphozytenabfall, Schüttelfrost und Knochenschmerzen führen. Diese Symptomatik entsteht durch die Einleitung der „Akute Phase Reaktion“, da infolge der enzymatischen Hemmung ein Rückstau von Isopentenyl-Pyrophosphat (IPP) entsteht, der wiederum die Ausschüttung von Tumornekrosefaktor- α sowie Interleukin-6 bewirkt und damit als Mediator der systemischen Entzündung fungiert. Das Auftreten wird häufig nur bei erstmaliger Verabreichung beobachtet, da der IPP-Spiegel bei erneuter Bisphosphonatgabe automatisch herabgesetzt wird und somit die Einleitung einer weiteren „Akute Phase Reaktion“ ausbleibt.

Intravenöse Bisphosphonate weisen auch renale Auswirkungen auf. Während unter zu schneller Infusion von Etidronat oder Clodronat Fälle von akutem Nierenversagen beobachtet wurden, kann Zoledronat zu proximalen Tubulusnekrosen und Niereninsuffizienz führen. Ibandronat dagegen gilt aufgrund einer hohen Plasmahalbwertszeit als besonders nierenfreundlich. Die Diagnose Niereninsuffizienz stellt grundsätzlich keine Kontraindikation für die Gabe von Bisphosphonaten dar, es sollte aber eine Reduktion der Dosis um ca. 30% und Erhöhung der Infusionszeit erfolgen, um durch langsames Anfluten geringere intrazelluläre Wirkstoffspiegel zu erzielen (Bartl et al. 2006).

1.1.4.5 Ähnliche Medikamente: Denosumab

Anders als Bisphosphonate ist Denosumab ein humaner monoklonaler Antikörper, der an das Regulatorprotein RANKL (*engl. receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*) bindet, damit dessen Bindung an RANK verhindert und so den Knochenstoffwechsel beeinflusst. Es kommt zu einer geringeren Knochenresorption, indem Entwicklung, Aktivität und Lebensdauer der Osteoklasten vermindert werden. Insgesamt führt dies wie bei den Bisphosphonaten zu einer Erhöhung der Knochendichte, weswegen es ebenfalls zu den antiresorptiven Knochenmedikamenten gezählt wird.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Denosumab das Frakturrisiko postmenopausaler Frauen signifikant senkt. Es erhöhte die Knochendichte stärker als Alendronat und war Zoledronat ebenbürtig bzw. leicht überlegen, was die Verhinderung pathologischer Frakturen bei Patienten mit Knochenmetastasen solider Tumoren oder multiplem Myelom anging. Jedoch kam es auch unter Denosumab zur Entwicklung von Kiefernekrosen, deren Inzidenz in etwa mit BRONJ vergleichbar ist.

Denosumab wird halbjährlich subkutan appliziert, wobei es nicht notwendig ist, die Dosis anzupassen und die Nierenfunktion zu überwachen, da es als monoklonaler Antikörper zwar metabolisiert, im Gegensatz zu Bisphosphonaten aber nicht in den Nieren akkumuliert und gespeichert wird (Baron et al. 2011; Cummings et al. 2009; Henry et al. 2011; Otto 2015).

1.1.5 Pathogenese

BRONJ wird in der Literatur des Öfteren als "pathogenetisches Puzzle" bezeichnet, da eine Kausalität der Entstehung der Erkrankung noch nicht nachgewiesen werden konnte. Im Folgenden sollen die gängigsten Hypothesen erläutert werden:

1.1.5.1 Unterdrückung der Knochenremodellierung

Da der Kiefer mechanischem Stress besonders stark ausgesetzt ist, besitzt er im Vergleich zu anderen Orten des Skeletts eine hohe Knochenumwandlungsrate (Bertoldo et al. 2007). Unter Bisphosphonateinfluss sind die Osteoklasten in ihrer Resorptionsfähigkeit eingeschränkt, was wiederum eine Unterdrückung des Remodelling zur Folge hat. Das Ungleichgewicht zwischen physiologisch hoher Umwandlungsrate und deren Drosselung, sowie lokalisiert toxischen Spiegeln an Bisphosphonaten könnte zur Entstehung von BRONJ führen (Allen und Burr 2009; Otto et al. 2010a).

Anhand eines Tierversuchs, der die tägliche Verabreichung einer klinisch wirksamen Dosis Alendronat über 3 Jahre beinhaltete, wiesen Allen et al. eine signifikante Suppression der intrakortikalen Knochenbildungsrate der Mandibula von Beagle-Hunden nach. Auch die Remodellierungsraten waren bei diesen Tieren im Kiefer um mehr als das 10-fache erhöht verglichen mit entsprechenden Werten der langen Röhrenknochen.

Des Weiteren haben Krebspatienten eine nachweislich höhere Inzidenzrate für BRONJ als Osteoporosepatienten. Die Ursachen liegen in der höheren Potenz stickstoffhaltiger intravenöser Bisphosphonate (zum Beispiel Zoledronat oder Pamidronat), höherer Knochenaffinität und hohen Dosierungen sowie häufigeren Einzelanwendungen in standardisierten Behandlungskonzepten. Alle Faktoren wirken sich aber auch auf den Grad der Beeinträchtigung der Knochenumwandlung aus.

Interessanterweise waren Patienten einer Studie mit autosomal-dominanter Osteopetrose, einer Erkrankung mit Einschränkung der Osteoklastenresorption, zu

13% von einer Kieferosteomyelitis betroffen, während Osteomyelitiden in der Kontrollpopulation überhaupt nicht auftraten.

In der Literatur wird über 3 separat aufgetretene BRONJ-Fälle berichtet, die sich als therapierefraktär erwiesen außer auf die Verabreichung von Teriparatid. Dabei handelt es sich um das aktive Peptidfragment des körpereigenen Parathormons, das die Knochenumwandlung stimuliert und erfolgreich bei Osteoporose postmenopausaler Frauen eingesetzt wird.

Eine erstaunliche Tatsache, die dieser Hypothese augenscheinlich widerspricht, betrifft Kinder, die an Osteogenesis imperfecta erkrankt sind. Zum Behandlungsstandard gehört zwar die jahrelange Einnahme hochdosierter Bisphosphonate, allerdings wurden bisher keine Fälle von BRONJ berichtet (Allen und Burr 2009).

Von besonderem Interesse ist auch die Bisphosphonatwirkung auf die Osteozyten: Obwohl die Funktion der Osteozyten noch nicht endgültig geklärt ist, scheinen sie als Mechanosensoren wichtige regulierende Aufgaben beim Knochenumbau zu übernehmen. Nach dem Zelltod werden sie mitsamt umliegender Knochenmatrix durch Osteoklasten phagozytiert. Sie bilden mit den an die Lakunen angrenzenden Canaliculi, in denen sich ihre Zellausläufer befinden, ein Kommunikationsnetzwerk innerhalb des mineralisierten Knochens und tauschen auf diesem Weg Nährstoffe aus (Lüllmann-Rauch 2012). In der basischen Fuchsin-Färbung lassen sich neben Mikroschäden auch Hohlräume der Knochenmatrix wie zum Beispiel Lakunen, Canaliculi oder Havers-Kanäle anfärben. Histologische Proben von BRONJ-Patienten zeigen Areale, in denen die fehlende Färbung dieser Strukturen gut erkennbar ist. Es handelt sich also um nichtlebensfähige Knochenbereiche, deren physiologische Hohlräume mit Mineral gefüllt sind und die sich deutlich von den angrenzenden vitalen Bezirken unterscheiden (Allen und Burr 2009).

Indirekt müsste es bei jedweder Art der Hemmung der Knochenresorption zu einer Anhäufung dieser leblosen Matrixareale kommen, da die Osteoklasten die Osteozyten nach deren Zelltod abbauen. Hypothetisch wäre dies unabhängig von Bisphosphonaten und nicht nur auf den Kiefer beschränkt.

Nach Anhäufung und Resorption in den Lakunen verweilen Bisphosphonate über Jahre im Knochen und können die Lebensfähigkeit der Osteozyten auch direkt beeinflussen. Während sie in niedriger Dosierung lebensverlängernd wirken, beschleunigen sie in hoher Konzentration die Einleitung der Osteozytenapoptose. Für diese Hypothese der direkten Beeinflussung spricht vor allem das erhöhte BRONJ-Risiko durch hoch dosierte IV-Bisphosphonate wie Zoledronat oder Pamidronat, die auch die höchste Bindungsaffinität zu Hydroxylapatit besitzen (Bartl et al. 2006; Allen und Burr 2009).

Nach wie vor unzureichend beantwortet bleibt aber die kausale Verbindung zwischen unterdrückter Knochenremodellierung, der Entstehung nekrotischen Knochens und der Rolle hochdosierter IV-Bisphosphonate.

1.1.5.2 Angiogenese und Blutfluss

Eine weitere Hypothese sieht BRONJ als Folge einer Ischämie durch antiangiogenetische Effekte der Bisphosphonate.

Die avaskuläre Hüftkopfnekrose und die Osteoradionekrose stellen zwei Krankheitsbilder dar, denen pathogenetisch eine gestörte Durchblutung zugrunde liegt. Durch das Wissen um die antiangiogenetischen Effekte der Bisphosphonate wird in der Unterbrechung des Gefäßsystems eine Schlüsselrolle für die Entstehung von BRONJ vermutet (Allen und Burr 2009).

Bisphosphonate wirken sich nachweislich antiangiogenetisch auf Tumorgewebe aus (Otto et al. 2010a), indem sie die Signaltransduktion der Tumorzellen inhibieren und ihre Apoptose einleiten. Außerdem hemmen sie die Bildung von Mikrometastasenbildung durch Behinderung der Adhäsion und üben in hoher Dosierung auch direkte toxische Effekte auf Tumorzellen aus, wenn sie mit herkömmlichen Chemotherapeutika kombiniert werden (Bartl et al. 2006).

Der theoretischen Plausibilität steht jedoch eine gemischte Studienlage gegenüber: Mehrere Arbeiten konnten aufzeigen, dass die Angiogenese während der Knochenbildung unbeeinflusst von Bisphosphonaten abläuft (Otto et al. 2010a). Einerseits konnten obliterierte Blutgefäße identifiziert werden, andererseits wurden

auch überwiegend intakte Gefäßsysteme in BRONJ-Proben gefunden. Eine weitere Studie liefert Belege für eine physiologische Gefäßeinsprossung in der Umgebung von Wachstumsfugen unter dem Einfluss hochdosierter IV-Bisphosphonate. Ebenso wurde im bereits erwähnten Tierversuch mit Beagle-Hunden eine unverehrte Gefäßstruktur nachgewiesen – sogar in den Arealen mit nichtlebensfähigen Osteozyten. Dennoch könnte die bisphosphonatvermittelte Antiangiogenese aber zumindest teilweise eine Rolle in der Pathogenese von BRONJ spielen, wie folgende Studie zeigt: Unter der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab traten bei Tumorpatienten zwei Fälle freiliegenden Kieferknochens auf, die dem Krankheitsbild BRONJ stark ähnelten. Bevacizumab bindet an endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), wodurch dieser nicht mehr an seinen spezifischen Rezeptor andocken kann. Somit werden Angiogenese und Tumorstromung erfolgreich verhindert (Allen und Burr 2009).

Einen weiteren hypothetischen Aspekt stellt die Veränderung des Blutflusses im Kiefer unter Bisphosphonatgabe dar. Allgemein wird anerkannt, dass sich der Blutfluss direkt proportional zur metabolischen Aktivität des Gewebes verhält. Die osteoklastenvermittelte Unterdrückung der Knochenremodellierung würde eine verminderte Stoffwechselbilanz darstellen, deshalb den Blutfluss drosseln und in der Folge zu einer bedarfsadaptierten Verminderung der Blutgefäße führen. Wenn nun Infektionen oder Wundheilungsprozesse nach Zahnextraktionen wieder eine höhere Durchblutung erforderlich machen, würde eine Unterversorgung entstehen, die schließlich in einer ischämisch bedingten Nekrose und der Entstehung von BRONJ münden könnte (Allen und Burr 2009).

1.1.5.3 Infektion und BRONJ

Häufig wird über den Zusammenhang zwischen BRONJ und einem Infektionsgeschehen spekuliert. Dabei ist zunächst unklar, ob die Infektion ein Primär- oder Sekundärgeschehen darstellt (Allen und Burr 2009).

Wie bereits erwähnt besitzen Bisphosphonate immunmodulierende Effekte, die die Immunantwort bestimmter Zelltypen schwächen können (Otto et al. 2010a), so wurde bei Pamidronat nach der ersten Infusion ein deutlicher Abfall der gesamten

Lymphozytenpopulation, einschließlich T-Lymphozyten, natürlicher Killerzellen, CD8-positiver und CD4-positiver T-Zellen gemessen (Bartl et al. 2006).

Man kann daraus schlussfolgern, dass die verminderte Abwehr von bestimmten Keimen, wie zum Beispiel Actinomyces überwunden wird und zu einer Infektion von Schleimhaut und/oder Knochen führt. Die Actinomyces-Spezies, vor allem Actinomyces israelii, zählt zu den häufigsten Keimen der Mundflora und wird in BRONJ-Proben vermehrt nachgewiesen (Thumbigere-Math et al. 2009). Außerdem ist er in der Lage, Biofilme auf Geweboberflächen zu bilden, wodurch die Adhäsion anderer pathogener Keime erleichtert wird (Otto et al. 2010a).

Interessanterweise scheint es im Rahmen einer Infektion auch zu einer osteoklastenunabhängigen Knochenresorption zu kommen, die über Bakterien und fibroblastenähnliche Zellen vermittelt wird. Mittels hochauflösender CT-Aufnahmen kann man an den Randzonen von Knochensequestern konstante bogenartige Verformungen erkennen, die paradoxerweise trotz der resorptionshemmenden Bisphosphonatwirkung existieren. Die Bedeutung einer solchen Resorption im Hinblick auf BRONJ ist unklar.

1.1.5.4 Toxische Schleimhauteffekte, Kofaktoren, pH-Veränderungen

Denkbar sind auch toxische Effekte der Bisphosphonate auf die Schleimhaut, wobei die Mukosa als Mediator zu BRONJ fungiert. Durch lokalisierte Akkumulation könnten Bisphosphonate das Schleimhautepithel schädigen oder die physiologische Wundheilung nach Weichgewebeverletzungen beeinträchtigen, was wiederum zu freiliegendem Knochen führen würde. Jedoch kann sich BRONJ auch spontan – sprich ohne Gewebstraumata zum Beispiel infolge einer Zahnextraktion – manifestieren und freiliegender Knochen muss nicht in jedem BRONJ-Stadium auftreten. Symptome wie Schmerz, Fisteln, Abszesse oder das Vincent-Symptom können sogar bei intakter Schleimhaut vorliegen (Otto et al. 2010a).

Immer wieder wird diskutiert, in welchem Ausmaß Kofaktoren wie Diabetes, Rauchen, Adipositas, Interventionen (zum Beispiel Zahnextraktionen) oder begleitende Medikation (zum Beispiel Kortikosteroide) zur Entwicklung von BRONJ beitragen (Allen und Burr 2009).

Einige davon sind auch mit einem erhöhten BRONJ-Risiko vergesellschaftet, die einzelnen Pathomechanismen gehen jedoch auf die genannten Haupthypothesen Unterdrückung der Knochenremodellierung, Infektion und Angiogenese zurück. Da bisher keine BRONJ-Fälle ohne Bisphosphonatgabe beobachtet werden konnten, in denen Kofaktoren eine maßgebliche Rolle spielten, würde dies entweder für eine geringere Bedeutung dieser Faktoren sprechen oder den Fokus auf die gegenseitige Interaktion lenken (Allen und Burr 2009).

Neuere Erkenntnisse thematisieren auch den Einfluss des pH-Werts in der Pathogenese von BRONJ. Bisphosphonate binden das Kalziumatom des Hydroxylapatits bei neutralem pH-Wert, werden aber während des Resorptionsvorgangs bei Vorliegen eines sauren pH-Werts wieder abgegeben. Ein saurer bzw. niedriger pH-Wert liegt häufig bei Infektion und Wundheilung nach chirurgischen Eingriffen vor. Eine Schwankung um bis zu 6,2 Punkte stellt dabei keine Seltenheit dar. Ein konstant saures Umgebungsmilieu kann also die Bisphosphonatfreisetzung aus dem Knochen beschleunigen. Zudem können durch die protonierte Aktivierung stickstoffhaltiger Gruppen lokal toxische Spiegel an Derivaten erzeugt werden. Otto et al. vermuten, dass diese Toxizität einen Triggerfaktor darstellt, der sich auf bestimmte Zelltypen wie Osteoklasten oder Immunzellen auswirkt und dadurch deren Funktionsweise beeinträchtigt. Dies würde ebenfalls die bereits erwähnten Hypothesen stützen (Otto et al. 2010a).

Es bleibt festzuhalten, dass die Pathogenese von BRONJ trotz zahlreicher Theorien nach wie vor nicht geklärt ist. Wichtige Schlüsselfragen sind nicht ausreichend beantwortet: Wie kommt es genau zur Entstehung der Osteonekrose? Warum ist nur der Kiefer von BRONJ betroffen? Und warum tritt dies hauptsächlich nach Gabe von hochdosierten, stickstoffhaltigen IV-Bisphosphonaten auf?

1.1.6 Histologie

Histologisch betrachtet handelt es sich bei BRONJ um eine nekrotische Läsion des Knochens, die sich aseptisch oder putride präsentieren kann. Zu den histologischen Merkmalen der aseptischen Form zählen eine Verbreiterung der Spongiosabälkchen, eine verwaschene Lamellenstruktur, leere Osteozytenlakunen und vermehrte Osteoidanlagerungen. Im Knochenmark selbst lässt sich Zelldetritus und faseriges Bindegewebe nachweisen (Bianchi und Riede 2004).

In der eitrigen Form tritt BRONJ häufig mit einer begleitenden Osteomyelitis auf (Thumbigere-Math et al. 2009). Diese infektiös-entzündliche Knochenerkrankung befällt primär den Markraum und kann sich sekundär auch auf die Kompakta ausweiten. Man unterscheidet nach dem Verlauf eine akute und chronische bzw. nach der Erregerart eine spezifische und unspezifische Form. Während die spezifische Form selten und nur bestimmten Erkrankungen (Tuberkulose, Typhus) vorbehalten ist, wird die unspezifische Form häufig durch *Staphylococcus aureus* oder Viridans-Streptokokken verursacht. Das histologische Präparat weist eine ödematöse Markhöhle mit zahlreichen Granulozytennestern auf, die durch nekrotische Knochentrabekel, den Sequestern, getrennt sind. Unter einem Sequester versteht man ein nekrotisches Stück Knochen, das von einer Entzündungsreaktion (Involukrum) umgeben ist und nach innen abgestoßen wird. Der abgestorbene Knochen wird dann von einer bindegewebigen Kapsel begrenzt, die allmählich ossifiziert. Diese sogenannte Totenlade lässt sich auch radiologisch im OPT diagnostizieren (s. 1.1.8). Zusätzlich kann histologisch eine Periostreaktion mit Fibrose- und Faserknochenbildung beobachtet werden (Bianchi und Riede 2004).

1.1.7 Symptomatik, Morphologie und Stadieneinteilung

Das mit einer aseptischen oder putriden Knocheninfektion assoziierte Krankheitsbild BRONJ kann sich klinisch unterschiedlich präsentieren. Zu den wichtigsten Symptomen zählen freiliegender nekrotischer Knochen, Schmerzen und Infektionszeichen wie purulenter Ausfluss, Schwellung oder Rötung. Aber auch Foetor ex ore, Zahnlockerungen, Abszesse, Fisteln, Mund-Antrum-Verbindungen, pathologische Frakturen und eine schlechte Tendenz zur Wundheilung stellen mögliche Symptome dar (Thumbigere-Math et al. 2009; Ruggiero et al. 2009). Außerdem treten gelegentlich Sensibilitätsstörungen der Unterlippe auf. Dem sogenannten Vincent-Symptom liegt eine Hyp-, Par- oder Anästhesie im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior zugrunde, die durch eine Kombination aus Osteomyelitis und ödematöser Schwellung des Nervs mit konsekutiver Störung seiner Funktion verursacht wird. Anhand dieser charakteristischen Klinik ist das Vincent-Symptom relativ sicher diagnostizierbar und wird überraschenderweise bereits in frühen Erkrankungsstadien beobachtet (Otto et al. 2009). Abhängig von der Manifestation wird BRONJ in verschiedene Stadien eingeteilt (zur stadienadaptierten Behandlung s. 1.1.11):

BRONJ-Stadium	Charakteristische Symptomatik
Risikogruppe	<ul style="list-style-type: none"> - keine Osteonekrose - Patienten erhalten Bisphosphonate
0	<ul style="list-style-type: none"> - kein nekrotischer Knochen - unspezifische klinische Zeichen (z.B. Zahnschmerzen, Schmerzen im Bereich des Unterkiefers, Kieferhöhlenschmerzen, Lockerung von Zähnen, periapikale oder parodontale Fisteln, Vincent-Symptom) - unspezifische radiologische Zeichen (z.B. Verminderung alveolarer Knochensubstanz, Nachweis dichten Geflechtknochens in Extraktionstaschen, Verdickung des parodontalen Ligaments, Verengung des Alveolarnervenkanals)
I	<ul style="list-style-type: none"> - freiliegender, nekrotischer Knochen ohne Infektionszeichen
II	<ul style="list-style-type: none"> - freiliegender, nekrotischer Knochen mit Infektionszeichen (z.B. Schmerzen, Rötung, purulenter Ausfluss)
III	<ul style="list-style-type: none"> - freiliegender, nekrotischer Knochen mit Infektionszeichen und einem oder mehreren zusätzlichen Symptomen: pathologische Fraktur; extra- und intraorale Fisteln; Mund-Antrum-Verbindungen; großflächig freiliegender Knochen und/oder Osteolyse unter Einbeziehung von z.B. inferiorer mandibulärer Begrenzung, Ramus mandibulae, Arcus zygomaticus, Sinus maxillaris

Tabelle 1: BRONJ-Stadien und charakteristische Symptomatik (Ruggiero et al. 2009)

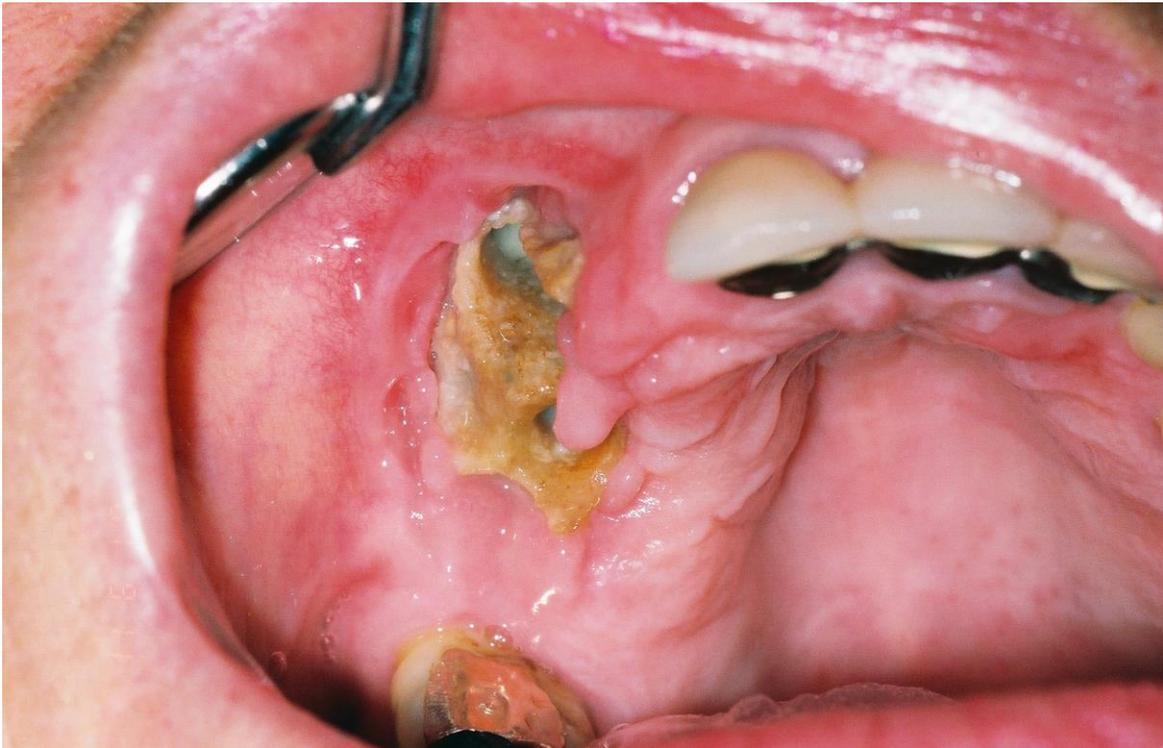


Abbildung 7: BRONJ Stadium III mit freiliegendem, eitrig-infizierten Knochen und Beteiligung der Kieferhöhle der Maxilla rechts Regio 14-16. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar

Mehrere Studien belegen, dass die Krankheit meist erst im Stadium II diagnostiziert wird, da frühe subklinische BRONJ-Stufen häufig nur durch Präventivmaßnahmen, zum Beispiel im Rahmen einer spezialisierten Bisphosphonatsprechstunde, entdeckt werden und Stadium III vor allem bei rezidivierendem, therapieresistentem Erkrankungsgeschehen auftritt (Dimopoulos et al. 2009; Assael 2009).

1.1.8 Radiologie

Radiologische Zeichen von BRONJ im OPT sind in erster Linie Radiotransluzenzen, die sich als weniger röntgendichte Knochenareale präsentieren. Die Struktur dieser Bereiche wirkt durch osteolytische Prozesse aufgelockert. Zusätzlich lassen sich des Öfteren Verdickungen der Lamina dura des Alveolarknochens, diffuse Sklerosierungen und nicht-heilende Extraktionsalveolen erkennen (Arce et al. 2009).



Abbildung 8: Orthopantomogramm mit BRONJ der Mandibula beidseits periimplantär Regionen 35-37 und 46. Gut erkennbar sind die aufgelockert wirkenden osteolytischen Nekrosezonen. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar

Häufig wird auch eine Sequestrierung des Knochens beobachtet. Dabei kann man im OPT mitunter die bereits erwähnte Totenlade als grobwabige Struktur mit

sklerotischem Randsaum ausmachen, wodurch zwischen dem strahlendichten Sequester und der Randsklerose ein radiologisch aufgehelltes Areal erscheint (Bianchi und Riede 2004). Da der abgestorbene Knochen einer medikamentösen Therapie nur schlecht zugänglich und die Wundheilung erschwert ist, muss dieser häufig mittels Sequesterektomie chirurgisch entfernt werden.

Im CT stellt sich BRONJ abhängig vom Fortschritt der Erkrankung unterschiedlich dar. Während in frühen Stadien ein unorganisierter, trabekelartiger Umbau der Knochenstruktur und eine geringe kortikomedulläre Differenzierung darstellbar sind, imponieren bei progressivem Verlauf periostale Reaktionen mit Knochenneubildung und die bereits erwähnte Sequestrierung.

Nebenbefundlich können eine zervikale Lymphadenopathie durch Sekundärinfektion, eine Schwellung der Kaumuskulatur oder pathologische Kieferhöhlenveränderungen, wie zum Beispiel Mukoperiostverdickungen, Flüssigkeitsspiegel und Fisteln vorliegen (Arce et al. 2009).

Möchte man genauere Hinweise über die Auswirkungen von BRONJ auf das Knochenmark erlangen, bietet sich die Durchführung einer MRT an. Bei dieser Untersuchung werden anhand T1- und T2-gewichteter Bildserien Veränderungen im Wassergehalt des Gewebes sichtbar. Infektionsbedingte ödematöse Wassereinlagerungen zeigen sich hypointens für die T1- und hyperintens für die T2-Wichtung. Liegt eine Osteonekrose vor, ist auf beiden Wichtungen ein hypointenses Areal zu erkennen, das von einem hyperintenseren Randsaum umgeben ist.

Diese Knochenmarkveränderungen können auch bei nichtinfektiösen Prozessen, Frakturheilungen oder Metastasen beobachtet werden. Selbst wenn ihr flächendeckender Einsatz sowie spezifisch auf BRONJ anwendbare Charakteristika noch ausstehen, ist die MRT aufgrund hoher Sensitivität und Spezifität eine genaue Untersuchungsmethode. Ihr Nutzen wurde hinreichend bei der Untersuchung von Osteonekrosen in den langen Röhrenknochen bewiesen (Arce et al. 2009).

1.1.9 Prävention

BRONJ stellt ein ernstzunehmendes Krankheitsbild dar, das bei Nichterkennung oder zu später Behandlung größere chirurgische Eingriffe nach sich zieht. Da ausgedehnte Operationen die Nahrungsaufnahme und Sprechfähigkeit der Patienten eklatant beeinträchtigen können, besitzen Maßnahmen zur Prävention einen besonders hohen Stellenwert (Mücke et al. 2011).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass präventive Zahnbehandlungen vor Therapiebeginn mit IV-Bisphosphonaten das BRONJ-Risiko signifikant vermindern (Dimopoulos et al. 2009; Ripamonti et al. 2008; Ruggiero et al. 2009). Dazu gehören regelmäßige zahnärztlich-kieferchirurgische Untersuchungen des Mundbereichs, die Entfernung nicht erhaltungswürdiger Zähne oder zahnerhaltende Therapien, die Einhaltung einer guten Mundhygiene und die Beendigung bzw. Karenz zahnärztlicher Eingriffe für die Dauer der Bisphosphonatgabe (Ruggiero et al. 2009). Auch Zahnprothesen sind im optimalen Zustand zu halten und bei Bedarf erneut anzupassen, da sich die Kraftübertragung direkt auf den darunter liegenden Alveolarknochen auswirkt und eine Osteonekrose begünstigen kann (Williamson 2010). Ebenso ist es sinnvoll, in gleichmäßigen Abständen ein Orthopantomogramm des Patienten anzufertigen, um eventuell in Entstehung befindliche BRONJ-Herde frühzeitig zu detektieren (s. 1.1.8).

Im Rahmen einer Bisphosphonatsprechstunde lassen sich präventive Behandlungen wie diese strukturiert und zielgerichtet durchführen. Dabei können die Patienten für wichtige, compliance-abhängige Themen wie Mundhygiene sensibilisiert und, falls nötig, auch psychologisch unterstützt werden. Eine interdisziplinäre Abstimmung zwischen behandelndem Onkologen, Internisten, MKG-Chirurgen und Zahnarzt ist für den Erfolg der Präventionsmaßnahmen anzustreben. So zeigten Mücke et al. in ihrer Studie, dass dentale Prophylaxe vor Beginn einer IV-Bisphosphonattherapie kombiniert mit Folgeuntersuchungen alle drei Monate in der Lage ist, die Auftretenswahrscheinlichkeit und damit das Risiko von BRONJ bei Prostatakarzinompatienten signifikant zu senken (Mücke et al.). Auch in der prospektiven Fallstudie von Lodi et al. konnte die positive Wirkung eines imple-

mentierten Präventivprotokolls für Zahnextraktionen gezeigt werden. Nach 38 Extraktionen bei 23 Patienten entwickelte sich BRON in keinem einzigen Fall. Jedoch bleibt zu erwähnen, dass das unter anderem hier aus ethischen Gründen gewählte Studiendesign auf einer niedrigen Evidenzskala rangiert (Lodi et al. 2010).

Wenn es die körperliche Verfassung des Patienten zulässt, kann auch eine Bisphosphonatpause von 3 Monaten vor bis 3 Monate nach Durchführung eines oralchirurgischen Eingriffs erwogen werden, um das BRONJ-Risiko zu minimieren. Dies trifft nicht nur, aber besonders auf oral applizierte Bisphosphonate zu, da die Patienten in der Regel nicht an Knochenmetastasen erkrankt und deshalb systemisch-internistisch gesehen oftmals gesünder sind (Ruggiero et al. 2009). Jedoch herrscht über den diesbezüglichen Nutzen Uneinigkeit in der Literatur. Während in den BRONJ-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie auf die fehlende klinische Evidenz der Vorteile einer Bisphosphonatpause hingewiesen wird (Grötz et al. 2012), konnten andere Autoren eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der Patienten mit Medikationsunterbrechung beobachten im Vergleich zu denen, die ihre Medikamente durchgehend einnahmen (Wutzl et al. 2012). Es gilt grundsätzlich abzuwägen, ob der Patient in seiner derzeitigen Verfassung eher von der Verminderung knochensubstanzverlust-bedingter Symptome und pathologischer Frakturen profitiert oder der Fokus auf Minimierung des BRONJ-Risiko gelegt werden soll. Daher sollte im Zweifel fallbezogen, individuell und gemäß interdisziplinärem Konsens entschieden werden (Stockmann et al. 2010b).

1.1.10 Diagnostik

Um BRONJ klinisch zu diagnostizieren, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- 1.) Bestehende oder frühere Behandlung mit einem Bisphosphonat
- 2.) Freiliegender Knochen im Kieferbereich für mehr als 8 Wochen
- 3.) Keine Strahlentherapie im Kieferbereich in der Vergangenheit

Neben einer detaillierten Anamneseerhebung und gründlichen Inspektion der Mundhöhle liefern radiologische Befunde wichtige Informationen über das Erkrankungsausmaß und mögliche Differentialdiagnosen.

In der Regel wird eine konventionelle Röntgenaufnahme, ein sogenanntes Orthopantomogramm (OPT), durchgeführt, bei der Zähne, Oberkiefer- und Unterkieferknochen sowie angrenzende Strukturen beurteilt werden können. Zur weiterführenden bildgebenden Diagnostik kommt auch die Computertomographie (CT) zum Einsatz.

Während sich das OPT aufgrund schneller Durchführung und beinahe ubiquitärer Verfügbarkeit als initiales bildgebendes Diagnostikum anbietet, ist die CT vor allem in der Lage, Befunde des OPT eingehender zu beurteilen und Aussagen hinsichtlich der dreidimensionalen Ausdehnung einer Läsion zu treffen. Außerdem tendiert sie im Gegensatz zum OPT nicht dazu, deren wahres Ausmaß zu unterschätzen (Arce et al. 2009). Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) liefert eine präzise Bestimmung des BRONJ-Ausmaßes und gehört damit wie die CT zum Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik (Mücke et al. 2011).

Obwohl momentan noch nicht standardmäßig eingesetzt, ist die Knochenszintigraphie in der Lage, einen diagnostischen Nutzen bei der Früherkennung zu leisten (Wutzl et al. 2006). O'Ryan et al. wiesen eine positive Tracer-Anreicherung mit Technetium (Tc) 99m bei 66% der Patienten vor der Entstehung von BRONJ nach. In der Folge entwickelten sich Osteonekrosen in den Arealen, die zuvor szintigraphisch identifiziert wurden (O'Ryan et al. 2009).

1.1.11 Therapie

Grundsätzlich umfasst die Behandlung konservative und chirurgisch-operative Ansatzpunkte. Während sich der konservative Aspekt auf antiseptische Spüllösungen zur Aufrechterhaltung einer guten Mundhygiene und antibiotische Abdeckung zur Eindämmung von Infektionen stützt, besteht das Ziel der chirurgischen Therapie darin, nekrotische Knochenareale mittels Debridement, Dekortikation und Sequesterectomie zu entfernen. Dadurch soll eine regelrechte Wundheilung gewährleistet und das Auftreten von Komplikationen verhindert werden.

Problematisch sind insbesondere die oft notwendige Entfernung physiologisch gesunden Kieferknochens, eine spät erfolgte Diagnose im fortgeschrittenen Stadium und eine Tendenz zu Rezidiven. Dies kann große operative Eingriffe wie Kieferteil- und Kontinuitätsresektionen nach sich ziehen, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verknüpft sind. Defizite der Sprechfähigkeit und Nahrungsaufnahme beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten in solchen Fällen empfindlich (Mücke et al. 2009; Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b).

Im Positionspapier der AAOMS werden folgende Empfehlungen zur stadienadaptierten Behandlung von BRONJ gemacht (vgl. 1.1.7. Symptomatik, Morphologie und Stadieneinteilung):

BRONJ-Stadium	Therapieempfehlungen
Risikogruppe	<ul style="list-style-type: none"> - keine Behandlung indiziert - präventive Patientenschulung
0	<ul style="list-style-type: none"> - systemische Behandlung, gegebenenfalls Antibiotika und Analgetika
I	<ul style="list-style-type: none"> - antiseptische Mundspüllösungen - 3-monatliche klinische Kontrolluntersuchungen - Indikationsüberprüfung der Bisphosphonattherapie, eventuell Pausierung
II	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotika, antiseptische Mundspülungen, Analgetika - Oberflächliches chirurgisches Debridement
III	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotika, antiseptische Mundspüllösungen, Analgetika - chirurgisches Debridement: Dekortikation und plastischer Wundverschluss - ausgedehnte operative Eingriffe, z.B. Kieferteil- und Kieferkontinuitätsresektionen, falls erforderlich

Tabelle 2: BRONJ-Stadien mit Therapieempfehlungen (Ruggiero et al. 2009)

Für BRONJ Stadium I schlägt die AAOMS eine mehrfach täglich anwendbare Therapie mit Chlorhexidin 0,12% vor. Chlorhexidin ist ein antiseptischer Wirkstoff oral applizierter Spüllösungen, der aufgrund seiner bakteriziden und bakterio-statischen Wirkung häufig sowohl prophylaktisch als auch zur Behandlung von Zahn- und Mund-Schleimhaut-Erkrankungen eingesetzt wird (Ruggiero et al. 2009).

Mit Stadium II beginnt die antibiotische Abschirmung, die generell an das vorliegende Antibiogramm angepasst sein sollte. Die meisten isolierten Keime aus BRONJ-Proben sind sensibel gegenüber Penicillinen. Klinische Anwendung findet daher vor allem eine Kombination aus Ampicillin plus Sulbactam (intravenös) bzw. Amoxicillin plus Clavulansäure (per os), die auch gegen beta-lactamase-produzierende Staphylokokken wirksam ist. Bei Penicillinallergie können ersatzweise Chinolone, Doxycyclin, Erythromycin oder Clindamycin verordnet werden, wobei die Biopsien auch hinsichtlich einer Besiedelung durch das Bakterium *Actinomyces* untersucht und die Therapie antibiotisch entsprechend adaptiert werden sollte. Weiterhin kann es eventuell notwendig sein, die Behandlung langfristig fortzusetzen oder durch Umstellung auf intravenöse Zufuhr zu intensivieren (Ruggiero et al. 2009).

Die AAOMS schlägt den Einsatz eines oberflächlichen Debridements ab BRONJ Stadium II (freiliegender, nekrotischer Knochen und Schmerzen) und weitergehende chirurgische Interventionen ab Stadium III (wie Stadium II, allerdings mindestens ein zusätzliches Symptom, zum Beispiel Fistel) vor. Dieser Punkt gibt sicherlich Anlass zur kritischen Diskussion: Einerseits verspricht eine frühe chirurgische Therapie ein geringeres Rezidivrisiko und statistisch hohe Heilungsraten (50% bis 89%) (Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b), andererseits kommen auch bei operativer Versorgung – zusätzlich zu stärkeren Nebenwirkungen – stets refraktäre und rezidivierende Krankheitsverläufe vor, weshalb in wissenschaftlichen Aufsätzen immer wieder das Potential der Prävention hervorgehoben wird (Holzinger et al. 2013).

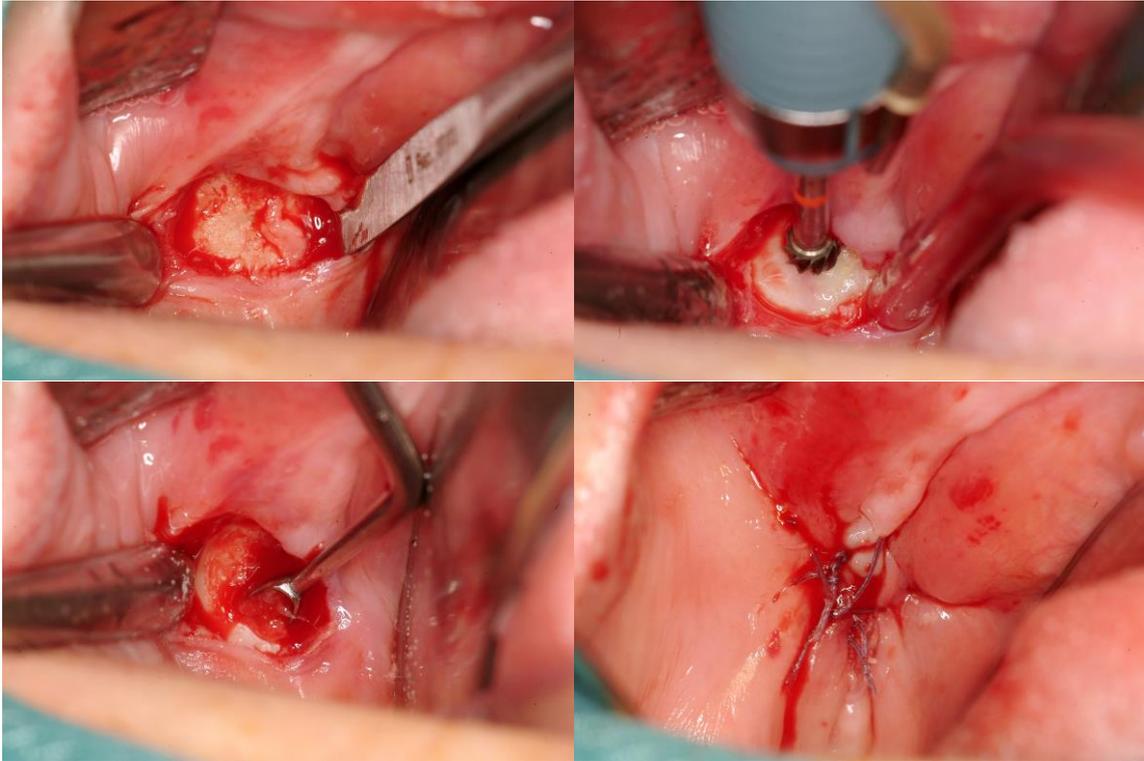


Abbildung 9: Chirurgisches BRONJ-Management: Dekortikation mit plastischer Deckung. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar

Eine adäquate und erfolgversprechende operative Therapie besteht aus der Abtragung des freiliegenden, nekrotischen Knochens durch Dekortikation (s. Abbildung 9) und – gegebenenfalls einer Sequesterectomie, die stadienunabhängig durchgeführt werden soll (Ruggiero et al. 2009). Ziel ist ein vitaler Resektionsrand mit makroskopisch intakter, blutender Knochen- und Markfläche (Carlson und Basile 2009). Marx schlägt eine eher großzügige Resektion vor, da kleine Knochenränder Rezidive begünstigen können (Marx 2009). Nach der Glättung scharfer Knochenkanten wird die Schleimhaut über dem entstandenen Defekt spannungsfrei vernäht. Reicht das vorhandene Weichgewebe nicht aus, kommen plastische Deckungsverfahren zur Anwendung wie der Mukoperiostlappen nach Rehrmann oder eine Mobilisierung des Bichat'schen Wangenfetts (s. Abbildung 10). Ein spei-

cheldichter Wundverschluss kombiniert mit perioperativer Antibiose gilt als günstige Ausgangslage für die einsetzende Wundheilung (Carlson und Basile 2009; Stockmann et al. 2010b; Williamson 2010).

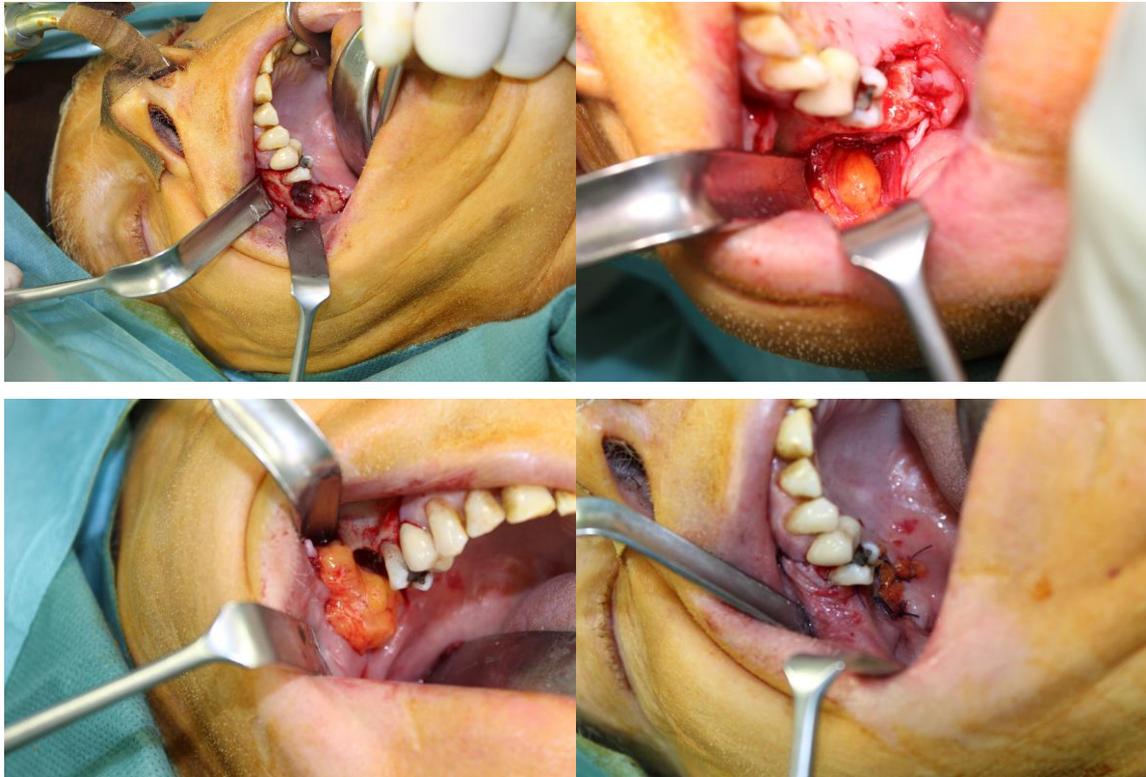


Abbildung 10: BRONJ der Maxilla Regio 36, Defektdeckung mittels Bichat-Wangenfett und anschließendem Mukoperiostlappen nach Rehrmann. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar

Zur leichteren Bestimmung der Resektionsgrenzen bietet sich folgende Methode an: Nach 10-tägiger Doxycyclin-Einnahme wird das Antibiotikum in den vitalen Knochen eingelagert und kann während des Eingriffs mit Hilfe einer medizinischen UV-Lampe, die blaues Licht der Wellenlänge 400-460nm emittiert, sichtbar gemacht werden. Dadurch ist der Operateur in der Lage, gesunden fluoreszierenden Knochen von osteonekrotischen Arealen zu unterscheiden (Pautke et al. 2009).

Infolge mehrfacher Rezidive und repetitiver Dekortikationen können ausgedehnte Nekrosen bzw. Defekte entstehen, die aggressivere Herangehensweisen, wie zum

Beispiel eine Kastenresektion oder Kieferkontinuitätsresektion, erfordern, um das Krankheitsgeschehen unter Kontrolle zu bringen (Carlson und Basile 2009; Mücke et al. 2009). Folgende Faktoren werden für gesteigerte Rezidivraten verantwortlich gemacht: Bakterielle Knocheninfektion im Bereich des nekrotischen Areal, alleinige konservative Therapie (geringere Rate bei operativer Behandlung), geringes Resektionsausmaß der chirurgischen Intervention, Häufigkeit der Debridements/Dekortikationen und umfangreiche radiologische Ausdehnung der Nekrose im OPT (Mücke et al. 2011).

Bei beiden Resektionsformen müssen betroffene Bereiche der Mandibula meistens durch Titanplatten verstärkt werden, um mechanische Stabilität zu gewährleisten und pathologische Frakturen zu vermeiden; ist BRONJ dagegen in der Maxilla lokalisiert, werden postoperative Defekte durch prothetische Gaumenverschlussplatten gedeckt (Marx 2009).

Eine knöchernerne Rekonstruktion birgt Risiken: Viele Patienten befinden sich erkrankungsbedingt in einem schlechten Allgemeinzustand, der besonders bei langandauernden Eingriffen mit einem erheblichen Operations- und Anästhesierisiko vergesellschaftet ist. Darüber hinaus kann das entnommene Knochenmaterial ebenfalls durch Bisphosphonate oder Chemotherapeutika geschädigt sein und in bestimmten Fällen (zum Beispiel multiples Myelom, Knochenmetastasen solider Tumore) sogar maligne Zellen enthalten. Da eine Nekrosektomie mit anschließender Plattenosteosynthese zur Erhaltung von Stabilität und Funktion in der Regel ausreicht, wird der knöchernerne Wiederaufbau deshalb oft bei Platteninsuffizienzen oder besonders schweren Krankheitsverläufen angewandt, die mittels herkömmlicher Maßnahmen nicht kontrollierbar sind (Marx 2009; Mücke et al. 2009). Beispielsweise kann bei großen Haut- und Weichgewebsdefekten als Ultima Ratio die Entnahme eines osteokutanen Fibulatransplantats indiziert sein, das zur Rekonstruktion eine mikrovaskuläre Anastomosierung erfordert (Mücke et al. 2009).

Besonders im Stadium III führen Pathomechanismen wie Antiangiogenese und Infektion bei vielen BRONJ-Fällen zu einem signifikanten Verlust von Mukosa und Haut. Zur Deckung dieser großen Defekte kommen verschiedene Lappentechniken zur Anwendung, die unter Rotations- und Dehnungsprinzipien einen gestielten

Geweбstransfer ermöglichen. Der myokutane Pectoralis-major-Lappen wird wegen seiner günstigen Prognose gerne gewählt. Ebenfalls gängig sind myokutane Trapezius-, Sternocleidomastoideus- und Temporalis-Lappen (Marx 2009). Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer Lappen sowie freie mikrovaskuläre Transplantate, deren Blutversorgung aufgrund der Distanz zwischen Defekt und Entnahmestelle unterbrochen und anschließend durch mikrochirurgische Rekonstruktion wiederhergestellt werden muss. Beispiele hierfür wären der fasziokutane Radialis-Lappen oder das osteokutane Fibulatransplantat (Horch 2007).

Daneben existieren Zusatzfaktoren, die sich unterschiedlich auf die Behandlung von BRONJ auswirken. Beispielsweise wurde festgestellt, dass spontan entstandene BRONJ-Läsionen erheblich besser zu therapieren sind als solche nach Zahnextraktion (Thumbigere-Math et al. 2009). Ist eine chirurgische Versorgung geplant, wird von vielen Autoren eine Bisphosphonatkarenz für einige Wochen vor bis mehrere Wochen bzw. Monate nach dem Eingriff empfohlen, um den medikamentösen Einfluss in dieser vulnerablen Phase so gering wie möglich zu halten (Stockmann et al. 2010b; Mücke et al. 2011; Wutzl et al. 2012). Auch die Grunderkrankung kann die Prognose der chirurgischen Behandlung beeinflussen. Osteoporosepatienten profitierten davon deutlich mehr als Patienten mit malignen Tumoren, da sie sich chirurgischen Folgeeingriffen signifikant seltener unterziehen mussten. Zusätzlich wird unter anderem auch eine schädigende Wirkung durch Kortikosteroide und Chemotherapeutika vermutet, die integraler Bestandteil vieler Therapieschemata sind (Holzinger et al. 2013; Wutzl et al. 2012).

Konservative Verfahren sind zwar einfach durchzuführen und besitzen wenige Nebenwirkungen, allerdings wurden darunter auch viele refraktäre Fälle mit Zunahme bzw. Verschlechterung von Osteonekrose und Infektion beobachtet (Williamson 2010). In diesen Fällen ist eine adäquate chirurgische Therapie erforderlich, deren Erfolgsrate in mehreren Studien zwischen 50% und 89% liegt (Abu-Id et al. 2008; Boonyapakorn et al. 2008; Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b; Wutzl et al. 2012).

Vergleicht man Studienresultate hinsichtlich der Darreichungsform, ergibt sich das gewohnte Bild: BRONJ infolge oraler Bisphosphonate ist seltener, weniger symptomatisch und spricht auch insgesamt prognostisch günstiger auf Behandlungsmaßnahmen an, verglichen mit Kiefernekrosen durch IV-Bisphosphonate (Carlson und Basile 2009; Marx et al. 2007).

1.1.12 Differentialdiagnostik

Zu den wesentlichen Differentialdiagnosen zählen Knochenmetastasen, Osteoradionekrose (ORN) und Osteomyelitis.

Klagen Patienten unter einer laufenden Bisphosphonattherapie über neue Symptome wie Schmerzen, Schwellung, Ulzerationen der Gingiva, Taubheits- oder Kribbelgefühl der Unterlippe (Vincent-Symptom), ist zunächst unklar, ob es sich um BRONJ, ORN oder eine ossäre Metastase des bekannten Primärtumors handelt. Sogar das wohl charakteristischste Symptom – freiliegender Knochen – kann sich im Rahmen aller genannten Krankheitsbilder entwickeln (Otto et al. 2010b).

Metastasen im Mundbereich gehen nur zu etwa einem Prozent von einem malignen Primärtumor aus, der seinen Ursprung alio loco hat (van der Waal, R.I.F et al. 2003). Geschlechtsspezifisch dominiert bei Frauen das Mammakarzinom (37%) als Primarius, gefolgt von Tumoren der weiblichen Genitalorgane (9,5%) und der Niere (8,5%). Männer hingegen weisen in den meisten Fällen ein Bronchialkarzinom (26%) auf, Nieren- (11%), Leber- (8,6%), Prostata- (7,5%) und Hauttumore (7,5%) sind weniger häufig (Hirshberg et al. 2008). Knochenmetastasen im Kiefer treten insgesamt also selten auf und liegen zu 82% überwiegend in der Mandibula. 86% der Läsionen werden dem osteolytischen Typ zugerechnet (Hirshberg et al. 2008), der radiologisch an feinfleckigen Aufhellungszonen, teilweise mit Kortikalisdurchbruch und Weichteilinfiltration, erkennbar ist (Bianchi und Riede 2004).

Auch die Differentialdiagnose "chronische Osteomyelitis" des Kiefers ist eng mit BRONJ verwandt, da sie begleitend vorliegen kann und eine klinisch ähnliche Symptomatik aufweist. Es kommt oftmals zur bereits beschriebenen Bildung von Sequestern (s. 1.1.6).

Während eine Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich als obligates Kriterium der ORN gilt, muss zum differentialdiagnostischen Ausschluss einer Knochenmetastase eine Biopsie erfolgen. Weist der histologische Befund keine malignen Zellen auf, kann in Anbetracht von Anamnese, Symptomatik, Bildgebung und mikroskopischen Gewebsveränderungen (s. 1.1.6) die Diagnose BRONJ gestellt werden.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung einer bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose des Kiefers.

Zu diesem Zweck sollen deskriptive Verteilungsmuster veranschaulicht und unabhängige Variablen hinsichtlich ihrer prädiktiven Fähigkeiten statistisch untersucht werden. Abschließend werden die Ergebnisse im Kontext gängiger Fachliteratur umfassend ausgewertet und kritisch analysiert.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, die Krankenakten von 212 Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Kieferknochennekrose statistisch ausgewertet. Die teils ambulante, teils stationäre Behandlung erfolgte im Zeitraum von 2005 bis 2014.

Allen Fällen gemein ist eine teils orale, teils intravenöse Bisphosphonattherapie, das Vorliegen einer Osteonekrose des Kiefers und eine schwere Grunderkrankung. Dazu gehören vor allem solide Tumore mit der Tendenz zur ossären Metastasierung, das multiple Myelom und Knochenstoffwechselerkrankungen wie Osteoporose und Osteodystrophia deformans.

2.2 Methodik

Bei der Auswertung wurden einige präoperative Laborparameter erfasst. Deren Normwerte sind definiert gemäß dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, und betragen für Leukozyten 4000-9000/ μ l bzw. für das C-reaktive Protein (CRP) $<0,5$ mg/dl. Zusätzlich erfolgte die Auswertung histopathologischer Befunde des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, die im Speziellen auf das Vorliegen einer Osteonekrose und/oder Osteomyelitis untersucht wurden.

Ein weiterer methodischer Schritt war die planimetrische Vermessung der Orthopantomogramme, welche die Nekrosesituation im Kiefer des Patienten vor und nach der operativen Behandlung darstellten. Dabei wurden radiotransluzente Areale in Mandibula und Maxilla planimetrisch vermessen, um unter Berücksichtigung des Vergrößerungsfaktors das Ausmaß osteolytischen Knochens in cm^2 zu ermitteln.

Zusätzlich gehörte es zum methodischen Vorgehen dieser Arbeit, die durchgeführten Operationen hinsichtlich Art und Anzahl aufzuschlüsseln und die postoperativen Ergebnisse anhand von Rezidiven, Zweitoperationen und dem Auftreten verschiedener Wundheilungsstörungen zu bewerten.

2.3 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist als retrospektive Auswertung bereits vorhandenen Materials konzipiert, umfasst aber auch prospektiv erhobene Patientendaten, wie zum Beispiel Nachsorge- und Kontrolltermine in 6- bis 12-wöchigen Intervallen nach Abschluss der Wundheilung.

2.4 Statistische Methoden

Zur statistischen Analyse diente das Programm SPSS (SPSS 17.01, Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, USA), mit Hilfe von Excel (Excel 2013, 15.0) wurden klinische Patientendaten aufgelistet und Diagramme erstellt. Häufigkeiten einzelner Parameter wurden absolut oder in Prozent, die deskriptive Statistik quantitativer Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Mittels multipler logistischer Regressionsanalyse wurden unabhängige Variablen bestimmt, die mit der abhängigen Variablen, einem BRONJ-Rezidiv, assoziiert sind. Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Kovariablen untersucht: Alter, Grunderkrankung, Art des Bisphosphonats, Therapiedauer in Monaten, Denosumab, Actinomyces, Zahnextraktion, Implantat, Chemotherapie, Nikotinkonsum, Lokalisation und Ausmaß der Osteonekrose in cm², Histologie, Art der Infektion, Sequester, Anzahl der Dekortikationen, OP-Prozedur (Dekortikation, Kieferteilresektion, Kontinuitätsresektion), Defektdeckung (primär plastisch, Bichat, gestielter Lappen, mikrochirurgisches Transplantat), Stabilisierung, Entzündungsparameter (Leukozyten erhöht und erniedrigt, CRP erhöht), Antibiose (Aminopenicillin plus β -Lactamase-Hemmer, Clindamycin, Penicillin, Cefuroxim, Ciprofloxacin) und Wundheilungsstörungen (Dehiszenz, Fistel, Abszess, Mund-Antrum-Verbindung).

Das Konfidenzintervall wurde mit 95% angegeben und das Signifikanzniveau auf $p=0,05$ festgelegt. Dabei galten p-Werte $<0,05$ als statistisch signifikant, p-Werte $<0,01$ als statistisch hochsignifikant und p-Werte $>0,05$ als statistisch nicht signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptiv

3.1.1 Demographische Daten

In der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, wurden die Akten von 212 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 2005-2014 an einer bisphosphonat-assoziierten Knochennekrose des Kiefers erkrankt sind.

Der Altersdurchschnitt dieses Kollektivs beträgt 74 Jahre, wobei sich das Alter des jüngsten Patienten auf 34 Jahre und das des ältesten Patienten auf 98 Jahre beläuft.

Unter den Probanden befinden sich 110 Frauen (51,9%) und 102 Männer (48,1%). Der geringfügig höhere Anteil des weiblichen Geschlechts ist in diesem Fall unauffällig, da Geschlechterverteilung und Lebenserwartung in der Bundesrepublik Deutschland diese Richtung vorgeben (Abbildung 11) (Statistisches Bundesamt).

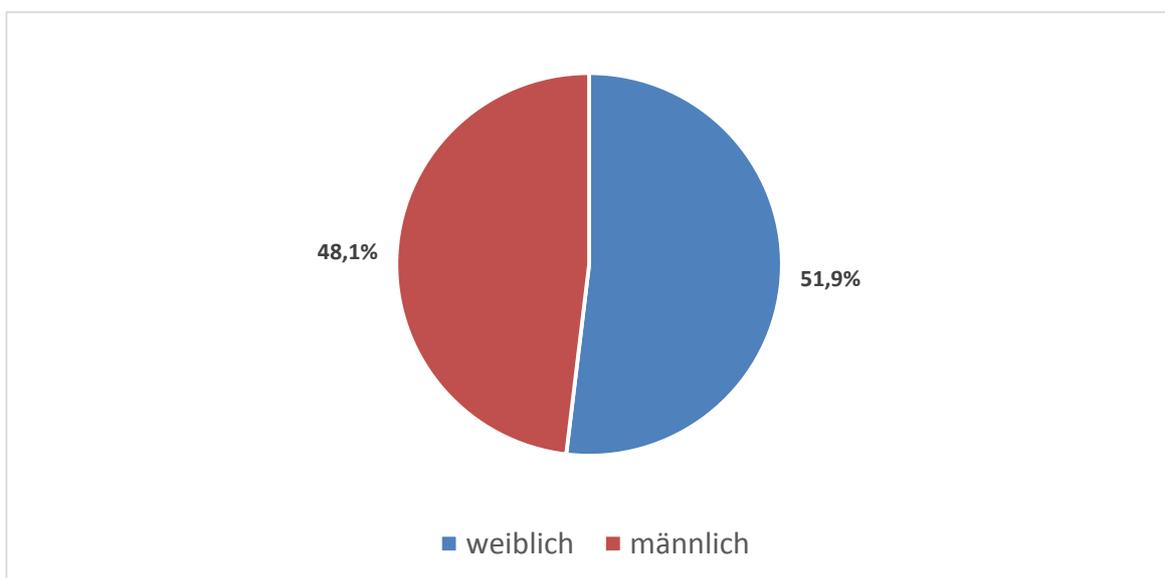


Abbildung 11: geschlechtsspezifische Verteilung prozentual

3.1.2 Grunderkrankung und Bisphosphonate

Die häufigsten Grunderkrankungen im vorhandenen Kollektiv (n=212; prozentuale Angaben beziehen sich immer auf diese Grundgesamtheit) waren das Mammakarzinom mit 64 (30,2%), das Multiple Myelom mit 51 (24,1%), das Prostatakarzinom mit 44 (20,8%) und die Osteoporose mit 31 Fällen (14,6%). Ein Nierenzellkarzinom trat in 11 Fällen (5,2%), CUP (*engl. cancer of unknown primary*) in 4 Fällen (1,9%), ein Bronchialkarzinom in 3 Fällen (1,4%), ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) in 2 Fällen (0,9%) und ein Colonkarzinom in 1 Fall (0,5%) auf (Abbildung 12, **Abbildung 13**).

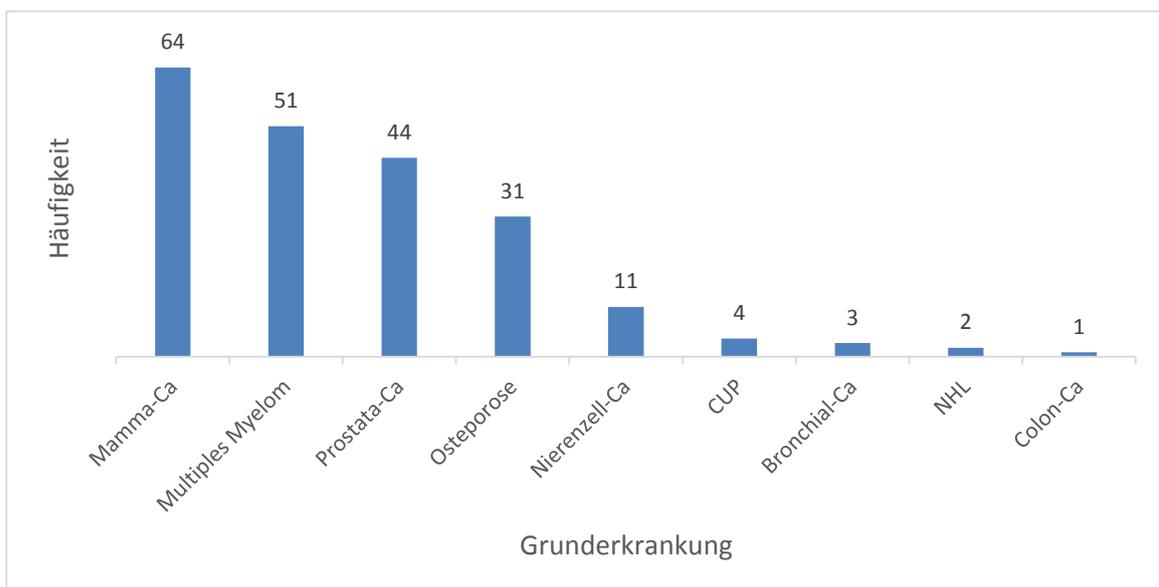


Abbildung 12: Grunderkrankungen absolut

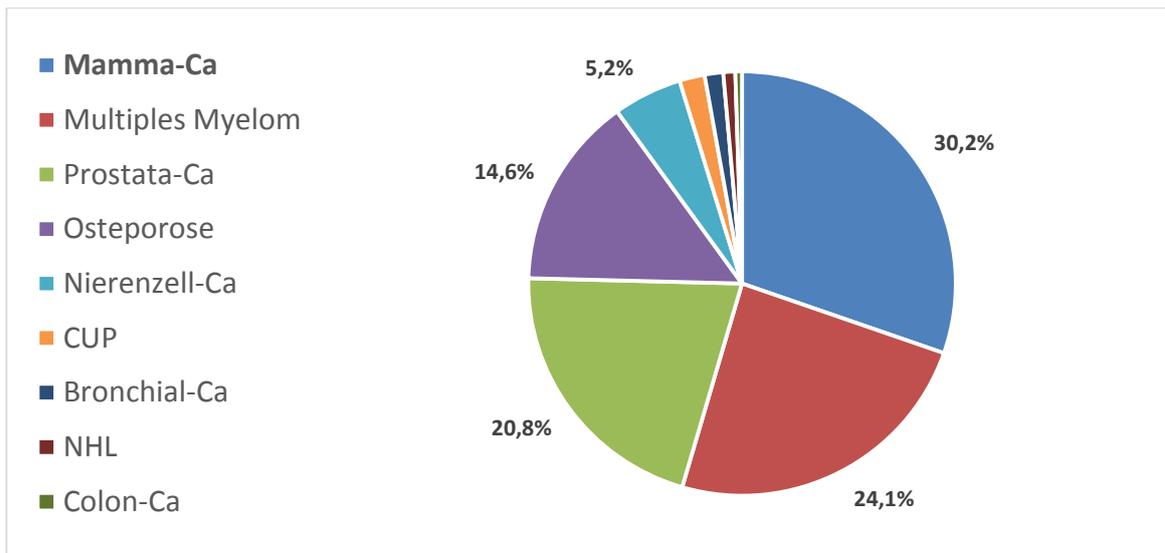


Abbildung 13: Grunderkrankungen prozentual

Die durchschnittliche Dauer der Bisphosphonattherapie betrug $37,2 \pm 14,7$ Monate ($3,1 \pm 1,2$ Jahre). Dabei reichte die Spanne von 1 bis zu 262 (21,8 Jahre) Monat(en) für die kürzeste bzw. längste Verabreichungszeit.

Zoledronat stellte mit 81,6% das bei Weitem am häufigsten eingenommene Bisphosphonat dar, gefolgt von Alendronat mit 8,0%, Ibandronat mit 7,1% und Pamidronat mit 2,8%. Diese Häufigkeitsverteilung ist durch die jeweilige Grunderkrankung bedingt: Während zur Osteoporosetherapie ein orales Bisphosphonat wie Alendronat ausreichen kann, muss zur adäquaten Behandlung von Knochenmetastasen ein hochpotentes IV-Bisphosphonat, zum Beispiel Zoledronat, verordnet werden (Abbildung 14). Darüber hinaus wurde in 8 Fällen (3,8%) die Einnahme des Wirkstoffs Denosumab verzeichnet, das den Bisphosphonaten in seiner Wirkweise stark ähnelt (s. 1.1.4.5).

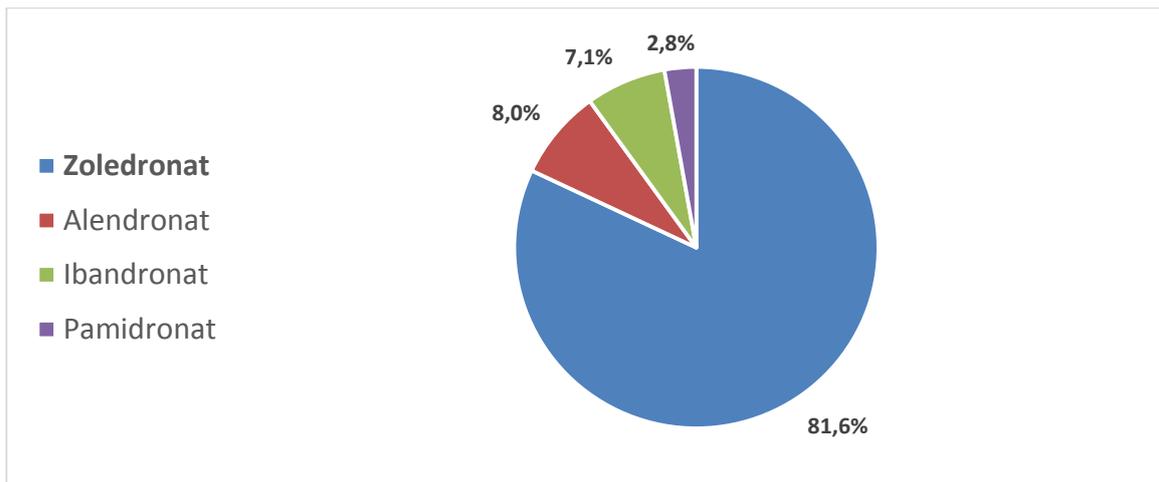


Abbildung 14: Bisphosphonate Verteilung prozentual

3.1.3 Risikofaktoren

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Auftreten verschiedener möglicher Risikofaktoren zur Entwicklung von BRONJ untersucht. Dazu zählen insbesondere das Vorhandensein eines dentogenen Fokus', Nikotinkonsum, Chemotherapie und der Nachweis von Actinomyces.

Unter dem Begriff dentogener Fokus wurden verschiedene zahnbezogene Erkrankungen und zahnärztlich-chirurgische Vorgänge, wie zum Beispiel chronisch apikale Parodontitis, Periimplantitis, Implantateingriffe, Osteotomie und Zahnextraktionen subsumiert. Ein solcher Fokus lag in insgesamt 57 Fällen (26,9%) vor, wobei Zahnextraktionen mit 41 Ereignissen (19,3%) die Mehrheit bilden. Zuvor durchgeführte Eingriffe, die das Setzen oder Entfernen von Implantaten beinhalteten, wurden in 8 Fällen (3,8%) registriert. 38 (25,5%) Patienten gaben regelmäßigen Nikotinkonsum an, demgegenüber standen 111 (74,5%) Nichtraucher. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen eine Behandlung mit Chemotherapeutika und die Besiedelung der BRONJ-Läsionen durch das Bakterium Actinomyces. Eine Chemotherapie lag in 72 Fällen (34,0%) vor, Actinomyces konnte insgesamt 25-mal (11,8%) nachgewiesen werden (Abbildung 16).

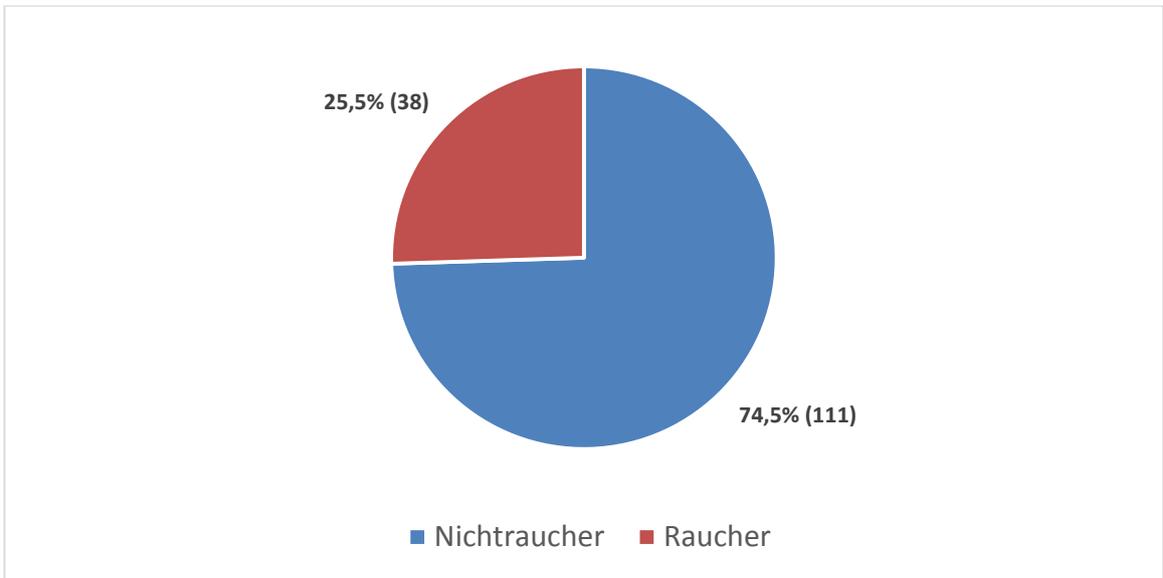


Abbildung 15: Nikotinkonsum prozentual / absolut

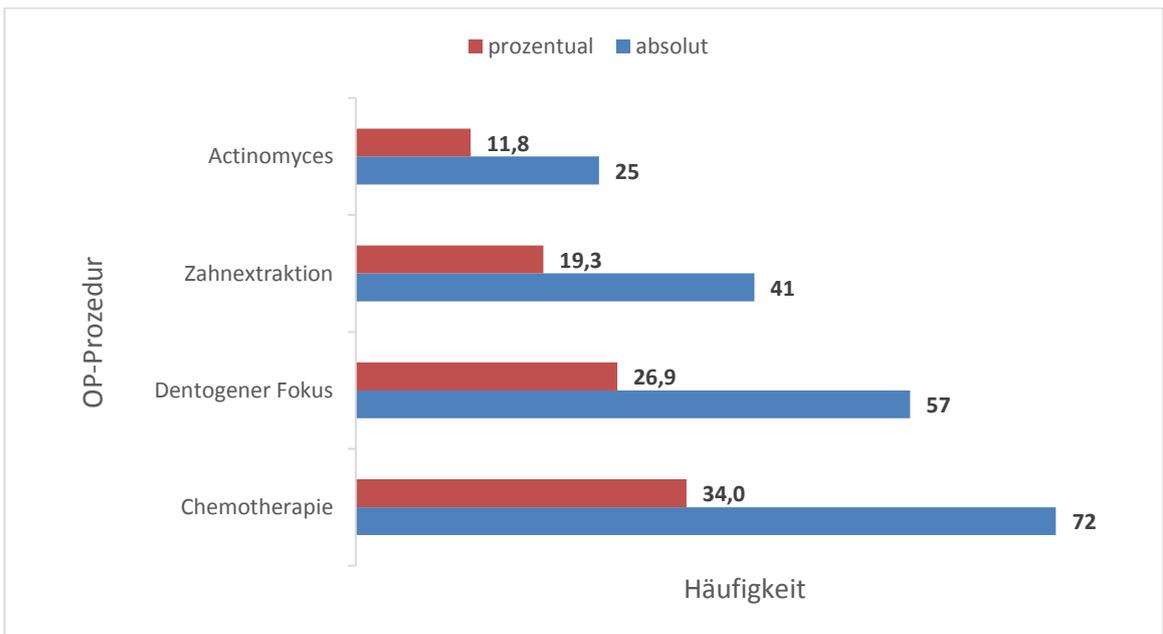


Abbildung 16: Risikofaktoren BRONJ absolut / prozentual

3.1.4 Osteonekrose

Weitere deskriptive Ergebnisse, welche die Kiefernekrose näher charakterisieren sollen, wurden in den Kategorien Körperseite (rechts, links, beidseits), Lokalisation (Oberkiefer, Unterkiefer), Art der Infektion (eitrig, nicht-eitrig), Histologie (Osteonekrose, Osteomyelitis) und Sequestrierung erfasst.

Dabei ergibt sich folgendes Bild: BRONJ trat in 74 Fällen (34,9%) rechts, in 77 Fällen (36,3%) links und in 61 Fällen (28,8%) beidseits auf (Abbildung 17). Die Osteonekrose war mit 145-mal (68,4%) am häufigsten im Unterkiefer lokalisiert, gefolgt von 43 Manifestationen (20,3%) im Oberkiefer. Eine Ausbreitung auf sowohl Mandibula als auch Maxilla wurde in 24 Fällen (11,3%) beobachtet (Abbildung 18). Das Ausmaß der Osteonekrose variierte bisweilen stark: Während die Größe der Osteolyse nach Abzug des Vergrößerungsfaktors 1,3 durchschnittlich $1,9\text{cm}^2 \pm 1,9\text{cm}^2$ betrug, lagen die Messwerte für die kleinste und größte Osteolyse bei $0,2\text{cm}^2$ bzw. $10,0\text{cm}^2$, was wiederum einer Spanne von $9,8\text{cm}^2$ entspricht.

Die Art der Infektion wurde in 140 Fällen (66,0%) überwiegend als nicht-eitrig und lediglich bei 64 Patienten (30,2%) als eitrig e Entzündung klassifiziert (Abbildung 19). Histopathologisch wurden 99 Fälle (46,7%) einer Osteomyelitis des Kiefers auf Basis einer Osteonekrose registriert, während in 113 Fällen (53,3%) eine solitäre Osteonekrose erfasst wurde. Die Bildung eines Knochensequesters im Bereich der Nekrose trat insgesamt 45-mal (21,2%) auf.

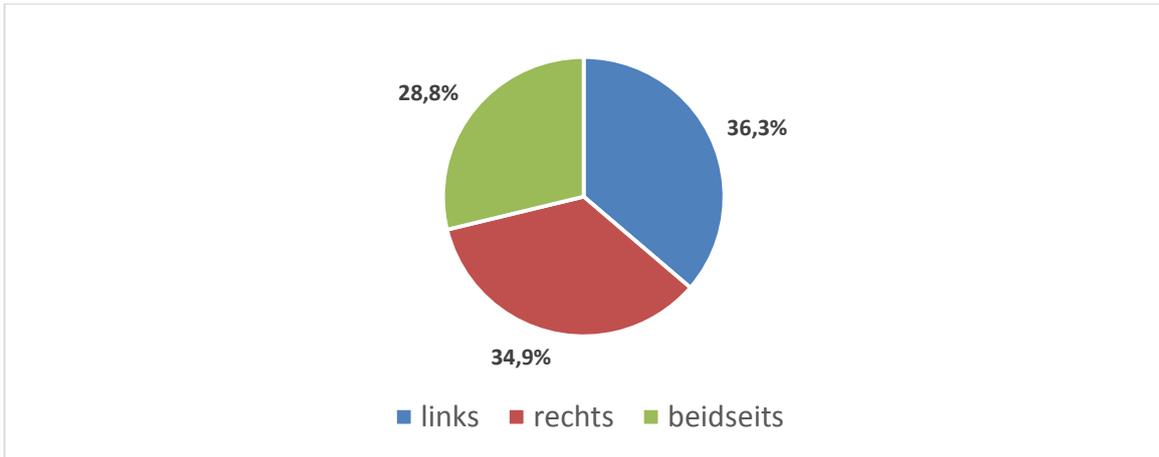


Abbildung 17: Körperseite prozentual

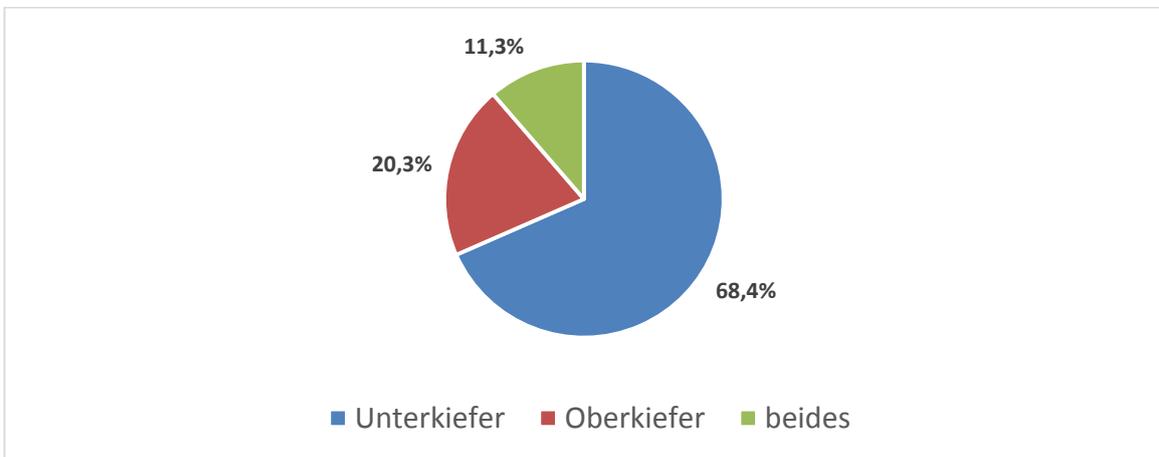


Abbildung 18: Lokalisation prozentual

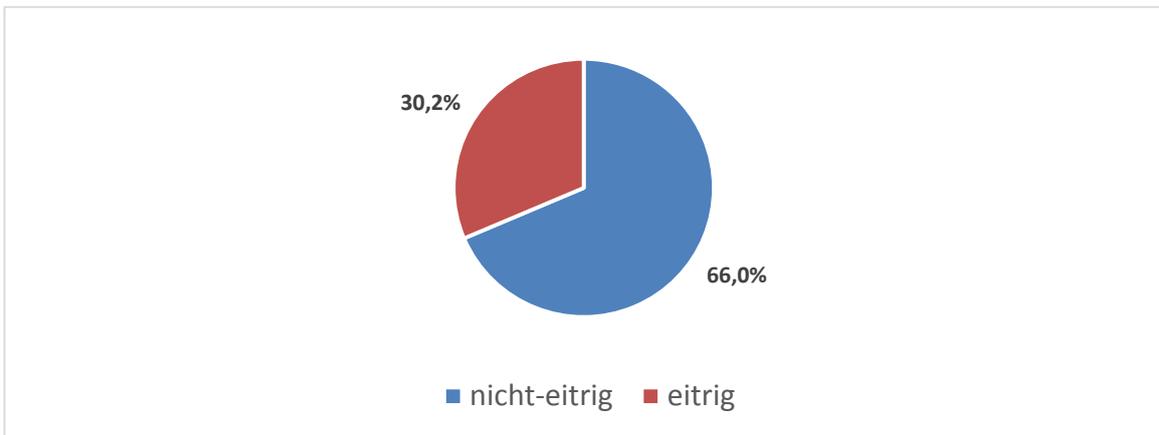


Abbildung 19: Infektionsart prozentual

3.1.5 Therapie und Outcome

3.1.5.1 Antibiose

Bei nahezu allen Patienten kam eine antibiotische Therapie zum Einsatz, deren Verteilung sich wie folgt verhält: Überwiegend wurde ein Aminopenicillin in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmer (d.h. Ampicillin plus Sulbactam i.v. bzw. Amoxicillin plus Clavulansäure p.o.) (42,5%) verordnet. An zweiter Stelle folgte Clindamycin (34,4%), seltener hingegen war die Verschreibung von Penicillin (18,4%), und nur vereinzelt von Cefuroxim (0,9%) oder Ciprofloxacin (0,9%) zu verzeichnen (Abbildung 20).

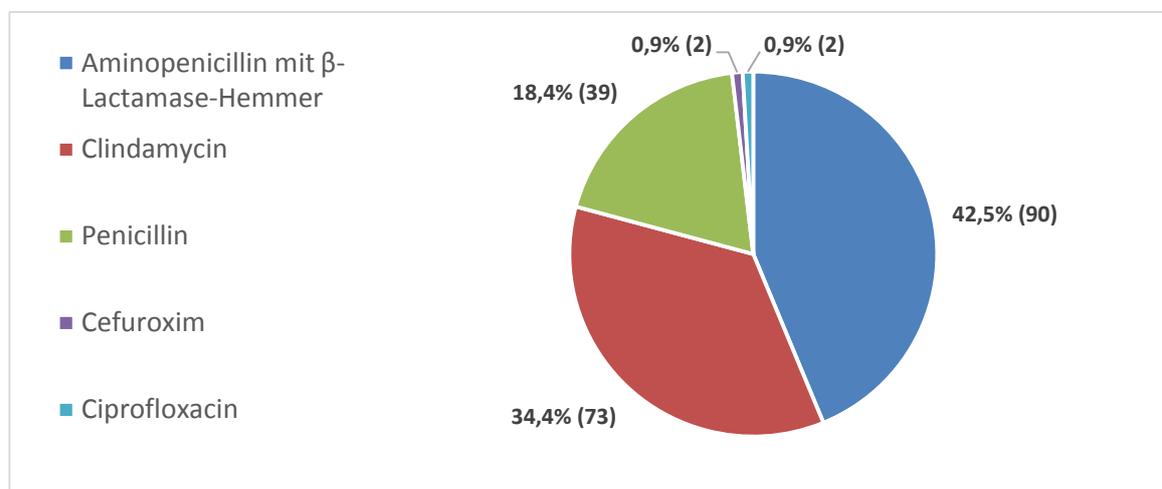


Abbildung 20: Antibiose Verteilung prozentual und absolut

3.1.5.2 Chirurgische Therapie

Innerhalb der chirurgischen Therapieverfahren dominierte die Dekortikation (83,5%) mit anschließender primär plastischer Deckung (78,3%).

Kieferteil- (4,2%) und Kontinuitätsresektionen (7,5%) zur Behandlung fortgeschrittener Osteonekrosen waren dagegen weit weniger häufig. Auch bei der Defektdeckung kamen aufwendige Techniken wie die Mobilisierung des Bichat-Wangenfetts (9,4%), gestielte Lappen (1,9%) oder mikrochirurgische Transplantate (9,0%) deutlich seltener zum Einsatz (Abbildung 21, Abbildung 22). In 13 Fällen (6,1%) wurden

Rekonstruktionsplatten implementiert, um Kiefer und/oder Transplantate zu stabilisieren sowie pathologischen Frakturen vorzubeugen.

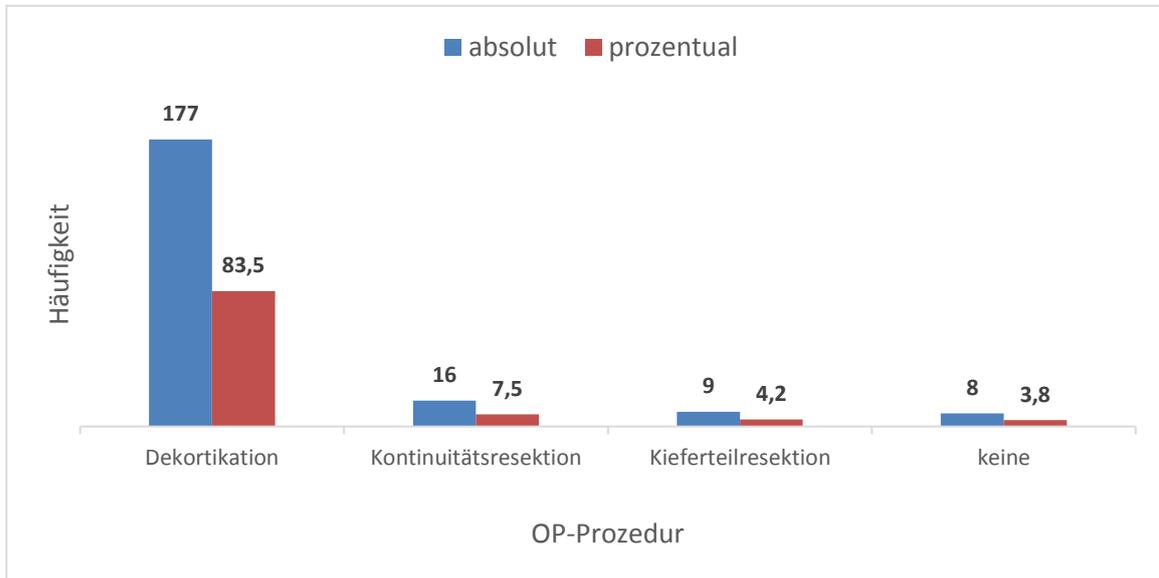


Abbildung 21: OP-Prozedur absolut / prozentual

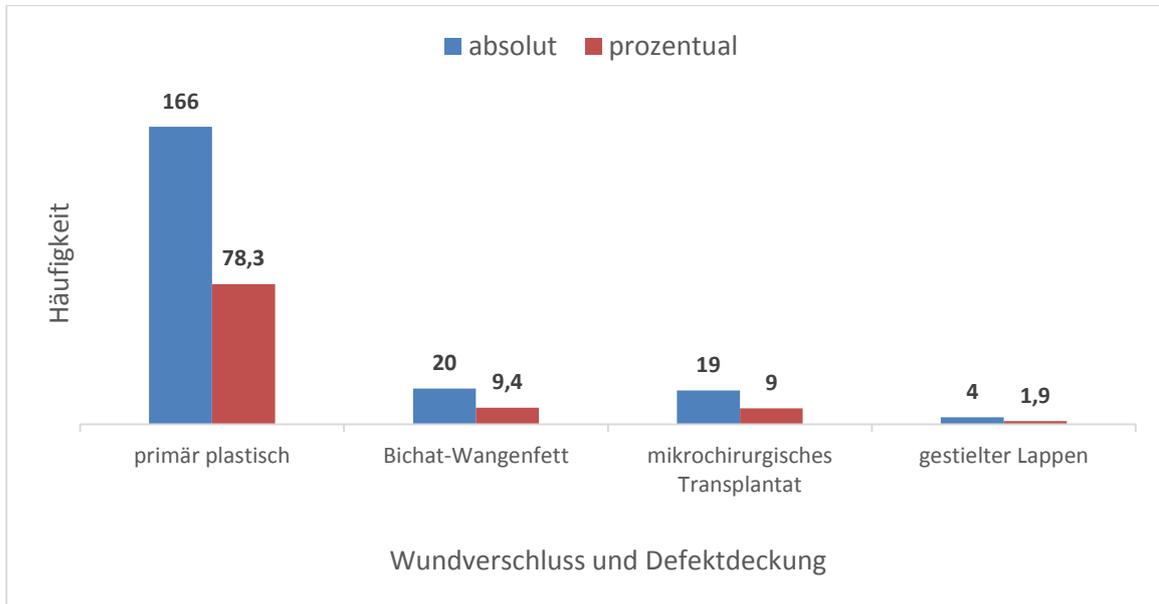


Abbildung 22: Wundverschluss und Defektdeckung absolut / prozentual

3.1.5.3 Rezidive

Ein zentraler Aspekt dieser Arbeit betrifft die Entwicklung von Rezidiven. Insgesamt wurde im vorhandenen Kollektiv eine Rezidivrate von 36,3% beobachtet (Abbildung 23: Rezidivrate prozentual).

Zu einem einmaligen Wiederauftreten von BRONJ kam es in 60 Fällen (28,3%), zu einem zweimaligen in 10 Fällen (4,7%), zu einem dreimaligen in 3 Fällen (1,4%) und zu einem viermaligen in 4 Fällen (1,9%) (Abbildung 24). 63,7% der Patienten entwickelten kein Rezidiv.

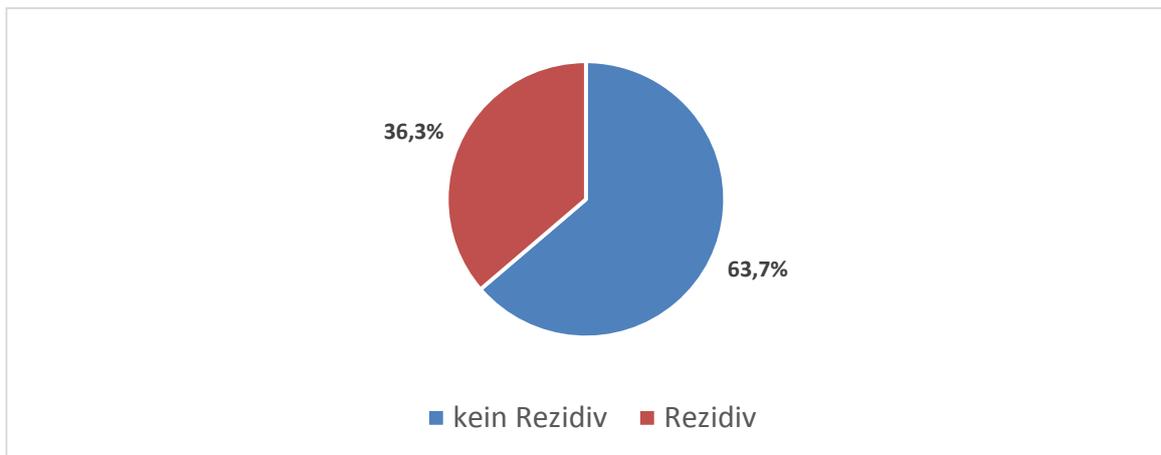


Abbildung 23: Rezidivrate prozentual

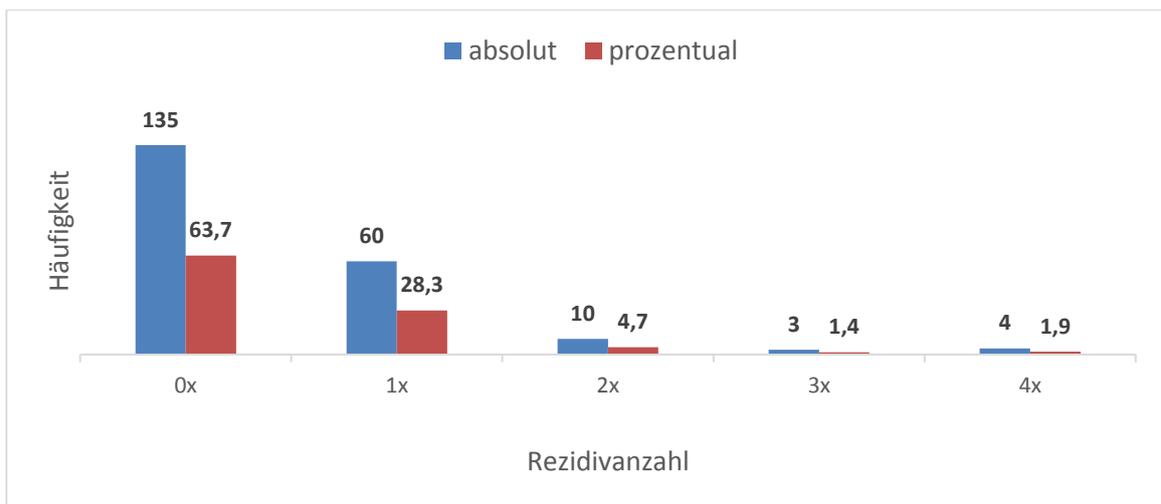


Abbildung 24: Anzahl Rezidive absolut / prozentual

3.1.5.4 Entzündungsparameter

Diagnostische Kriterien, die auf eine Rezidivgefahr hinweisen, sind Entzündungsparameter wie Leukozyten und das C-reaktive Protein (CRP). Die Ermittlung der Häufigkeitsverteilung unterliegt in diesem Punkt gewissen Schwierigkeiten, da bei den teils ambulant erfolgten Eingriffen oft kein Labor angefordert wird und die Bestimmung im Zustand akuter Erkrankung vor dem Eingriff erfolgen muss, um verlässliche Ergebnisse zu liefern.

Die Leukozytenzahl betrug durchschnittlich $7060/\mu\text{l} \pm 2716/\mu\text{l}$, wobei dieser Parameter 91-mal im normwertigen (s. 2.2), 28-mal im erhöhten und 13-mal im erniedrigten Bereich lag. Das CRP hingegen befand sich im Durchschnitt bei $2,67\text{mg/dl} \pm 5,10\text{mg/dl}$. Absolut gesehen wurde in 72 Fällen eine Erhöhung festgestellt, während 42 Fälle normwertig waren (Abbildung 25).

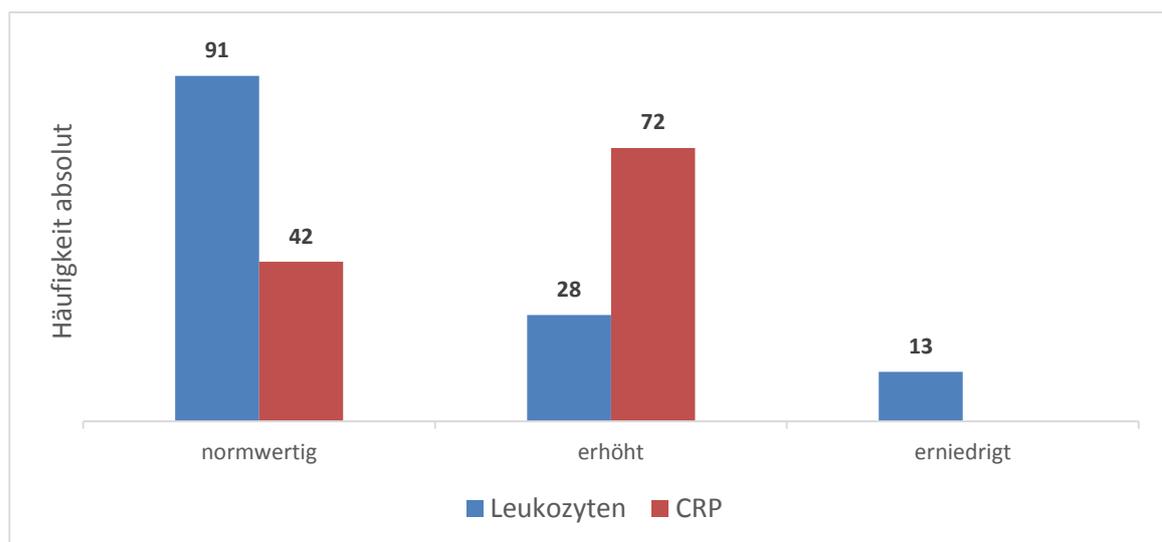


Abbildung 25: Entzündungsparameter Leukozyten und C-reaktives Protein absolut

Betrachtet man genannte Entzündungsparameter in Bezug auf die Entwicklung eines Rezidivs, so verhalten sie sich innerhalb des Patientenkollektivs ähnlich: 62,5% aller Patienten mit erhöhtem CRP-Wert entwickelten kein Rezidiv, ebenso blieben 60,7% trotz Leukozytose rezidivfrei. Dementsprechend lag die tatsächliche

Rezidivquote für CRP auf 37,5% und bei einer Leukozytose bei 39,3% (Abbildung 26).

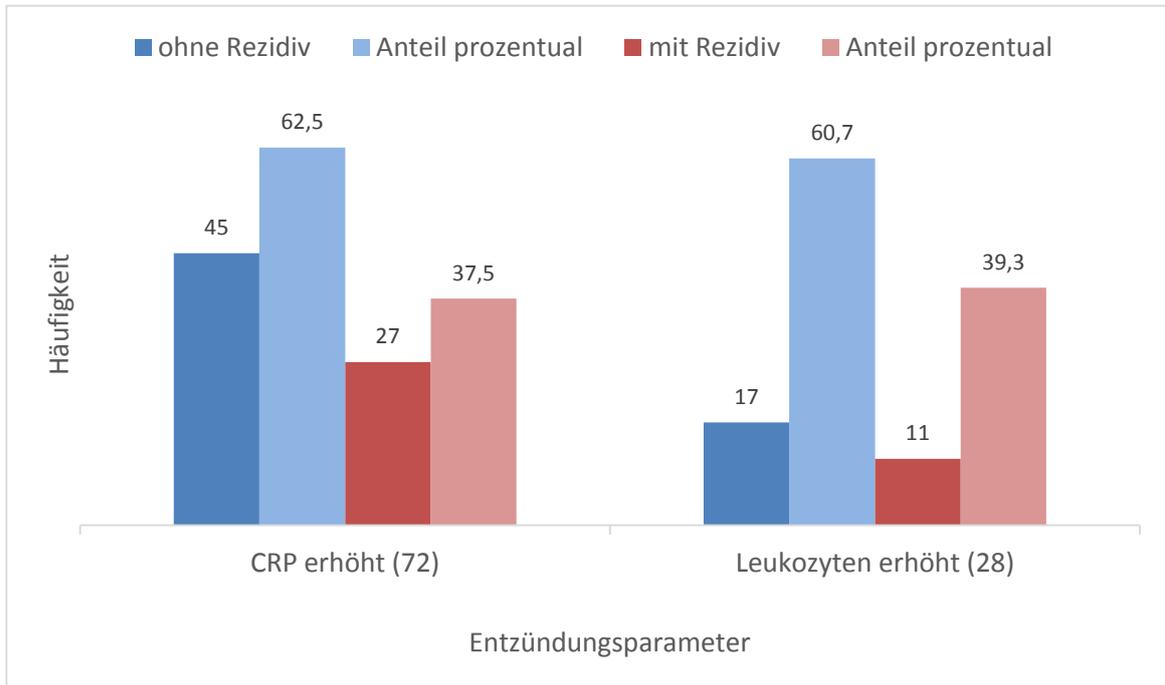


Abbildung 26: Entzündungsparameter bezogen auf die Rezidivbildung

Nicht-normwertige Leukozytenkonzentrationen ergaben im Vergleich, dass zwar 46,2% der Patienten mit Leukopenie, aber nur 39,3% der Patienten mit Leukozytose ein Rezidiv entwickelten (Abbildung 27).

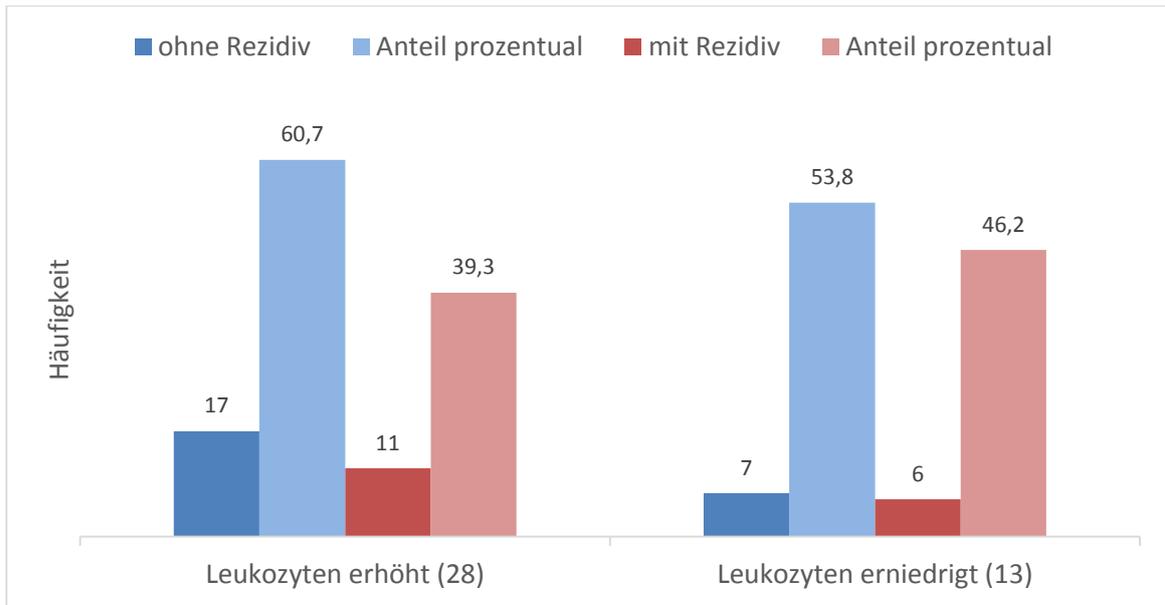


Abbildung 27: Unterschiedliche Leukozytenkonzentrationen bezogen auf die Rezidivbildung

Des Weiteren wurde das Verhalten der Entzündungsparameter in Relation zur Größe der radiologisch nachgewiesenen Osteolysezone analysiert. Gemäß dem errechneten Mittelwert wurden die Osteonekrosen in zwei Gruppen aufgeteilt. In 44 Fällen war die Osteolyse größer als $1,9\text{cm}^2$, in der Mehrheit von 84 Fällen war sie kleiner als $1,9\text{cm}^2$ (Abbildung 28).

Die ausgedehnteren Nekrosen wiesen in 25 Fällen (56,8%) erhöhte Parameter auf, darunter waren in 15 Fällen (34,1%) das CRP und in 10 Fällen (22,7%) die Leukozyten erhöht. Bei den kleineren Osteolysen wurden insgesamt 52 Fälle (61,9%) verzeichnet, in denen die Entzündungsparameter über der Norm lagen. 39 (46,4%) entfielen auf das CRP und 13 (15,5%) auf die Leukozyten.

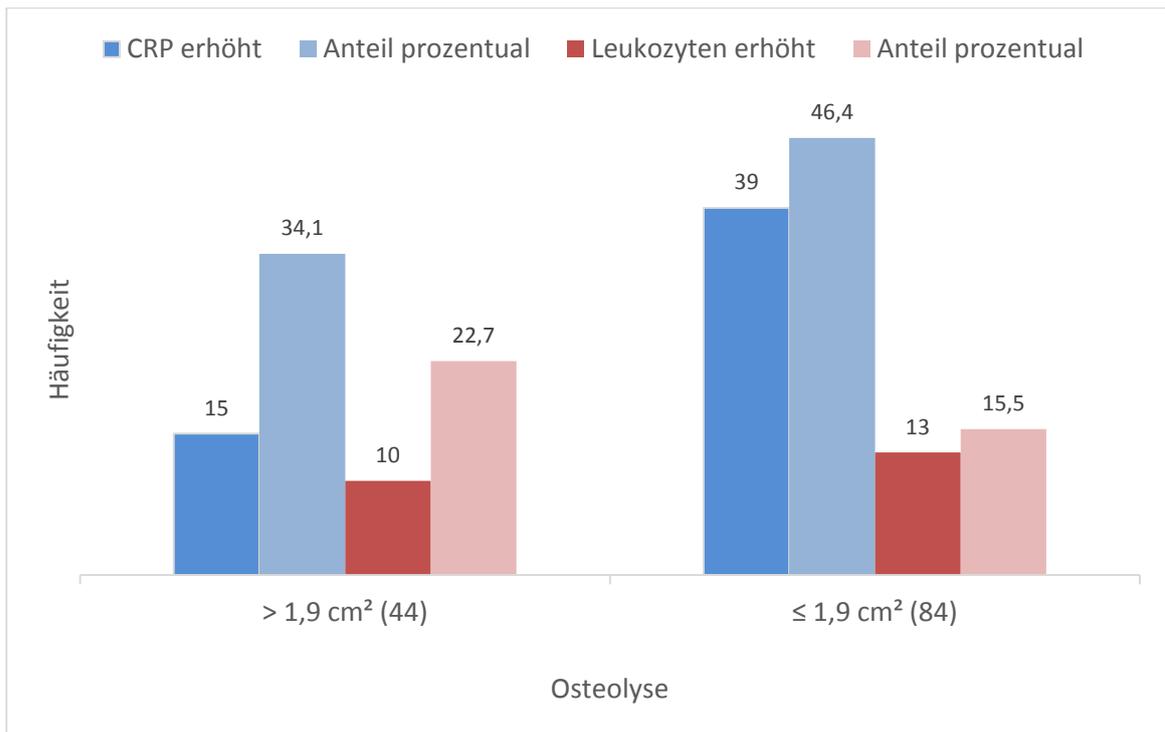


Abbildung 28: Größe der radiologisch dargestellten Osteolysezone bezogen auf erhöhte Entzündungsparameter

3.1.5.5 Wundheilungsstörungen

Im vorhandenen Kollektiv wurden insgesamt 116 Fälle von postoperativen Wundheilungsstörungen beobachtet. Bei 32,1% der Patienten wurden Dehiszenzen, bei 12,3% Fisteln, bei 4,7% Abszesse, bei 4,2% Mund-Antrum-Verbindungen (MAV) und bei 1,4% Nachblutungen verzeichnet (Abbildung 29). Als weitere Komplikation wurde das Auftreten pathologischer Frakturen gewertet, die mittels Rekonstruktionsplatten stabilisiert wurden. Pathologische Frakturen traten sowohl prä- als auch postoperativ insgesamt 14-mal (6,6%) auf.

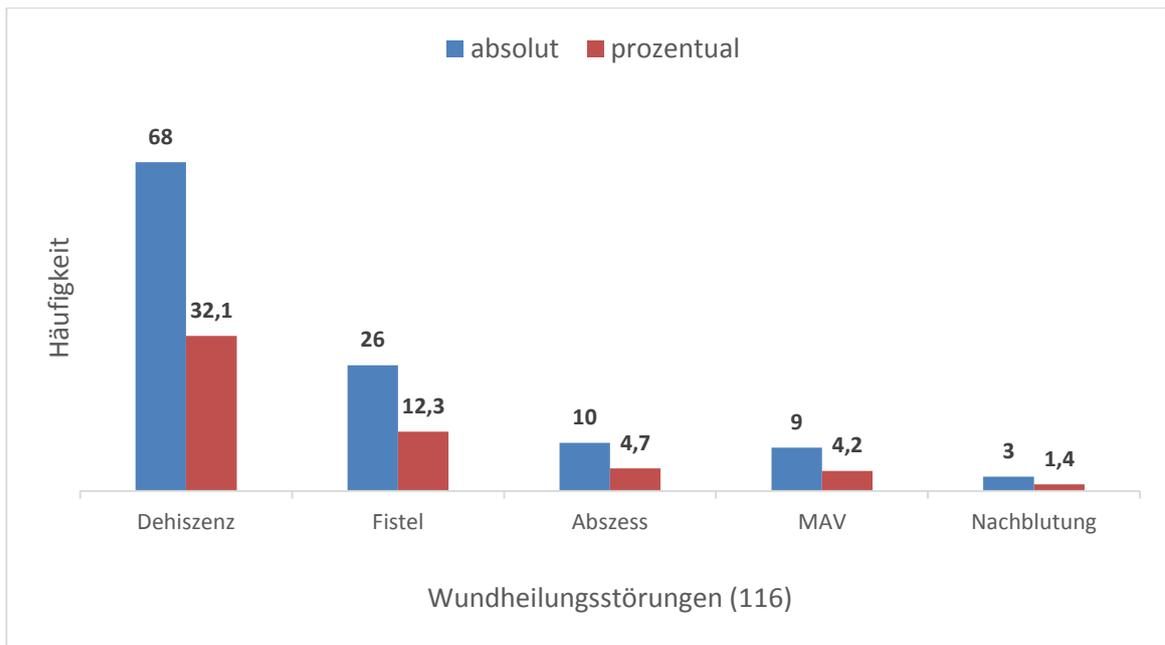


Abbildung 29: Wundheilungsstörungen absolut / prozentual

3.2 Univariat

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse präsentiert. Dabei wurden verschiedene Messgrößen hinsichtlich ihres Einflusses auf die abhängige Variable, das Entstehen eines BRONJ-Rezidivs, untersucht. Dieses wurde als erneute Exposition freiliegenden Knochens in einer bereits operierten Region definiert. Zur besseren Orientierung wurden die Faktoren schematisch kategorisiert und dem deskriptiven Abschnitt analog angeordnet.

3.2.1 Demographische Daten

Ein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf die Entwicklung eines Rezidivs ist nicht nachweisbar (Tabelle 3). Auf eine entsprechende statistische Untersuchung der Messgröße Geschlecht (m/w) wurde aus Kausalitätsgründen verzichtet.

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,00	1,00 bis 1,00	0,216

Tabelle 3: Demographische Daten: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).

3.2.2 Grunderkrankung und Bisphosphonate

Die Analyse der Faktoren Grunderkrankung (zum Beispiel Mamma-Ca, Multiples Myelom etc.), Art des Bisphosphonats (zum Beispiel Zoledronat, Alendronat etc.), Einnahme von Denosumab und Dauer der Bisphosphonattherapie gemessen in Monaten ließ keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zur Rezidivbildung erkennen (Tabelle 4).

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Grunderkrankung	1,05	0,90 bis 1,23	0,534
Bisphosphonat	1,05	0,58 bis 1,90	0,881
Denosumab	1,80	0,44 bis 7,39	0,418
BP-Therapiedauer in Monaten	0,99	0,98 bis 1,01	0,201

Tabelle 4: Grunderkrankung und Bisphosphonate: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).

3.2.3 Risikofaktoren

Unter möglichen Risikofaktoren für BRONJ findet in der Literatur die Zahnextraktion kurz vor oder während laufender Bisphosphonattherapie wiederholt Erwähnung. Die logistische Regressionsanalyse ergab für dieses Item eine Signifikanz von $p=0,055$ und liegt damit knapp oberhalb des Signifikanzniveaus $p < 0,05$. Aufgrund des Stichprobenumfangs (41) ist ein statistischer Zusammenhang aber nicht sicher auszuschließen, zumal bei vielen Probanden die Frage nach einer zuvor erfolgten Extraktion nicht hinreichend eruiert werden konnte. Die übrigen analysierten Parameter wie Actinomyces, Implantat, Chemotherapie und Nikotinkonsum scheinen nicht mit dem Auftreten eines Rezidivs zu korrelieren (Tabelle 5).

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Actinomyces	1,22	0,51 bis 2,93	0,653
Zahnextraktion	0,32	0,10 bis 1,02	0,055
Implantat	0,00	0,00 bis 0,00	0,999
Chemotherapie	1,51	0,83 bis 2,76	0,178
Nikotinkonsum	1,29	0,61 bis 2,74	0,505

Tabelle 5: Risikofaktoren: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).

3.2.4 Osteonekrose

Untersucht man die Beziehung zwischen Rezidivbildung und diversen Faktoren, die zur näheren Charakterisierung der Osteonekrose beitragen, lässt sich keine statistische Signifikanz nachweisen. Weder Lokalisationsort (Ober- und/oder Unterkiefer), noch Ausmaß der Osteolyse in cm^2 , histologische Entität (Osteonekrose und/oder Osteomyelitis), Art der Infektion (eitrig versus nicht-eitrig) oder Vorhandensein eines Knochensequesters scheinen sich auf ein erneutes Auftreten von BRONJ auszuwirken (Tabelle 6).

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Lokalisation	1,59	0,95 bis 2,67	0,078
Osteolyse in cm ²	1,01	0,88 bis 1,16	0,862
Histologie	1,18	0,68 bis 2,07	0,559
Infektion	1,44	0,79 bis 2,64	0,233
Sequester	0,94	0,47 bis 1,86	0,849

Tabelle 6: Osteonekrose: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).

3.2.5 Therapie und Outcome

3.2.5.1 Chirurgische Therapie

Wurde eine bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose des Kiefers chirurgisch saniert, traten bei insgesamt 36,3% der Patienten Rezidive auf (Abbildung 23). Dies wurde umso seltener beobachtet, je ausgedehnter die operative Prozedur war. Infolge einer Kontinuitätsresektion des Kiefers entstanden daher weniger Rezidive als nach einer Dekortikation. Auch die Art der Defektdeckung zeigte eine eindeutige Abhängigkeit: Je weitreichender der Gewebersatz, desto geringer die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Ein mikrochirurgisches Transplantat (zum Beispiel ostekutanes Fibulatransplantat) führte statistisch seltener zu einem Rezidiv als ein primär plastischer Verschluss. Auch die Zahl durchgeführter Dekortikationen zeigte ein statistisch hochsignifikantes Verhalten. Patienten mit zwei oder mehr Dekortikationen entwickelten häufiger Rezidive als Patienten mit nur einem Eingriff dieser Art.

Dahingegen ließ die Stabilisierung des Kiefers mit Hilfe von Rekonstruktionsplatten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang erkennen (Tabelle 7).

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Anzahl Dekortikationen	90,98	30,81 bis 268,68	<0,0001*
Deckung	1,90	1,36 bis 2,66	<0,0001*
OP-Prozedur	2,72	1,59 bis 4,68	<0,0001*
Stabilisierung	1,08	0,34 bis 3,42	0,901

Tabelle 7: Therapie: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).

3.2.5.2 Entzündungsparameter

Die Untersuchung der gängigen Laborparameter für ein Entzündungsgeschehen, C-reaktives Protein und Leukozyten, ergaben hinsichtlich ihrer Signifikanz ein gemischtes Bild. Während erhöhtes CRP und erhöhte Leukozyten nicht mit der Entstehung eines Rezidivs korrelieren, erwies sich die Korrelation mit einer Leukopenie als signifikant. Demnach steigt die Wahrscheinlichkeit für ein BRONJ-Rezidiv bei Leukozytenzahlen unterhalb des Normbereichs von 4000-9000/ μ l (Tabelle 8).

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Leukozyten erhöht	0,63	0,31 bis 1,28	0,201
Leukozyten erniedrigt	5,32	2,37 bis 11,95	<0,0001*
CRP erhöht	1,05	0,58 bis 1,90	0,881

Tabelle 8: Entzündungsparameter: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).

3.2.5.3 Antibiose

Im Rahmen der antiinfektiösen Therapie wurden verschiedene Wirkstoffe verabreicht, wobei die Kombination aus Aminopenicillin mit β -Lactamase-Hemmer am häufigsten zum Einsatz kam (Abbildung 20). Die Wahl des Antibiotikums scheint die Entstehung eines Rezidivs jedoch nicht zu beeinflussen: Keiner der Wirkstoffe zeigte eine statistisch signifikante Korrelation (Tabelle 9).

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Aminopenicillin + β -Lactamase-Hemmer	1,21	0,21 bis 6,99	0,828
Clindamycin	1,17	0,20 bis 6,84	0,858
Penicillin	0,89	0,14 bis 5,53	0,900
Cefuroxim	0,00	0,00 bis 0,00	0,999
Ciprofloxacin	0,00	0,00 bis 0,00	0,999

Tabelle 9: Antibiose: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).

3.2.5.4 Wundheilungsstörungen

Postoperative Wundheilungsstörungen stellen eines der Hauptprobleme in der Behandlung von BRONJ dar, da sie den chirurgischen Therapieaufwand und die Beschwerden der Patienten erhöhen.

Zusätzlich ergab die statistische Analyse, dass vor allem Dehiszenzen und Fisteln mit der Entstehung von Rezidiven verknüpft sind. Beide Komplikationen zeigten in dieser Hinsicht ein signifikantes Verhalten. Die Aussagekraft des Parameters Abszess als Prädiktor ist statistisch zwar nicht gesichert ($p > 0,05$), kann aber aufgrund des Stichprobenumfangs (Abbildung 29) auch nicht ausgeschlossen werden. Mund-Antrum-Verbindungen – Defekte mit einer nichtphysiologischen, durchgängigen Verbindung zwischen Mund- und Kieferhöhle – korrelierten nicht mit dem Auftreten von Rezidiven (Tabelle 10).

Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Dehiszenz	2,15	1,17 bis 3,95	0,014*
Fistel	2,79	1,19 bis 6,55	0,018*
Abszess	0,16	0,02 bis 1,26	0,081
MAV	1,95	0,51 bis 7,50	0,333

Tabelle 10: Wundheilungsstörungen: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).

3.3 Multivariat

Die multivariate Untersuchung bestehender Abhängigkeitsstrukturen zwischen den unabhängigen Variablen Dehiszenz, Fistel und erniedrigten Leukozyten ergab – wie schon die univariate Analyse der Parameter – einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu Rezidiven ($p < 0,05$). Damit erhöht sich das BRONJ-Rezidivrisiko unter dem Einfluss einer Leukopenie bei gleichzeitigem Vorliegen einer Dehiszenz und/oder Fistel signifikant (Tabelle 11).

Multivariate Parameter	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Dehiszenz	2,28	1,17 bis 4,46	0,016*
Fistel	3,46	1,39 bis 8,61	0,008*
Leukozyten erniedrigt	3,80	0,02 bis 1,26	0,003*

Tabelle 11: Dehiszenzen und Fisteln bei erniedrigten Leukozytenwerten: Multivariate Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).

4. Diskussion

4.1 Demographie und Grunderkrankung

Das typische BRONJ-Kollektiv setzt sich aus eher älteren Patienten zusammen, da Prävalenz und Inzidenz von Grunderkrankungen wie Osteoporose oder Malignomen mit steigendem Alter zunehmen (Hadji et al. 2013; Herold 2010). Boonyapakorn et al. berichten in ihrer Studie über Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren (Boonyapakorn et al. 2008). Ruggiero et al. weisen darauf hin, dass steigendes Lebensalter in einigen Studien einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung von BRONJ besitzt. Die Messgröße Geschlecht zeigte hingegen keine Korrelation (Badros et al. 2006; Ruggiero et al. 2009).

Die eigenen Ergebnisse spiegeln diese Auffassungen zum Teil wider: Das durchschnittliche Alter der 212 Patienten, von denen 110 (51,9%) weiblich und 102 (48,1%) männlich waren, belief sich auf 74 Jahre. Allerdings ergab sich keine statistisch signifikante Korrelation zur Entwicklung eines Rezidivs ($p=0,216$).

Die für die Bisphosphonattherapie ursächliche Erkrankung variiert in den gängigen Studien erheblich, wenn spezielle Wirkstoffe (oral versus intravenös) oder Patientengruppen (zum Beispiel Myelompatienten) Gegenstand der Untersuchung sind (Badros et al. 2006; Marx et al. 2007). Erhebungen mit einem gemischten Patientengut ergeben in der Regel folgendes Bild: Besonders häufig liegt ein Multiples Myelom vor, das osteolytische Herde ausbildet, gefolgt von den geschlechtsspezifischen soliden Malignomen Mamma- und Prostatakarzinom, die zu osteoplastischer Metastasierung neigen. Als nicht-tumoröse Erkrankung ist in vielen Fällen die Osteoporose anzutreffen, jedoch nicht in der Häufigkeit, die für eine Volkskrankheit zu vermuten wäre, da die Therapie in erster Linie aus oralen Bisphosphonaten mit geringerem BRONJ-Risiko besteht. Nierenzellkarzinome, Bronchialkarzinome, Kolonkarzinome, Lymphome und CUP sind aufgrund geringerer Inzidenzraten oder Fernmetastasen, die sich bevorzugt in anderen Kompartimenten als dem Knochen absiedeln, deutlich seltener vertreten (Herold 2010; Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b). Eine spezielle Entität, die das Auftreten von

BRONJ statistisch gesehen begünstigt, konnte bisher nicht festgestellt werden (Ruggiero et al. 2009).

Das Erkrankungsspektrum, das dieser Arbeit zugrunde liegt, ist mit den oben genannten Ergebnissen vergleichbar. Am häufigsten war dabei das Mamma-Karzinom (30,2%), gefolgt von Multiplem Myelom (24,1%), Prostatakarzinom (20,8%) und Osteoporose (14,6%). Andere Pathologien (9,9%) lagen seltener vor. Die multiple logistische Regressionsanalyse ergab für die Messgröße Grunderkrankung ebenfalls keinen statistisch signifikanten Zusammenhang hinsichtlich der Entwicklung eines Rezidivs ($p=0,534$).

4.2 Medikation und Therapiedauer

Obwohl die Pathogenese von BRONJ kausal bisher unzureichend geklärt ist, wurden Wirkstoffart und Therapiedauer in zahlreichen Studien als Risikofaktoren eingestuft.

Während Patienten, die orale Bisphosphonate aufgrund primärer Osteoporose einnehmen, deutlich seltener an BRONJ erkranken, ist das Risiko für Krebspatienten mit intravenöser Applikation höher anzusiedeln. Hier besteht – bedingt durch die jeweilige Potenz – die höchste Gefahr unter langfristiger Zoledronatmedikation, gefolgt von Pamidronat und sequentiellm Therapieschema (d.h. Zoledronat folgt auf Pamidronat) (Dodson 2009).

Im Rahmen dieser Arbeit erhielten 81,6% der Patienten Zoledronat, 8,0% Alendronat, 7,1% Ibandronat und 2,8% Pamidronat. Dies ist durchaus vergleichbar mit gängigen Studien, die ebenfalls Kollektive gemischter Krankheitsbilder zum Gegenstand Ihrer Untersuchung gemacht haben (Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b; Thumbigere-Math et al. 2009).

Allerdings ist die Wirkstoffart in der Regel nicht als prädiktiver Faktor zu werten: Badros et. al erkannten beim sequentiellen Schema zwar einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,009$), jedoch scheint dieser nicht für die solitäre Anwendung der intravenösen Wirkstoffe zu gelten (Badros et al. 2006; Mücke et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte diesbezüglich ebenfalls keine Korrelation festgestellt werden ($p=0,881$).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die durchschnittliche Therapiedauer bis zur Entwicklung von BRONJ. Nach gängiger Expertenmeinung erhöht sich das Risiko neben der Art des verwendeten Wirkstoffs signifikant bei längerer zeitlicher Einnahme und hoher Gesamtdosis (Ruggiero et al. 2009). Beispielsweise werden Patienten durch Behandlung mit IV-Bisphosphonaten einer 12- bis 50-fach höheren Dosis ausgesetzt als es bei oralen Präparaten der Fall wäre. Dadurch kann sich die mittlere Dauer der Entstehung einer Osteonekrose deutlich verkürzen ($37,1 \pm 26,0$ versus $77,7 \pm 39,8$ Monate, $p=0,02$) (Thumbigere-Math et al. 2009).

Angaben zur durchschnittlichen Therapiedauer in der Literatur unterliegen einer gewissen Variabilität: $42,0 \pm 30,1$ (Thumbigere-Math et al. 2009), $44,4 \pm 29,7$ (Spanne 6-84) (Mücke et al. 2011), oder 31 ± 17 Monate (Stockmann et al. 2010b) – um nur einige zu nennen.

Die eigenen Ergebnisse von $37,2 \pm 14,7$ (Spanne 1-262) Monaten lassen sich mit diesen Werten gut in Kontext bringen, auch was die Eignung der Therapiedauer als Prädiktor für die Entstehung von BRONJ betrifft. Wie bereits in anderen Studien untersucht (Mücke et al. 2011), ließ sich dabei kein signifikanter Zusammenhang herstellen ($p=0,201$). Trotz der oben genannten Erkenntnisse, die eine Risikotendenz in die eine oder andere Richtung vorgeben, bleibt die Osteonekroseentwicklung unberechenbar und kann sowohl binnen weniger Monate (Thumbigere-Math et al. 2009) als auch vieler Jahre geschehen (Badros et al. 2006).

Als Alternative zu Bisphosphonaten hat sich in der Gruppe der antiresorptiven Medikamente der monoklonale Antikörper Denosumab etabliert (vgl. 1.1.4.5). Obwohl dieser ein insgesamt günstigeres Nebenwirkungsprofil besitzt, ist die Inzidenz von BRONJ mit der unter Zoledronatgabe vergleichbar (1,1% Denosumab versus 1,3% Zoledronat (Henry et al. 2011) bzw. 2,0% Denosumab versus 1,4% Zoledronat (Stopeck et al. 2010)). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde Denosumab lediglich in 8 Fällen (3,8%) registriert, weswegen die Aussagekraft als Prädiktor hinsichtlich des Stichprobenumfangs zu hinterfragen ist. Dies ist auch der noch nicht lange zurückliegenden Zulassung des Wirkstoffs Denosumab Mitte des Jahres 2010 geschuldet. In der logistischen Regressionsanalyse ergab der Parameter Denosumab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu potentiellen Rezidiven ($p=0,418$).

4.3 Risikofaktoren und Prävention

Abseits des pharmazeutischen Risikos existiert eine Reihe weiterer Faktoren, deren Assoziation mit BRONJ kontrovers diskutiert wird. Es sollen die wichtigsten Parameter vorgestellt werden, die auch in dieser Arbeit einer näheren Betrachtung unterzogen wurden.

Zahnextraktionen, zahnchirurgische Eingriffe oder das Vorliegen eines dentogenen Fokus im Allgemeinen erhöhen die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers bei IV-Bisphosphonatgabe mit einer mindestens 7-fachen Wahrscheinlichkeit (Ruggiero et al. 2009). Ein signifikanter Zusammenhang zum Auftreten von BRONJ konnte mehrfach nachgewiesen werden und gilt als gesichert (Abu-Id et al. 2008; Badros et al. 2006; Boonyapakorn et al. 2008; Walter et al. 2008). Auch andere dentoalveoläre Verfahren werden bei retrospektivem Studiendesign gehäuft beobachtet: Anhand eines mittelgroßen Kollektivs wiesen Wutzl et al. bei 39,0% der Patienten Zahnextraktionen, bei 22,0% endodontische bzw. parodontale Erkrankungen oder Eingriffe, bei 7,3% Komplikationen hinsichtlich eines Implantats und bei 14,6% Läsionen durch Zahnprothesen nach. Nur 17,1% der Patienten entwickelten BRONJ ohne vorherige Behandlung im Zahnbereich (Wutzl et al. 2012). Derartige, spontan entstandene Kiefernekrosen fallen tendenziell eher klein (Durchmesser <1,0cm) aus, gehen seltener mit Infektionen einher und sprechen besser auf chirurgische Interventionen an (Thumbigere-Math et al. 2009).

Obgleich die Situation in der Literatur klar erscheint, lag das Ergebnis der statistischen Untersuchung im Rahmen dieser Dissertation knapp außerhalb des signifikanten Bereichs ($p=0,055$). Gründe hierfür sind unter anderem Dokumentationslücken bezüglich alio loco erfolgter Zahnextraktionen bei Teilen des Kollektivs. Insgesamt wurde in 57 Fällen (26,9%) ein dentogener Fokus registriert, darunter 41 Zahnextraktionen (19,3%). Implantateingriffe traten lediglich 8-mal (3,8%) auf und zeigten keine statistische Korrelation ($p=0,999$). Obwohl Fallbeispiele (s. Abbildung 1 und Abbildung 8) und Studienlage (Ruggiero et al. 2009) auf ein deutlich erhöhtes Risiko hinweisen, sind auch in dieser Sache größere Fallzahlen notwendig, um eine fundierte Aussage hinsichtlich der Rezidiventstehung zu treffen.

Präventive Maßnahmen zur Verhinderung von Kiefernekrosen zielen in erster Linie auf diesen Risikofaktor ab: Hier gilt es, zahnärztliche Prozeduren vor Therapiebeginn abzuschließen, innerhalb gewisser Zeiträume zu unterlassen oder unter antibiotischer Abschirmung und antiseptischer Prophylaxe die Bisphosphonatmedikation abzusetzen. Ebenso hat sich die Implementierung spezieller Sprechstunden und Kontroll-Nachsorge-Termine, bei denen besonderer Wert auf die Erkennung von BRONJ-Frühsymptomen gelegt wird, im klinischen Alltag bewährt (Mücke et al. 2011). In mehreren Studien konnten derlei Maßnahmen eine signifikante Risikoreduktion erzielen (Dimopoulos et al. 2009; Ripamonti et al. 2008; Ruggiero et al. 2009).

Parameter wie Actinomyces, Chemotherapie oder Nikotinkonsum sind als potentielle BRONJ-Prädiktoren immer wieder zum Gegenstand der Diskussion geworden, dennoch ist es bisher nicht gelungen, diese in einen eindeutigen statistischen oder pathogenetischen Kontext zu setzen.

Die Besiedelung histologischer BRONJ-Proben mit dem Bakterium Actinomyces wird in vielen Studien erwähnt, meist unter der Betonung es sei unklar, ob Actinomyces als Trigger der Osteonekroseentstehung oder als Charakteristikum der knöchernen Sekundärinfektion anzusehen ist. Ebenso findet sich Actinomyces gehäuft in Osteoradionekrosen wieder, einer wichtigen Differentialdiagnose zu BRONJ (Hansen et al. 2006; Thumbigere-Math et al. 2009; Mücke et al. 2011).

Eigene Ergebnisse lieferten eine ungewöhnlich niedrige Actinomyces-Besiedelung von 25 Fällen (11,8%), was vermutlich durch eine Vielzahl nichterfasster Daten im Spektrum ambulant behandelter Patienten erklärbar ist. Eine statistisch signifikante Korrelation zu möglichen Rezidiven bestand zudem nicht ($p=0,653$).

Der Variablen Chemotherapie liegen ebenfalls komplexe Muster zugrunde, da sie mit dem Auftreten gewisser Grunderkrankungen und Therapieschemata assoziiert ist. Beispielsweise erscheint es dem Betrachter leicht, anhand einer Studie über Myelompatienten eine Verbindung zwischen einer meist nebenwirkungsbehafteten Chemotherapie und dem Auftreten von BRONJ zu vermuten. Jedoch tritt die Osteonekrose des Kiefers auch bei Osteoporose oder Malignomen ohne Einnahme von Chemotherapeutika und Kortikosteroiden auf. Insofern verwundert es nicht,

dass einige Studien auf ein erhöhtes BRONJ-Risiko hinweisen, andere diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen können (Abu-Id et al. 2008; Boonyapakorn et al. 2008; Ruggiero et al. 2009). In dieser Arbeit erhielten 72 der 212 Patienten (34,0%) eine Chemotherapie, die sich aus einem breiten Spektrum verschiedener Chemotherapeutika zusammensetzte. Auch hier war im Hinblick auf mögliche Rezidive keine prädiktorische Aussage möglich ($p=0,178$).

Die Rolle von Nikotin- und Tabakkonsum bei der BRONJ-Entstehung wurde in erstaunlich wenigen Studien untersucht. Das Expertenpapier der AAOMS erwähnt lediglich eine Fall-Kontroll-Studie, in der das Rauchen eine statistisch signifikante Korrelation aufwies (Ruggiero et al. 2009). Das Risiko an BRONJ zu erkranken stieg dabei mit jedem zusätzlich konsumierten Packungsjahr (d.h. Zigarettenschachteln pro Tag multipliziert mit der Anzahl an Jahren, in denen geraucht wurde) signifikant an ($p<0,01$) (Wessel et al. 2008). Die dieser Erhebung zugrunde liegenden Daten ergaben einen Raucheranteil von 25,5% – ein Ergebnis, das sich durchaus mit dem von anderen Studien vergleichen lässt (Abu-Id et al. 11,5%; Thumbigere-Math et al. 27,0%) (Abu-Id et al. 2008; Thumbigere-Math et al. 2009). Allerdings konnte die Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivbildung feststellen ($p=0,505$). Als Grund dafür müssen Abweichungen hinsichtlich Studiendesign und Kollektivgröße in Betracht gezogen werden, dessen ungeachtet besteht jedoch die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um eine potentielle Beeinflussung der Osteonekroseentwicklung zu bestätigen.

4.4 Osteonekrose

Ein weiterer Risikofaktor, der auch die Osteonekrose näher charakterisiert, ist die Art der Infektion des Knochens. Man unterscheidet eine nicht-eitrige Form von einer eitrigem Variante. In dieser Arbeit lagen 204 Fälle mit Entzündung des nekrotischen Bereichs vor, darunter 66,0% nicht-eitriger und 30,2% eitrigem Art. Der Nachweis einer bakteriellen (z.B. Actinomyces) Knocheninfektion wurde in der Literatur bereits als signifikanter Prognosefaktor der Rezidivbildung identifiziert ($p=0,011$) (Mücke et al. 2011), allerdings konnte diese Aussage in den eigenen Ergebnissen nicht belegt werden ($p=0,233$).

Histomorphologisch setzt sich BRONJ aus den Entitäten Osteonekrose und Osteomyelitis zusammen (Stockmann et al. 2010b; Badros et al. 2006). Während die Osteonekrose definitionsgemäß vorliegt, kann die Entzündung des Markraums meist in akuter oder auch chronischer Form begleitend auftreten (Bianchi und Riede 2004). Malignitätskriterien im Material der BRONJ-Proben hingegen würden für eine Metastasierung eines bekannten oder neu entdeckten malignen Geschehens sprechen und sollten deshalb differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Die eigenen Auswertungen ergeben eine Osteomyelitisrate von 46,7% bei 212 Patienten, wobei zwischen chronischer und akuter Form nicht weiter unterschieden wurde. In der statistischen Analyse ließ sich zwar kein statistischer Zusammenhang feststellen ($p=0,559$), jedoch gibt es Hinweise darauf, dass histologische Osteomyelitiszeichen in Verbindung mit Zahnextraktionen bis zu 12 Monaten persistieren und zu einem starken Risikofaktor für BRONJ avancieren können (odds ratio 156,96; $p<0,0001$) (Kassolis et al. 2010; Saia et al. 2010). Ein sekundär ablaufendes Trigger-Geschehen wäre demnach denkbar.

Eine Literatursuche nach registrierten BRONJ-Fällen ($n = 462$) der Jahre 2004 bis 2006 ergab ein aussagekräftiges Verteilungsmuster bezüglich der Nekroselokalisation: Zu circa zwei Dritteln (65,1%) trat BRONJ im Unterkiefer auf, die Mandibula bildete demnach den Hauptprädispositionsort. Deutlich seltener war die Osteonekrose solitär in der Maxilla (27,1%) und, bei ausgeprägtem Befall, in

beiden Kiefern simultan lokalisiert (7,8%) (Abu-Id et al. 2008). Daten jüngerer Studien stützen diese Aussage (Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b).

Bezüglich des Ausmaßes der Nekrosezone existieren wenige detaillierte Angaben, z.B. geben Stockmann et al. eine mittlere Länge von $14,6\text{mm} \pm 6,4\text{ mm}$ in mesio-distaler Richtung an (Stockmann et al. 2010a). In anderen Studien werden die Läsionen häufig nur nach ihrem Durchmesser in Gruppen (z.B. $<1\text{cm}$ und $>1\text{cm}$) eingeteilt (Thumbigere-Math et al. 2009).

Verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine ähnliche nekrotische Verteilung und eine etwas größere Osteolysezone. Es lagen demnach 145 (68,4%) mandibuläre, 43 maxilläre (20,3%) und 24 (11,3%) Manifestationen in beiden Kiefern vor. Davon traten 34,9% rechts, 36,3% links und 28,8% beidseits auf. Diese Verteilung hatte keine statistische Auswirkung auf ein mögliches Rezidiv ($p=0,078$) und bestätigt damit frühere Untersuchungen ($p=0,803$) (Mücke et al. 2011). Es ist zwar bekannt, dass BRONJ vor allem an Stellen mit dünner Mukosa entsteht und den Unterkiefer in einem ungefähren Verhältnis von 2:1 gegenüber dem Oberkiefer bevorzugt – dennoch existieren keine Daten, die ein derartiges Risiko abschätzen oder beziffern könnten (Ruggiero et al. 2009).

Die Osteolysegröße im Orthopantomogramm unter Berücksichtigung des Vergrößerungsfaktors 1,3 betrug durchschnittlich $1,9\text{cm}^2 \pm 1,9\text{cm}^2$ und ist damit größer als in oben genannten Studien angegeben. Der kleinste und größte Wert rangierten bei $0,2\text{cm}^2$ bzw. $10,0\text{cm}^2$, womit sich eine Spanne von $9,8\text{cm}^2$ ergab. Dies könnte dem breit gefächerten Patientenkollektiv ($n=212$) geschuldet sein, das neben BRONJ-Läsionen im Vor- und Frühstadium auch schwerwiegende Verläufe mit ausgedehnten Nekroseflächen und multiplen Interventionen beinhaltet. Das durchschnittlich radiologisch gemessene Ausmaß der Osteolyse ließ keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum (Wieder-)Auftreten von BRONJ erkennen ($p=0,862$), wohingegen in der Literatur radiologisch größer erscheinenden Osteonekrosen ein höheres Rezidivpotenzial nachgewiesen wurde (Mücke et al. 2011). Das Orthopantomogramm kann zwar dabei helfen, die tatsächliche Ausdehnung einer BRONJ-Läsion abzuschätzen, allerdings sind die exakte Messung und Erkennung von Osteolysezeichen im Vergleich zu CT- und MRT-Aufnahmen deutlich

eingeschränkt. Beispielsweise konnten präoperativ nur 54% der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen mittels OPT eindeutig identifiziert werden, während CT und MRT Erkennungsquoten von 96% bzw. 92% erreichten und damit den Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik darstellen (Stockmann et al. 2010a; Mücke et al. 2011; Thumbigere-Math et al. 2009).

4.5 Therapie und Outcome

Im folgenden Kapitel sollen konservative und operative Therapiestrategien anhand ihres Behandlungserfolgs unter Berücksichtigung von Rezidivraten und Komplikationen gegenübergestellt und mit den erzielten Ergebnissen dieser Dissertation verglichen werden. Darüber hinaus gilt es, die prädiktive Aussagekraft diverser Entzündungsparameter im Sinne der Risikobeurteilung zu untersuchen.

Ein erfolgsorientierter Vergleich verschiedener Therapiekonzepte tendiert nach intensiver Auswertung der vorhandenen Literatur klar in Richtung chirurgischer Interventionen unter vollständiger Nekrosektomie. Dekortikationen oder Kieferresektionen aller BRONJ-Stadien in Kombination mit gut vaskularisiertem, primär plastischem Wundverschluss erreichen auch bei längerfristiger Nachkontrolle Heilungsraten bis zu 89% (Abu-Id et al. 2008; Boonyapakorn et al. 2008; Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b). Rein konservative Konzepte können in Frühstadien erfolgversprechend sein, insgesamt führen sie aber nur in 23% der Fälle zur Ausheilung (Hoff et al. 2008). Superfizielle Debridements ohne plastische Deckung schneiden mit 18% Erfolgsquote prognostisch noch schlechter ab (Lazarovici et al. 2009). Überdies hinaus gehören zu einer konservativen Therapie viele Wundkontrolltermine, die den Patienten während eines langen Krankheitsverlaufs in seiner Lebensqualität zusätzlich einschränken können (Stockmann et al. 2010b). Auf diesem Gebiet gibt es also zahlreiche Fälle, die eine adäquate chirurgische Versorgung erfordern, um eine Progression der Erkrankung zu verhindern. Trotzdem existieren Verläufe dieses Krankheitsbildes, die auch bei optimaler Versorgung kein befriedigendes Ansprechen zeigen (Williamson 2010).

Der Therapieerfolg kann anhand der Rezidivrate bewertet werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrug diese insgesamt 36,3%. Aufgegliedert ergibt sich folgendes Bild: 63,7% blieben rezidivfrei. 28,3% bildeten ein einfaches, 4,7% ein zweifaches, 1,4% ein dreifaches und 1,9% ein vierfaches Rezidiv. Multipel rezidivierende Verläufe konnten häufig nur durch großflächige Nekrosektomien oder Kieferresektionen unter Kontrolle gebracht werden. In der Literatur findet häufig eine Unterscheidung zwischen Rezidiven im Bereich bestehender Läsionen und

neu hinzugekommenen Osteolysezonen statt. Durch die diffuse Bisphosphonataufnahme in den Kieferknochen kann BRONJ theoretisch an jeder Stelle entstehen. Deswegen sind nach Meinung einiger Autoren neue Osteonekrosen an anderen Lokalisationen praktisch nicht zu verhindern, während sie Rezidive an den Orten alter Nekrosen für vermeidbar halten und ein entschlosseneres chirurgisches Vorgehen fordern (Carlson und Basile 2009; Williamson 2010).

Die ermittelte Rezidivquote bewegt sich durchaus im Rahmen gängiger Studien (Mücke et al. 28,7% Rezidivrate bei n=111; Stockmann et al. 10,0% Rezidivrate bei n=50) und basiert auf dem Fundament eines aussagekräftigen Patientenkollektivs, das eine vergleichsweise große Grundgesamtheit (n=212), unterschiedliche Grunderkrankungen, verschiedene Bisphosphonattypen sowie ein breites Spektrum kieferchirurgischer Therapieverfahren aufweist (Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b).

Im Detail betrachtet wurden lediglich 10 von 212 (4,7%) Probanden konservativ therapiert, darunter 2 Fälle, deren Behandlung aus Dokumentationsgründen nicht mehr nachvollziehbar war, und 8 Fälle, die überwiegend antibiotisch therapiert wurden. Innerhalb dieser Gruppe entwickelten 2 Patienten ein Rezidiv, 4 blieben rezidivfrei und 2 weitere verstarben während des beobachteten Zeitraums. Damit liegt die Rezidivquote eines ausschließlich konservativen Vorgehens bei 33,3%, was in etwa dem Niveau der Gesamtrate entspricht. Angesichts deutlicher Werte in der Literatur und einer geringen Ereignisanzahl sollte dieses Ergebnis kritisch betrachtet werden. Allerdings stellt die ethisch-moralische Verpflichtung des Arztes, seinen Patienten die nach neuesten Erkenntnissen bestmögliche Therapie zukommen zu lassen, nicht nur aus Sicht des Autors einen Grundpfeiler des Arzt-Patienten-Verhältnis dar und erschwert somit die Umsetzung eines geeigneten Studiendesigns, das zur näheren Betrachtung dieses Zusammenhangs notwendig wäre.

Die große Mehrheit (202 von 212 bzw. 95,3%) der Patienten erhielt, abhängig von Erkrankungsstadium, Allgemeinzustand und Patientenwunsch, mindestens ein chirurgisches Therapieverfahren. Gemäß Expertenkonsens (Ruggiero et al. 2009) und interdisziplinärer Absprache wurde die Bisphosphonatmedikation für einen

Zeitraum von mehreren Wochen vor und nach dem Eingriff pausiert, wenn Symptomatik und Progress der Grunderkrankung diesen Schritt zuließen und es so zum Wohle des Patienten geschah. Auch in dieser Arbeit setzte sich das chirurgische Standardverfahren aus einer Dekortikation nekrotischen Kieferknochens (83,5%) und plastischer Deckung (78,3%) unter speicheldichtem Wundverschluss zusammen. Der Einsatz von Kieferteil- (4,2%) und Kontinuitätsresektionen (7,5%) blieb der Behandlung fortgeschrittener Osteonekrosen vorbehalten und kam deswegen seltener zur Anwendung. Technisch aufwendige Rekonstruktionsverfahren verhielten sich analog. Mobilisierungen des Bichat'schen Wangenfettkörpers (9,4%), gestielte Lappen (1,9%) oder mikrochirurgische Transplantate (9,0%) wurden, verglichen mit einer primär plastischen Deckung, deutlich seltener durchgeführt.

In der multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigten sowohl die OP-Prozedur als auch die Art der Defektdeckung einen hochsignifikanten statistischen Zusammenhang zu Rezidiven ($p < 0,0001$). Dies bedeutet, dass invasivere Maßnahmen, wie ausgedehnte Debridements, Kieferresektionen oder mikrochirurgische Transplantate, seltener zu einem Rezidiv führten als das Standardvorgehen aus Dekortikation mit primärem Wundverschluss. Durch die vollständige Entfernung osteonekrotischer sowie angrenzender gesunder Areale wird die Einhaltung adäquater Resektionsgrenzen, die zu den Hauptproblemen der operativen Therapie zählt (Stockmann et al. 2010b), entschieden vereinfacht. Daher wäre es bei Diagnosestellung sinnvoll, zur Vermeidung von Rezidiven rechtzeitig und großzügig auf chirurgischem Weg zu intervenieren. Einige Autoren konnten diesen Zusammenhang bereits herstellen. Beispielsweise bewiesen Mücke et al., dass das Ausmaß der chirurgischen Therapie die Rezidiventstehung beeinflusst und größere Resektionen hierbei ein besseres Outcome erzielen (Mücke et al. 2011). Außerdem besteht die Gefahr refraktärer Krankheitsverläufe, vor allem bei marginalen randständigen Dekortikationen im Bereich der Mandibula (Carlson und Basile 2009). Eine hochsignifikante Korrelation bestand auch zwischen der absoluten Dekortikationsanzahl und dem Rezidivrisiko ($p < 0,0001$), das sich bei mehrfachen Revisionseingriffen signifikant erhöhte. Praktisch bedeutet dies, dass frustran verlaufene

Dekortikationen die Wahrscheinlichkeit für weitere Rezidive erhöhen und somit als prognostischer Faktor betrachtet werden können (Mücke et al. 2011).

Neben der Grunderkrankung und BRONJ an sich existieren diverse Wundheilungsstörungen, die eine erfolgreiche Therapie zusätzlich erschweren. Die vorliegende Arbeit verzeichnete in insgesamt 116 Fällen Komplikationen und Wundheilungsstörungen, die überwiegend postoperativ auftraten, zum Teil aber auch bei Diagnosestellung bestanden. 32,1% der Patienten waren von Dehiszenzen betroffen, 12,3% von Fisteln, 4,7% von Abszessen, 4,2% von Mund-Antrum-Verbindungen (MAV) und 1,4% erlitten Nachblutungen. Überdies wurden in 14 Fällen pathologische Frakturen des Kiefers festgestellt, die eine Versorgung durch Rekonstruktionsplatten erforderlich machten. Diese Komplikationen führten in den meisten Fällen zu einem verzögerten Wundheilungsprozess, aber auch zum Auftreten von Rezidiven. Während Abszesse und MAV keine statistische Korrelation zeigten, konnte bei Fistel- ($p=0,018$) und Dehiszenzbildung ($p=0,014$) ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko nachgewiesen werden. Diese Tendenz verfestigte sich auch in der multivariaten Analyse der Parameter bei gleichzeitigem Vorliegen einer Leukopenie (Dehiszenzen $p=0,016$; Fisteln $p=0,008$). Wundheilungsstörungen und Komplikationen als Teil des Krankheitsbildes BRONJ sind in der Literatur beschrieben (Ruggiero et al. 2009; Marx 2009) und können sowohl unter konservativem als auch chirurgischem Management signifikant häufig auftreten (Badros et al. 2006). Wie bereits erwähnt existiert eine wachsende Anzahl Studien, die durch rechtzeitige und adäquate chirurgische Interventionen hohe Heilungsraten erzielen, wenn diese von erfahrenen Chirurgen ausgeführt werden und auf standardisierten OP-Protokollen basieren. Daher raten einige Autoren auch beim Auftreten oben genannter Komplikationen zu einer radikaleren operativen Herangehensweise, um bakteriellen Wundinfektionen und Rezidiven vorzubeugen (Carlson und Basile 2009; Mücke et al. 2011).

Ergänzend zur chirurgischen Therapie erfolgt meist eine perioperative antibiotische Abschirmung, die sich positiv auf das Behandlungsergebnis auswirkt (Montefusco et al. 2008) und daher auch in den Leitlinien der AAOMS erwähnt wird. Dort wird sie als Bestandteil des systemischen Managements im Stadium 0 und

regelmäßig ab Stadium II empfohlen (s. Tabelle 2) (Ruggiero et al. 2009). Die für BRONJ typischen bakteriellen Erreger gelten als sensitiv gegenüber Clindamycin oder der Kombination aus Amoxicillin plus Clavulansäure, sodass in der Regel weder komplexe Schemata noch Reserveantibiotika eingesetzt werden müssen (Stockmann et al. 2010b).

Im Patientenkollektiv der zugrunde liegenden Arbeit wurden vor allem diese beiden Antibiotika (42,5% Aminopenicillin plus β -Lactamase-Hemmer; 34,4% Clindamycin) verordnet, in einigen Fällen auch Penicillin (18,4%) und vereinzelt Cefuroxim (0,9%) oder Ciprofloxacin (0,9%). In der Regressionsanalyse wies keiner der verschiedenen Wirkstoffe eine statistisch signifikante Korrelation zur Rezidiventstehung auf ($p > 0,05$). Sowohl die hier beschriebene Häufigkeitsverteilung als auch das statistische Ergebnis entsprechen in etwa den Erkenntnissen bereits publizierter Studien (Mücke et al. 2011; Stockmann et al. 2010b).

Die Untersuchung der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten hinsichtlich ihres Vorhersagewerts für mögliche BRONJ-Rezidive stellte einen weiteren integralen Bestandteil dieser Arbeit dar. Durchschnittlich betrug die Leukozytenkonzentration aller Probanden, die präoperativ untersucht wurden, $7060/\mu\text{l} \pm 2716/\mu\text{l}$, wobei sich 91 Fälle (68,9%) im normalen, 28 Fälle (21,2%) im erhöhten und 13 Fälle (9,8%) im erniedrigten Bereich befanden. Die CRP-Werte lagen im Mittel bei $2,67\text{mg/dl} \pm 5,10\text{mg/dl}$, davon waren 72 (63,2%) Messungen auffällig und 42 (36,8%) normwertig. Weder erhöhte Leukozytenwerte ($p = 0,201$) noch erhöhtes CRP ($p = 0,881$) ergaben eine statistisch signifikante Korrelation zu Rezidiven, was die Ergebnisse vorangegangener Studien bestätigt (Mücke et al.: Leukozyten $7,28 \pm 2,84 \text{ mg/dl}$; CRP $4,53 \pm 7,36 \text{ mg/dl}$; Leukozyten $p = 0,827$; CRP $p = 0,327$) (Mücke et al. 2011). Auch im direkten Vergleich zwischen erhöhten Leukozytenwerten und Rezidiven einerseits bzw. erhöhtem CRP und Rezidiven andererseits, bestand kein nennenswerter deskriptiver Unterschied (s. Abbildung 26).

Andererseits ergab die Analyse des Parameters erniedrigte Leukozytenkonzentration einen statistisch hochsignifikanten Zusammenhang zur Ausbildung eines BRONJ-Rezidivs ($p < 0,0001$; s. Abbildung 27), der nach bestem Wissen des Autors so noch nicht beschrieben wurde. Außerdem blieb die signifikante Korrelation der

erniedrigten Leukozytenkonzentration ($p=0,003$) auch nach der multivariaten Analyse im Beisein der Wundheilungsstörungen Dehiszenz ($p=0,016$) und Fistel ($p=0,008$) bestehen. Damit konnte bewiesen werden, dass eine erniedrigte Leukozytenkonzentration und die genannten Wundheilungsstörungen nicht nur jeweils für sich alleine, sondern auch in gegenseitiger Wechselwirkung die Rezidivbildung fördern. Die Leukopenie ist als Ausdruck eines durch Malignome und/oder Chemotherapie geschwächten Immunsystems zu interpretieren, das folglich einen relevanten Risikofaktor für ein BRONJ-Rezidiv darstellt (Hazard Ratio 5,32).

Dies ist besonders vor dem Hintergrund aktueller Studien interessant, welche die Rolle von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen unter dem Einfluss antiresorptiver Medikamente wie Bisphosphonate oder Denosumab untersuchen.

Favot et al. fanden heraus, dass der oxidative Burst neutrophiler Granulozyten von BRONJ-Patienten und Patienten nach Bisphosphonattherapie im Vergleich zu Kontrollgruppen signifikant geringer ist. Während der Phagozytose durch neutrophile Granulozyten oder Makrophagen entsteht eine bestimmte Menge an reaktiven Sauerstoffspezies (*engl. ROS = reactive oxygen species*), die unter Zoledronat- und Pamidronateinfluss nachgewiesenermaßen niedriger ausfällt. Daneben ist auch die Bewegungsfähigkeit der Granulozyten, die Chemotaxis, deutlich eingeschränkt (Favot et al. 2013; Kalyan et al. 2014).

Daraus resultiert eine geschwächte Immunantwort, da die neutrophilen Granulozyten maßgeblich verantwortlich für die Abwehr bakterieller Erreger sind und Funktionseinschränkungen wie z.B. eine reduzierte Bildung von Interleukin 8 oder TNF α (Kalyan et al. 2014) über die infektiöse Schädigung des oralen Weichgewebes auch zur Entstehung von BRONJ führen könnten.

In klinisch-praktischer Hinsicht könnten immunologisch beeinträchtigte Granulozyten als Biomarker für BRONJ fungieren, falls es gelingen sollte, den generellen Anteil betroffener Patienten mit neutrophilem Funktionsverlust zu quantifizieren, diese Gruppe vorab durch nicht-invasive Tests zu bestimmen und dann einer intensivierten Therapie zuzuführen (Favot et al. 2013).

Auch die Makrophagen stehen im Fokus der Betrachtung. Da sie hinsichtlich Funktion und Aufbau große Ähnlichkeiten zu Osteoklasten besitzen, durch Bisphosphonate in ähnlicher Weise beeinträchtigt werden und im Entzündungsfall auf der oralen Mukosa präsent sind, könnten sie eine zentrale Rolle im Gefüge zwischen Infektion und BRONJ spielen. Beispielsweise könnte die Bindungskapazität der im Knochen verweilenden Bisphosphonatmoleküle mit der Zeit so gering werden, dass sie nach ihrer Freisetzung durch Makrophagen und Monozyten phagozytiert werden und diese – ähnlich den Osteoklasten – sowohl funktions- als auch zahlenmäßig einschränken. Derartige immunologische Defizite könnten schließlich in der Entstehung lokaler Infektionen und Osteomyelitiden resultieren (Pazianas 2011), die auch im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand zahlreicher histologischer BRONJ-Proben nachgewiesen wurden. Es deutet also einiges darauf hin, dass es aufgrund von Beeinträchtigungen des Immunsystems zuerst zu einer Infektion und in der Folge zur Schädigung des Knochens mit BRONJ kommen könnte. Dies würde auch besser erklären, warum BRONJ-Fälle nach Gabe von Denosumab eine in etwa gleiche Prävalenz zeigten wie solche unter IV-Bisphosphonateinfluss (Henry et al. 2011; Stopeck et al. 2010): Da der monoklonale Antikörper eine größere Suppression der Knochenumwandlungsrate als Bisphosphonate aufweist, würden ähnliche BRONJ-Ereignisraten gegen die Theorie der Über-Suppression mit konsekutiver Osteoklasten- und Knochenschädigung sprechen (Pazianas 2011). Nebst nach wie vor ungeklärter Pathogenese bleibt festzuhalten, dass auch der derzeitige anerkannte Arbeitstitel BRONJ, die bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose des Kiefers, auf dem Prüfstand steht. Aufgrund gesicherter Fälle durch Denosumab ist es nicht mehr nur die umschriebene Gruppe der Bisphosphonate, die als alleinverantwortlich für das Entstehen dieser ernsthaften Erkrankung infolge medikamentöser Nebenwirkung gilt (Otto 2015).

5. Zusammenfassung

Problem: Die bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose des Kiefers (BRONJ) stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, deren Auftreten infolge medikamentöser Nebenwirkung von Bisphosphonaten beobachtet wird und sich morphologisch mit freiliegendem Knochen präsentiert. Betroffene Patienten sind durch Grunderkrankungen wie Osteoporose oder Knochenmetastasen maligner Tumore auf eine antiresorptive medikamentöse Therapie angewiesen, um Knochenschmerzen und pathologische Frakturen zu reduzieren. Das Risiko an BRONJ zu erkranken beträgt bei intravenös applizierten Wirkstoffen studienabhängig bis zu 23% ($\leq 0,1\%$ für orale Präparate) und kann durch verschiedene Faktoren erhöht werden. Da das pathogenetisch unklare Krankheitsbild zu Rezidiven neigt, können die Patienten aufgrund wiederholter invasiver Eingriffe in ihrer Kau-, Schluck- und Sprechfähigkeit sowie Lebensqualität entschieden beeinträchtigt werden. Daher war es Ziel dieser Arbeit, Risikofaktoren und Behandlungsergebnisse zu evaluieren, um prädisponierende Einflüsse auf die Rezidivbildung zu identifizieren und einen sinnvollen Beitrag zur Prävention zu leisten.

Methodik: Zu diesem Zweck wurden die Akten von 212 Patienten, die zwischen 2005 und 2014 an BRONJ erkrankt sind, retrospektiv ausgewertet, anhand anamnestisch-therapeutischer Kriterien statistisch analysiert und die ermittelten Ergebnisse mit gängiger Fachliteratur verglichen.

Ergebnis: Der typische BRONJ-Patient war durchschnittlich 74 Jahre alt, litt vorwiegend an Mamma-Ca, Multiplem Myelom, Prostata-Ca oder Osteoporose und erhielt in 81,6% der Fälle Zoledronat über eine mittlere Dauer von $37,2 \pm 14,7$ Monaten. Die Zahnextraktion als einziger statistisch relevanter Risikofaktor lag knapp außerhalb des signifikanten Bereichs ($p=0,055$). Im Durchschnitt betrug die Größe der Osteolysezone $1,9\text{cm}^2 \pm 1,9\text{cm}^2$ und trat zu 68,4% in der Mandibula auf. Histologisch wiesen 46,7% der Proben eine Osteomyelitis und 30,2% eine eitrige bakterielle Infektion auf, die häufig von Kolonien mit *Actinomyces* besiedelt war. Neben einer antibiotischen Therapie handelte es sich bei 83,5% der chirurgischen Eingriffe um Dekortikationen, deren Deckung zu 78,3% überwiegend primär plastisch

erfolgte. Invasivere OP-Techniken und Arten der Defektdeckung wie zum Beispiel Kieferresektionen, gestielte Lappen und mikrochirurgische Transplantate wurden seltener verwendet, verminderten aber das Risiko für Rezidive jeweils hochsignifikant ($p < 0,0001$). Insgesamt belief sich die Rezidivrate auf 36,3%, davon 8% multipel rezidivierende Verläufe. Zusätzlich wurden Rezidive durch eine vermehrte Anzahl an Dekortikationen ($p < 0,0001$), Wundheilungsstörungen wie Dehiszenzen (32,1%; $p = 0,014$) oder Fisteln (12,3%; $p = 0,018$) und eine erniedrigte Leukozytenkonzentration ($p < 0,0001$) in ihrer Entstehung begünstigt.

Diskussion: Das BRONJ-Risiko ist auch unter Einbeziehung begleitender Faktoren wie Wirkstoff und Therapiedauer lediglich grob abschätzbar, während die tatsächliche Osteonekroseentwicklung weitgehend unberechenbar bleibt. Daher ist nur eine Kombination aus Präventivmaßnahmen sowie einer rechtzeitig und adäquat erfolgenden chirurgischen Vorgehensweise in der Lage, Progression und Rezidive einzudämmen. Jedoch erfordert eine zufriedenstellende Therapie ein tieferes Verständnis der pathogenetisch nach wie vor ungeklärten Erkrankung. Außer der Hypothese zur Übersuppression der Knochenumwandlungsrate richten neuere Studien dabei den Fokus vor allem auf immunologische Defizite, die über eine Infektion der oralen Mukosa auch zur Entstehung von BRONJ führen könnten.

6. Literaturverzeichnis

- Abu-Id, Mario H.; Warnke, Patrick H.; Gottschalk, Joachim; Springer, Ingo; Wiltfang, Jörg; Acil, Yahya et al. (2008): "Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 36 (2), S. 95–103
- Allen, Matthew R.; Burr, David B. (2009): The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 67 (5 Suppl), S. 61–70
- Arce, Kevin; Assael, Leon A.; Weissman, Jane L.; Markiewicz, Michael R. (2009): Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 67 (5 Suppl), S. 75–84
- Assael, Leon A. (2009): Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 67 (5 Suppl), S. 35–43
- Badros, Ashraf; Weikel, Dianna; Salama, Andrew; Goloubeva, Olga; Schneider, Abraham; Rapoport, Aaron et al. (2006): Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (6), S. 945–952
- Baron, Roland; Ferrari, Serge; Russell, R Graham G (2011): Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 48 (4), S. 677–692

- Bartl, R.; Treschkow, Emmo von; Bartl, Christoph (2006): Bisphosphonat-Manual. Wirkungen - Indikationen - Strategien. Berlin: Springer
- Berenson, J. R. (2002): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: The Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 20 (17), S. 3719–3736
- Bertoldo, Francesco; Santini, Daniele; Lo Cascio, Vincenzo (2007): Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nature clinical practice. Oncology* 4 (12), S. 711–721
- Bianchi, Leonardo; Riede, Ursus-Nikolaus (2004): Allgemeine und spezielle Pathologie. 168 Tabellen. 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme
- Boonyapakorn, Thacharot; Schirmer, Ingrid; Reichart, Peter A.; Sturm, Isrid; Massenkeil, Gero (2008): Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 44 (9), S. 857–869
- Carlson, Eric R.; Basile, John D. (2009): The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 67 (5 Suppl), S. 85–95
- Cummings, Steven R.; San Martin, Javier; McClung, Michael R.; Siris, Ethel S.; Eastell, Richard; Reid, Ian R. et al. (2009): Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine* 361 (8), S. 756–765

- Dimopoulos, M. A.; Kastritis, E.; Bamia, C.; Melakopoulos, I.; Gika, D.; Roussou, M. et al. (2009): Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann. Oncol.* 20 (1), S. 117–120
- Dodson, Thomas B. (2009): Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 67 (5 Suppl), S. 44–52
- Favot, C. L.; Forster, C.; Glogauer, M. (2013): The effect of bisphosphonate therapy on neutrophil function: a potential biomarker. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 42 (5), S. 619–626
- Grötz, K. A.; Piesold J.-U.; Al-Nawas B. (2012): Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091I_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-verl%C3%A4ngert.pdf, zuletzt geprüft am 10.05.2015
- Hadji, Peyman; Klein, Silvia; Gothe, Holger; Häussler, Bertram; Kless, Thomas; Schmidt, Torsten et al. (2013): The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (4), S. 52–57

- Hansen, Torsten; Kunkel, Martin; Weber, Achim; James Kirkpatrick, C. (2006): Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 35 (3), S. 155–160
- Henry, David H.; Costa, Luis; Goldwasser, Francois; Hirsh, Vera; Hungria, Vania; Prausova, Jana et al. (2011): Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (9), S. 1125–1132
- Herold, Gerd (2010): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Eigenverl
- Hirshberg, Abraham; Shnaiderman-Shapiro, Anna; Kaplan, Ilana; Berger, Rannan (2008): Metastatic tumours to the oral cavity - pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral oncology* 44 (8), S. 743–752
- Hoff, Ana O.; Toth, Béla B.; Altundag, Kadri; Johnson, Marcella M.; Warneke, Carla L.; Hu, Mimi et al. (2008): Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23 (6), S. 826–836

Holzinger, Daniel; Seemann, Rudolf; Klug, Clemens; Ewers, Rolf; Millesi, Gabriele; Baumann, Arnulf; Wutzl, Arno (2013): Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral oncology* 49 (1), S. 66–70

Horch, Hans-Henning (2007): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. 4., vollständig überarbeitete Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer (Praxis der Zahnheilkunde, Bd. 10)

Kalyan, Shirin; Chandrasekaran, Vijayanand; Quabius, Elgar S.; Lindhorst, Thisbe K.; Kabelitz, Dieter (2014): Neutrophil uptake of nitrogen-bisphosphonates leads to the suppression of human peripheral blood $\gamma\delta$ T cells. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 71 (12), S. 2335–2346

Kassolis, James D.; Scheper, Mark; Jham, Bruno; Reynolds, Mark A. (2010): Histopathologic findings in bone from edentulous alveolar ridges: a role in osteonecrosis of the jaws? *Bone* 47 (1), S. 127–130

Lazarovici, Towy Sorel; Yahalom, Ran; Taicher, Shlomo; Elad, Sharon; Hardan, Izhar; Yarom, Noam (2009): Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67 (4), S. 850–855

Lo, Joan C.; O'Ryan, Felice S.; Gordon, Nancy P.; Yang, Jingrong; Hui, Rita L.; Martin, Daniel et al. (2010): Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 68 (2), S. 243–253

- Lodi, Giovanni; Sardella, Andrea; Salis, Annalisa; Demarosi, Federica; Tarozzi, Marco; Carrassi, Antonio (2010): Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 68 (1), S. 107–110
- Lüllmann-Rauch, Renate (2012): Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme
- Marx, Robert E. (2003): Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 61 (9), S. 1115–1117
- Marx, Robert E. (2006): Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention, and treatment. Chicago: Quintessence Pub. Co.
- Marx, Robert E. (2009): Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 67 (5 Suppl), S. 107–119
- Marx, Robert E.; Cillo, Joseph E.; Ulloa, Juan J. (2007): Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 65 (12), S. 2397–2410

- Montefusco, Vittorio; Gay, Francesca; Spina, Francesco; Miceli, Rosalba; Maniezzo, Massimo; Teresa Ambrosini, Maria et al. (2008): Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leukemia & lymphoma* 49 (11), S. 2156–2162
- Mücke, Thomas; Haarmann, Stephan; Wolff, Klaus-Dietrich; Hölzle, Frank (2009): Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 37 (5), S. 291–297
- Mücke, Thomas; Koschinski, Janett; Deppe, Herbert; Wagenpfeil, Stefan; Pautke, Christoph; Mitchell, David A. et al. (2011): Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* 137 (5), S. 907–913
- O’Ryan, Felice S.; Khoury, Sam; Liao, Wendy; Han, Myo M.; Hui, Rita L.; Baer, David et al. (2009): Intravenous Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Bone Scintigraphy as an Early Indicator. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67 (7), S. 1363–1372
- Otto, Sven (Hg.) (2015): Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg.
- Otto, Sven; Hafner, Sigurd; Grötz, Knut A. (2009): The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67 (3), S. 589–592

- Otto, Sven; Hafner, Sigurd; Mast, Gerson; Tischer, Thomas; Volkmer, Elias; Schieker, Matthias et al. (2010a): Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 68 (5), S. 1158–1161
- Otto, Sven; Schuler, Kirsten; Ihrler, Stephan; Ehrenfeld, Michael; Mast, Gerson (2010b): Osteonecrosis or Metastases of the Jaw or Both? Case Report and Review of the Literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 68 (5), S. 1185–1188
- Pautke, Christoph; Bauer, Florian; Tischer, Thomas; Kreutzer, Kilian; Weitz, Jochen; Kesting, Marco et al. (2009): Fluorescence-Guided Bone Resection in Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67 (3), S. 471–476
- Pazianas, Michael (2011): Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *Journal of the National Cancer Institute* 103 (3), S. 232–240
- Ripamonti, C. I.; Maniezzo, M.; Campa, T.; Fagnoni, E.; Brunelli, C.; Saibene, G. et al. (2008): Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology* 20 (1), S. 137–145

Ruggiero, Salvatore L.; Dodson, Thomas B.; Assael, Leon A.; Landesberg, Regina; Marx, Robert E.; Mehrotra, Bhoomi (2009): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67 (5), S. 2–12

RUSSELL, R. G. G.; XIA, Z.; DUNFORD, J. E.; OPPERMAN, U.; KWAASI, A.; HULLEY, P. A. et al. (2007): Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1117 (1), S. 209–257

Saia, Giorgia; Blandamura, Stella; Bettini, Giordana; Tronchet, Anita; Totola, Andrea; Bedogni, Giorgio et al. (2010): Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 68 (4), S. 797–804

Sarasquete, M. E.; Garcia-Sanz, R.; Marin, L.; Alcoceba, M.; Chillón, M. C.; Balanzategui, A. et al. (2008): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 112 (7), S. 2709–2712

Shenker, N. G.; Jawad, A S M (2007): Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Rheumatology (Oxford, England)* 46 (7), S. 1049–1051

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (Hg.). Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungss tand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=855C390139BCE3546383940246344022.cae4, zuletzt geprüft am 10.05.2015

Stockmann, Philipp; Hinkmann, Fabian M.; Lell, Michael M.; Fenner, Matthias; Vairaktaris, Eleftherios; Neukam, Friedrich-Wilhelm; Nkenke, Emeka (2010a): Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical oral investigations* 14 (3), S. 311–317

Stockmann, Philipp; Vairaktaris, Eleftherios; Wehrhan, Falk; Seiss, Martin; Schwarz, Stephan; Spriewald, Bernd et al. (2010b): 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 (4), S. 449–460

Stopeck, Alison T.; Lipton, Allan; Body, Jean-Jacques; Steger, Guenther G.; Tonkin, Katia; de Boer, Richard H et al. (2010): Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (35), S. 5132–5139

- Thumbigere-Math, Vivek; Sabino, Ma'Ann C.; Gopalakrishnan, Rajaram; Huckabay, Sabrina; Dudek, Arkadiusz Z.; Basu, Saonli et al. (2009): Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Clinical Features, Risk Factors, Management, and Treatment Outcomes of 26 Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67 (9), S. 1904–1913
- van der Waal, R.I.F; Buter, J.; van der Waal, I (2003): Oral metastases: report of 24 cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41 (1), S. 3–6
- Walter, Christian; Al-Nawas, Bilal; Grötz, Knut A.; Thomas, Christian; Thüroff, Joachim W.; Zinser, Viktoria et al. (2008): Prevalence and Risk Factors of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Prostate Cancer Patients with Advanced Disease Treated with Zoledronate. *European Urology* 54 (5), S. 1066–1072
- Wessel, John H.; Dodson, Thomas B.; Zavras, Athanasios I. (2008): Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 66 (4), S. 625–631
- Williamson, R. A. (2010): Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 39 (3), S. 251–255
- Wutzl, Arno; Eisenmenger, Gabriela; Hoffmann, Martha; Czerny, Christian; Moser, Doris; Pietschmann, Peter et al. (2006): Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr* 118 (15-16), S. 473–478

Wutzl, Arno; Pohl, Sebastian; Sulzbacher, Irene; Seemann, Rudolf; Lauer, Günter; Ewers, Rolf et al. (2012): Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 34 (2), S. 194–200

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typisches Bild einer BRONJ-Läsion mit freiliegendem Knochen im Bereich der Mandibula links Regio 35-37 periimplantär. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar	6
Abbildung 2: Primäre Indikationen und Dosisinformationen für derzeit verfügbare Bisphosphonate (Marx 2006)	9
Abbildung 3: Oben: Das Bisphosphonat-Molekül mit zentraler P-C-P Bindung und zangenartiger Umklammerung des Kalziumatoms. Unten: Anlagerung von Bisphosphonatmolekülen an frischen Resorptionslakunen des Knochens. Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.45).	14
Abbildung 4: Links: Ablagerung von Bisphosphonaten auf der Knochenoberfläche, Phagozytose durch Osteoklasten, Verlust des "ruffled border", Inaktivierung und Apoptose. Rechts: Weg der Biosynthese von Isoprenoiden und Sterolen, Angriffspunkte der Bisphosphonatgenerationen. Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.61).	18
Abbildung 5: Bisphosphonatphagozytose: Aktiver Osteoklast mit intakten Membranproteinen und "ruffled border". Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.67).	20
Abbildung 6: Bisphosphonatphagozytose: Inaktiver Osteoklast mit pyknotischen Zellkernen und veränderter Oberfläche. Modifiziert nach (Bartl et al. 2006) (S.67).	21
Abbildung 7: BRONJ Stadium III mit freiliegendem, eitrig-infizierten Knochen und Beteiligung der Kieferhöhle der Maxilla rechts Regio 14-16. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar	33

Abbildung 8: Orthopantomogramm mit BRONJ der Mandibula beidseits periimplantär Regionen 35-37 und 46. Gut erkennbar sind die aufgelockert wirkenden osteolytischen Nekrosezonen. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar	34
Abbildung 9: Chirurgisches BRONJ-Management: Dekortikation mit plastischer Deckung. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar	42
Abbildung 10: BRONJ der Maxilla Regio 36, Defektdeckung mittels Bichat-Wangenfett und anschließendem Mukoperiostlappen nach Rehrmann. Quelle: Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar	43
Abbildung 11: geschlechtsspezifische Verteilung prozentual	52
Abbildung 12: Grunderkrankungen absolut	53
Abbildung 13: Grunderkrankungen prozentual	54
Abbildung 14: Bisphosphonate Verteilung prozentual	55
Abbildung 15: Nikotinkonsum prozentual / absolut	56
Abbildung 16: Risikofaktoren BRONJ absolut / prozentual.....	56
Abbildung 17: Körperseite prozentual.....	58
Abbildung 18: Lokalisation prozentual	58
Abbildung 19: Infektionsart prozentual	58
Abbildung 20: Antibiose Verteilung prozentual und absolut.....	59
Abbildung 21: OP-Prozedur absolut / prozentual.....	60
Abbildung 22: Wundverschluss und Defektdeckung absolut / prozentual	60
Abbildung 23: Rezidivrate prozentual	61
Abbildung 24: Anzahl Rezidive absolut / prozentual.....	61

Abbildung 25: Entzündungsparameter Leukozyten und C-reaktives Protein absolut.....	62
Abbildung 26: Entzündungsparamter bezogen auf die Rezidivbildung.....	63
Abbildung 27: Unterschiedliche Leukozytenkonzentrationen bezogen auf die Rezidivbildung.....	64
Abbildung 28: Größe der radiologisch dargestellten Osteolysezone bezogen auf erhöhte Entzündungsparameter.....	65
Abbildung 29: Wundheilungsstörungen absolut / prozentual.....	66

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BRONJ-Stadien und charakteristische Symptomatik (Ruggiero et al. 2009).....	32
Tabelle 2: BRONJ-Stadien mit Therapieempfehlungen (Ruggiero et al. 2009)...	40
Tabelle 3: Demographische Daten: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).....	67
Tabelle 4: Grunderkrankung und Bisphosphonate: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).....	68
Tabelle 5: Risikofaktoren: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).	69
Tabelle 6: Osteonekrose: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).	70
Tabelle 7: Therapie: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).	71
Tabelle 8: Entzündungsparameter: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* p<0,05).....	72

Tabelle 9: Antibiose: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).	73
Tabelle 10: Wundheilungsstörungen: Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).	74
Tabelle 11: Dehiszenzen und Fisteln bei erniedrigten Leukozytenwerten: Multivariate Ergebnisse der logistischen Regression bezogen auf die Entwicklung eines BRONJ-Rezidivs (* $p < 0,05$).	75

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Thomas Mücke meinen herzlichsten Dank aussprechen. Während der gesamten Zeit als Doktorand fühlte ich mich hervorragend betreut. Seine kritischen Anregungen, stetige Motivation und absolute Verlässlichkeit gereichten mir zum Ansporn, vermittelten Sicherheit und bildeten gleichzeitig optimale Rahmenbedingungen zur Erstellung dieser Dissertation.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. K.-D. Wolff recht herzlich für das entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit bedanken, große Teile meiner Arbeit in den Räumlichkeiten der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München anfertigen zu dürfen.

Mein Dank gilt dabei auch den Ärzten und Mitarbeitern der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, die mir bei Problemen stets mit Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft begegneten.

Auch allen meinen Freunden, die mich beim Erstellen dieser Arbeit fortlaufend motiviert und ohne zu Zögern unterstützt haben, gilt mein aufrichtiger Dank.

Zu guter Letzt sollen meine Eltern nicht vergessen werden, ohne deren selbstlose Unterstützung meine akademische Laufbahn schwer vorstellbar gewesen wäre und denen ich hiermit meine tief empfundene Dankbarkeit kundtun möchte.