

Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer

Ätiologie, Prävention, Behandlung

Robert E. Marx, DDS

Professor of Surgery and Chief
Division of Oral and Maxillofacial Surgery
Miller School of Medicine
University of Miami
Miami, Florida

Quintessenz Verlags-GmbH



Berlin, Chicago, Tokio, Barcelona, Bukarest, Istanbul, London, Mailand, Moskau,
Neu-Delhi, Paris, Peking, Prag, Riad, São Paulo, Seoul, Singapur, Warschau, Zagreb

Inhaltsverzeichnis

Widmung *vi*

Vorwort zur zweiten englischsprachigen Auflage *vii*

Vorwort zur ersten englischsprachigen Auflage *ix*

- 1** Beschreibung und Geschichte der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose der Kiefer 1
 - 2** Wirkweise und Pharmakokinetik der Bisphosphonate 9
 - 3** Medizinische Indikationen der Bisphosphonate 21
 - 4** Osteopetrose: ein genetisches Analogon zur Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose der Kiefer 37
 - 5** Risiko, Prävention und Management der durch intravenöse Bisphosphonate induzierten Osteonekrose 45
 - 6** Risiko, Prävention und Management der durch orale Bisphosphonate induzierten Osteonekrose 73
 - 7** Klinisch pathologische Fallsammlung 93
- Nachwort von Christian Walter 149
- Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ 152
- Sachregister 168

1

Beschreibung und Geschichte der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose der Kiefer

Was ist die Osteonekrose der Kiefer?

Die *Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer* bezieht sich auf einen Zustand mit exponiertem Knochen im Bereich des Unter- oder Oberkiefers, der für mehr als 8 Wochen bei Patienten besteht, die aktuell oder in der Vergangenheit Bisphosphonate eingenommen haben, bei fehlender Radiatio unter Einschluss der Kiefer.¹ Der exponierte Knochen ist in der Tat abgestorben (Osteonekrose), wobei das Absterben des Knochens eine sekundäre Folge der Knochentoxizität der Bisphosphonate ist, ähnlich der genetisch vererbten Erkrankung der Osteopetrose, wie in Kapitel 4 beschrieben wird. Klinisch zeigt sich die Erkrankung als freiliegender Alveolarknochen,

der spontan (Abb. 1-1a) oder nach invasiven chirurgischen Prozeduren, wie z. B. Zahnextraktionen (Abb. 1-1b), Parodontalchirurgie, Wurzelspitzenresektionen oder Implantationen auftritt. Die Erkrankung manifestiert sich meist in den Kiefern. Bis jetzt ist an keiner anderen Stelle des Skeletts exponierter Knochen beschrieben worden; jüngst wurden allerdings Femurfrakturen unter Langzeitbehandlung (6 oder mehr Jahre) mit Alendronat (Fosamax, Merck) beschrieben (Abb. 1-2).^{2,3} Die Osteonekrose der Kiefer beginnt immer im Bereich des Alveolarkamms und kann zur Basis oder zum Ramus fortschreiten (Abb. 1-3 und 1-4). Gelegentlich sind frühe subklinische radiologische Zeichen, wie Sklerosierung (Abb. 1-5) und Verlust der Lamina dura (Abb. 1-6) und/oder Weitung des Parodontalspaltens besonders im Bereich der Molaren sichtbar.



Abb. 1-1a In der Molarenregion spontan freiliegende, linguale Unterkieferkompakta als typische Manifestation der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose der Kiefer.



Abb. 1-1b Nicht heilender, exponierter Knochen nach Extraktion eines mittleren und des benachbarten seitlichen Schneidezahnes.



Abb. 1-2 Atypische Oberschenkelfraktur verursacht durch verlängerte Alendronateinnahme (Fosamax).



Abb. 1-3a Osteosklerose des Alveolarkammes im Bereich der Alveole des zweiten Molaren.



Abb. 1-3b Bei Persistenz der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose kommt es gewöhnlich zur Osteolyse und Fortschreiten der Erkrankung zur Unterkieferbasis.



Abb. 1-3c Persistenz der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose. Osteolyse und Osteosklerose werden deutlicher.



Abb. 1-3d Weiteres Fortschreiten der sekundär infizierten, Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose bis an die Unterkieferbasis mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer pathologischen Fraktur.

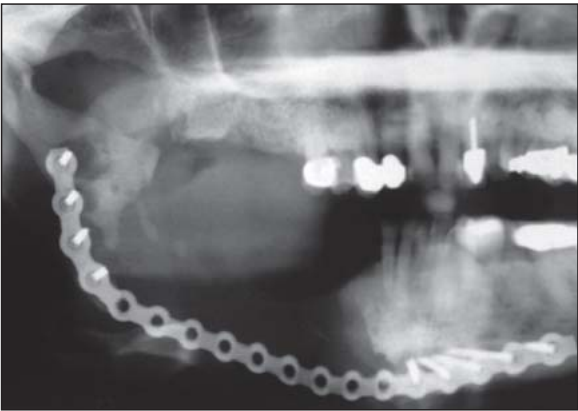


Abb. 1-4 Selbst nach Resektion des halben Unterkiefers sind Anzeichen der Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose im Bereich des Ramus und Processus condylaris erkennbar.



Abb. 1-5 Eine Sklerosierung der Lamina dura kann vor Exposition des Knochens auftreten. Dies ist ein Frühzeichen der Bisphosphonattoxizität auf den Alveolarknochen.

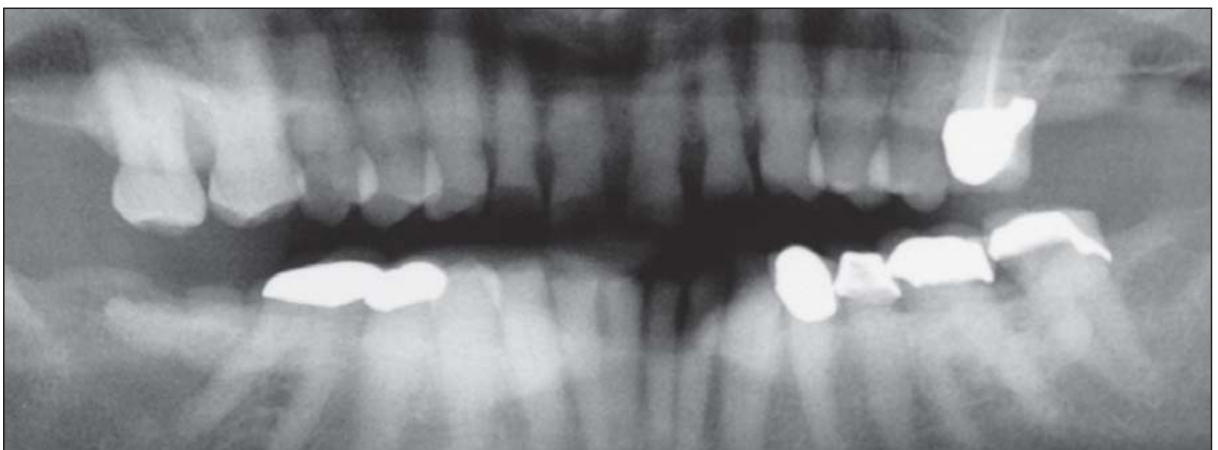


Abb. 1-6 In manchen Fällen kommt es zum Verlust der Lamina dura als Frühzeichen der Bisphosphonattoxizität auf den Alveolarknochen.

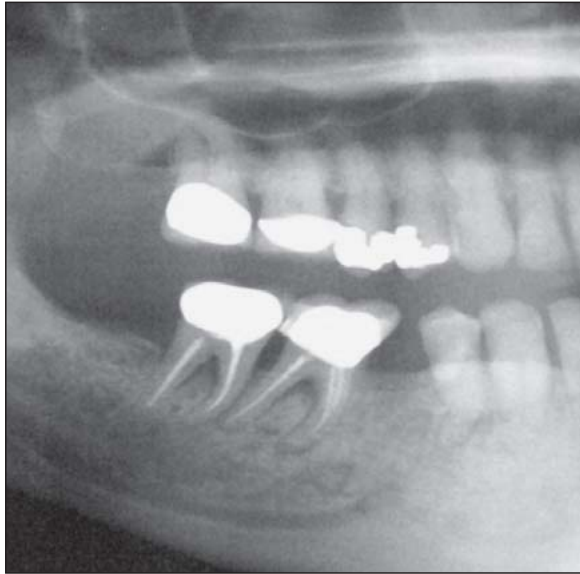


Abb. 1-7 Die Erweiterung des Parodontalspaltes kann ein offensichtliches oder Frühzeichen für die Bisphosphonattoxizität auf den Alveolarknochen darstellen und kann mit signifikanter Osteolyse assoziierte sein.

Frühe Berichte zur Bisphosphonat-induzierten Osteonekrose der Kiefer

Die Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer wurde erstmalig 2002 durch Marx und Stern beschrieben.⁴ Zu diesem Zeitpunkt war es noch ein sonderbarer Befund mit nicht heilendem Knochen, der sich nach Debridement noch verschlimmerte und zu größeren Arealen freiliegenden Knochens führte. Alle in dieser Studie beschriebenen Patienten erhielten Pamidronat (Aredia, Novartis) zur Eindämmung maligner Tumorversprengungen in den Knochen. Der Berufsstand wurde 2003 erstmalig durch den Autor formell über diese unerwünschte Medikamentenwirkung im *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (JOMS)* informiert. Es wurden 36 Fälle in Zusammenhang mit intravenös applizierten Bisphosphonaten

(Pamidronat und Zoledronat [Zometa, Novartis]) beschrieben.⁵

Noch vor der Publikation wurden Vertreter von Novartis, dem Hersteller der intravenös zu verabreichenden Bisphosphonate (Pamidronat und Zoledronat), die die Osteonekrose verursachen, eingeladen, um zwei Patienten zu untersuchen und die anderen 34 Fälle zu diskutieren. Obwohl sie ihre Sorge gegenüber dem Leid der Patienten zum Ausdruck brachten, wurde die Möglichkeit, dass die Osteonekrosen in irgendeinem Zusammenhang zu ihren Medikamenten stünden, abgelehnt, da in ihren präklinischen Tierstudien und unter 3 600 Patienten kein Fall von Knochennekrosen vorgefunden worden sei. Der freiliegende Knochen wurde der Chemotherapie und gegebenenfalls einer Dexamethasontherapie, die 55 % dieser Patienten ebenfalls erhielten, zugeschrieben. Während dieses Besuches wurde dem *Medical Director* von Novartis, Herrn Dr. Peter Tarassoff, eine vorläufige Version der Publikation ausgehändigt. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung im *JOMS* lag bereits von Dr. Tarassoff und den Koautoren von Novartis eine Erwiderung vor, die einen Kausalzusammenhang zwischen den durch Novartis hergestellten, intravenös zu applizierenden Bisphosphonaten und den bei diesen Patienten aufgetretenen Nekrosen der Kiefer verneinte.⁶

Die Ursachenbegründung in der Toxizität der Chemotherapie war naheliegend und passend. Tatsächlich wurde in derselben Ausgabe des *JOMS* ein Artikel von Wang et al. veröffentlicht, der drei Fälle von Knochennekrosen im Unterkiefer beschrieb, die Chemotherapeutika zugeschrieben wurden.⁷ Allerdings wurde auch berichtet, dass alle drei Patienten Aredia bekamen. Um das Versäumnis zu korrigieren, wurde ein weiterer Artikel über Aredia als verursachender Faktor für den exponierten Knochen veröffentlicht.⁸ Kurz darauf wurden weitere schlüssige Befunde in der 2005er Novemberausgabe des *JOMS* und drei weitere Artikel im *Journal of the American Dental Association* im Dezember 2005 veröffent-





licht.⁹⁻¹² Seit der Originalveröffentlichung 2003 sind inzwischen mehr als 1 100 Artikel von über 4 500 Autoren, darunter mindestens 14 Positionspapiere über das, was mittlerweile als *Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer* (BIONJ) anerkannt ist, veröffentlicht.

Ironischerweise wird der stärkste Beleg für eine Ursachen-Wirkungs-Beziehung zwischen Bisphosphonaten und der Osteonekrose der Kiefer durch die Ergebnisse einer von Novartis durchgeführten Studie geliefert, die das Ziel hatte, die Zulassung durch die *Food and Drug Administration* (FDA) zu erreichen. In dieser Studie erhielten Patienten mit Knochenmetastasen entweder einzig ihre normale Chemotherapie oder eine Chemotherapie mit einem Cortisonschema und intravenösen Bisphosphonaten (entweder Aredia oder Zometa). Patienten mit derselben malignen Grunderkrankung, jedoch ohne Knochenmetastasen, erhielten ebenfalls ihre normale Chemotherapie und ein identisches Cortisonschema aber keine Bisphosphonate. Interessanterweise haben nur die Patienten, die ein Bisphosphonat erhielten, jeweils exponierten Knochen entwickelt. Dies wurde zu einer der besten randomisierten kontrollierten und wahrlich doppelblinden Studien in der Geschichte der Medizin und Zahnmedizin.

Mängel in der Originalstudie von Novartis lassen Zweifel entstehen. Die Begründung, dass in Tierstudien keine Knochennekrosen aufgetreten seien, liegt wahrscheinlich darin begründet, dass der tierische Knochenmetabolismus extrem resistent gegenüber chemischen und physischen Faktoren ist. Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sucht bereits seit vier Dekaden – ihre historische Nemesis – nach einem verlässlichen Tiermodell zur Osteoradionekrose. Bis jetzt gelang entweder die Exposition von Knochen nicht, oder die Strahlendosis wurde erhöht, was schließlich zum Tod des Studientieres führte. In ihren klinischen humanen Studien behauptet Novartis, dass es bei den mehr als 3 600 Patienten nicht zur Exposition von

Knochen gekommen sei. Dies ist falsch; die Wahrheit ist, dass niemals daran gedacht wurde, nach freiliegendem Knochen in der Mundhöhle zu suchen. Untersuchungen der Mundhöhle vor oder nach intravenöser Bisphosphonattherapie wurden weder durchgeführt, noch wurde ein Zahnarzt oder Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurg zum Untersuchungsteam hinzugezogen. Diese Fakten kamen während eines Symposiums zu Bisphosphonaten und Osteonekrose der Kiefer bei der 87. jährlichen Tagung der *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* in Boston, im September 2005 ans Licht.¹³ Während des Symposiums erklärte Dr. Noopur Rajee, damals Onkologe und Assistant-Professor für Chirurgie des *Dana Farber Cancer Instituts* von Harvard und ehemals Mitarbeiter bei Novartis, dass sechs Patienten sich über freiliegenden Knochen im Bereich der Mundhöhle beklagt hätten. Allerdings wurden diese Beschwerden nicht weiter verfolgt, da sie zuvor als Nebenwirkung im Protokoll nicht aufgenommen worden waren. Inzwischen ist bekannt, dass später weitere Patienten dieser Studie exponierten Knochen entwickelten und durch Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen unabhängig von der Studie gesehen wurden, dies aber nicht zu den Studiendaten aufgenommen wurde.

Zur weiteren Widerlegung der Behauptung, dass Chemotherapeutika und Steroide anstatt der Bisphosphonate Ursache für die Osteonekrosen der Kiefer sind, muss man nur die wachsende Zahl an Patienten berücksichtigen, die orale Bisphosphonate wegen Osteopenie oder Osteoporose einnahmen, speziell Alendronat (Fosamax, Merck), weniger oft Risedronat (Actonel, Procter and Gamble), und die ebenfalls Osteonekrosen entwickeln. Diese Patienten haben keine malignen Erkrankungen und wurden niemals mit Chemotherapeutika oder Steroiden behandelt. In unserer Studie wurden 180 konsekutive Patienten untersucht, die an die *Miller School of Medicine* der Universität von Miami überwiesen

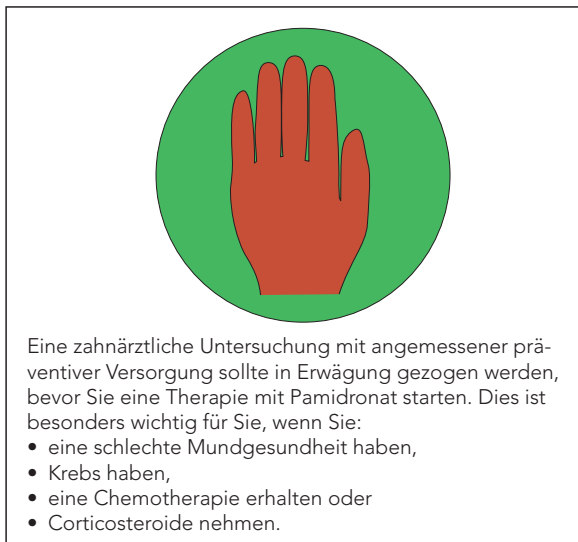


Abb. 1-8a Die FDA verlangte 2004 die Aufnahme eines Statements unter den Medikamentennebenwirkungen bei allen intravenös zu applizierenden Bisphosphonaten.



Abb. 1-8b Die von der FDA verlangte Zometa-spezifische Nebenwirkungsdeklaration.

worden waren und die für einen Zeitraum von 8 oder mehr Wochen exponierten Knochen aufwies, ohne dass eine Kopf-Hals-Radiatio vorgelegen hatte. Die Ergebnisse zeigten, dass 180 Patienten (100 %) aktuell Bisphosphonate (Fosamax) erhielten oder zuvor erhalten hatten, 127 intravenös und 53 oral. Keiner dieser Patienten hatte eine vorherige Osteomyelitis und in nur 28 % (51/180 Patienten) konnte ein weiteres Medikament ausgemacht werden, das potenziell mit einer Osteonekrose in Zusammenhang stehen könnte. Bisphosphonate sind in der Tat die einzige Ursache für diese Art der Osteonekrose der Kiefer. Kein anderes untersuchtes Medikament bzw. keine andere Komorbidität führte in Abwesenheit von Bisphosphonaten zur Entwicklung von exponiertem Knochen im Bereich der Kiefer.

Novartis lud im Dezember 2003 und erneut im April 2004 Zahnärzte, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, Onkologen, Dentalhygieniker und andere zur Diskussion von Patientenfällen und zur Erstellung von Präventions- und Behandlungsprotokollen ein.

Durch diese Konferenzen wurde die FDA auf den Zusammenhang zwischen den Osteonekrosen der Kiefer und den Medikamenten Aredia und später Zometa aufmerksam. Die FDA reagierte unverzüglich, indem sie eine sogenannte Black-Box-Warnung für diese Medikamente verhängte, die stärkste mögliche Warnung, die durch die FDA ausgesprochen werden kann (Abb. 1-8a und 1-8b). Im weiteren wurde die Osteonekrose der Kiefer in die Produktinformation für Behandler und Pharmazeuten mit aufgenommen. In einem so genannten White-Paper-Artikel wurden Diskussionen und Empfehlungen, die ebenfalls aus dieser Konferenz hervorgegangen waren, im *Journal of Oncology Practice* veröffentlicht.¹⁴ Leider wurde in diesem Artikel eine Ursachen-Wirkungs-Beziehung nicht mit aufgenommen und die meisten Empfehlungen waren nicht spezifisch und nicht durch Daten untermauert. Im November 2006 berief auch Merck ein Gremium von über 20 Experten ein, inklusive des Autors dieses Buches. Ein White-Paper ging hieraus nicht hervor.



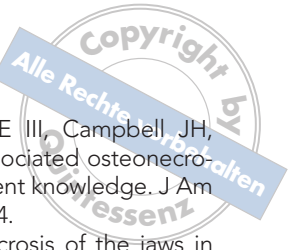
Abb. 1-9 Ein im *British Medical Journal* von 1899 publizierter Artikel berichtete über das Auftreten von freiliegendem Kieferknochen und Knochennekrosen bei Arbeitern, die weißem Phosphor ausgesetzt waren. *Phossy jaw* wurde diese Krankheit genannt.¹⁷

Im Januar 2005 wies die FDA die Firmen Roche (Hersteller von Boniva), Procter and Gamble (Hersteller von Actonel) und Merck (Hersteller von Fosamax) auf die der FDA am 1. Dezember 2003 zugekommenen, inadäquaten Beipackzettel hin und empfahl spezifische Änderungen und Ergänzungen bei den Sicherheitshinweisen. In den zwei durch die FDA vorgelegten Paragraphen wurde zusätzlich darauf hingewiesen, dass Osteonekrosen der Kiefer auch bei postmenopausaler Osteoporose und anderen Erkrankungen auftreten könnten. Beide, Roche sowie Procter and Gamble, akzeptierten die Empfehlungen. Merck hingegen tat dies nicht, ließ den Text zu den Osteoporosepatienten weg und implizierte dadurch, dass nur Tumorpatienten Osteonekrosen entwickelten – ein Irrglaube, der sich noch Jahre unter Ärzten halten sollte.

Bezüglich der steigenden Zahl an subtrochantären Femurfrakturen wies die FDA im Oktober 2010 darüber hinaus auf ein mögliches Frakturrisiko bei Osteoporosemedikamenten hin.¹⁵ Diese Warnung betraf alle

in der Osteoporosetherapie eingesetzten Bisphosphonate und forderte Änderungen in der Produktbeschreibung.

Obwohl das Lehrbuch von Marx und Stern erstmalig BIONJ beschreibt, wurde genau diese Erkrankung bereits vor mehr als 100 Jahren als Berufserkrankung namens *phossy jaw* beschrieben.^{4,16,17} Arbeiter in Phosphorminen und vor allem Arbeiter in Streichholzfabriken in den USA und Großbritannien, die engen Kontakt zu erhitzten Phosphordämpfen hatten, entwickelten nicht heilende Areale exponierten Knochens im Bereich des Mundes in enger Korrelation zur Zeitspanne, die sie in der Fabrik bereits gearbeitet hatten (Abb. 1-9).^{17,18} Kürzlich wurde gezeigt, dass diese chronische Exposition gegenüber phosphorhaltiger Luft zu einer Akkumulation von Bisphosphonatverbindungen im Knochen führte und in derselben Erkrankung resultierte, die heute durch medikamentösen Einsatz von Bisphosphonaten hervorgerufen wird.^{19–21}



Literatur

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehotra B (Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119–130.
2. Neviasser AS, Lane JM, Lenart BA, Edoobar-Osula F, Lorich DG. Low energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346–350.
3. Lee P, Seibel MJ. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med* 2008;359:317.
4. Marx RE, Stern DS. Biopsy principles and techniques. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment*. Chicago: Quintessenz, 2002:36–38.
5. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115–1157.
6. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: Risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238–1239.
7. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104–1107.
8. Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:391–392.
9. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws. Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567–1575.
10. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658–1668.
11. Markiewicz MR, Margarone JE III, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A review of current knowledge. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1669–1674.
12. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: Strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1675–1681.
13. Raje N. Symposium on bisphosphonate induced bone necrosis. Session 98 SM-10. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, Boston, 21–28 Sept 2005.
14. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7–14.
15. The FDA website. Possible risk factor with osteoporosis drugs. <http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm229127.htm>. Accessed 4 December 2010.
16. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682–689.
17. Dearden WF. Fragilitas ossium amongst workers in Lucifer match factories. *Br Med J* 1899;2:270–271.
18. Dearden WF. The causation of phosphorus necrosis. *Br Med J* 1901;2:408.
19. Marx RE. Uncovering the cause of “Phossy Jaw” circa 1858 to 1906: Oral and maxillofacial surgery closed case files—case closed. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2356–2363.
20. Miles AE. Phosphorus necrosis of the jaw: “Phossy jaw.” *Br Dent J* 1972;133:203–206.
21. Hamilton A, Hardy HL. *Industrial Toxicology*, ed 2. New York: Paul B. Hoeber, 1949:138–149.

Sachregister

(Hinweis: Der Buchstabe A nach Seitenzahlen verweist auf Abbildungen und der Buchstabe T auf Tabellen.)

A

Aclasta VIII, 12T
Actinomyces 41, 41A, 47A, 57, 70, 79, 97
Actonel s. Risedronat
Albers-Schönberg-Krankheit 37–38
Alendronat VII, 1, 9–14, 33–35, 73, 76, 85, 89, 106, 115–120, 125–138, 144–145, 153
Beschreibung 9
chemische Struktur 11T
Dosierung 12T, 48, 77, 77T, 88A
Fallbeispiele 106, 115–120, 125–138, 144–145
Femurfrakturen bei Einnahme von 24, 33, 48
freiliegender Knochen bei Gabe von 48, 74A–76A, 115, 115A, 129, 129A
hypermineralisierter Knochen verursacht durch 14
Indikation für 5, 9, 12T, 21, 77T
Knochenfraktur nach Anwendung von 1, 2A, 24, 48, 76
Langzeiteinnahme 76
Off-Label-Use 9, 21
Osteopeniebehandlung 11, 117, 124, 128, 133–135

Osteoporosebehandlung 9, 12T, 21, 33, 77T, 115, 118–119, 144–145
parodontaler Knochenverlust 89A
Risiko einer Bisphosphonat-induzierten Nekrose 77, 118–119, 129
Wundheilung nach Aussetzen von, Fallbeispiel 138
Alveolarknochen
Akkumulation von Bisphosphonaten im 1, 3A, 53
freiliegender 1, 2A, 6, 16A, 38A, 43A, 48–52, 49A–51A, 74A, 75A
Frühzeichen der Bisphosphonattoxizität 3A, 4A, 78–79
Knochenumbaurate 40, 53
Nebenwirkungsrisiko von Bisphosphonaten 35, 78A
Osteonekrose 16A, 40, 54T
Osteopetrose 37–44
Sequester vom 75A, 88A, 89, 117A, 127, 127A, 131, 131A, 133, 134A, 145
Sklerose 78A, 79
Trauma 54
Angiogenesehemmer 154, 155T
Aredia s. Pamidronat

B

Behandlungsempfehlungen 55–71
Beipackzettel 6A, 7
Bevacizumab 149
Bichat-Fettpfropf 51, 65, 69, 140, 140A, 141, 141A, 147
Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BP-ONJ) 149–167
Leitlinie 152–167
Bisphosphonate
Akkumulation im Alveolarkamm 53
bei Tumorpatienten 52
chemische Struktur 10A, 11T
Effekte auf Osteoklasten 21–24
Entwicklung von exponiertem Knochen durch 4–6
Halbwertszeit 12, 71, 77, 145
intravenöse 4, 13A, 21, 45–72
Pausierung 71
Therapie aufgrund einer Metastasierung 57
während der Therapie mit 58–60
zahnärztliche Behandlung und 55–71, 112–114
Maßnahmen vor Behandlungsbeginn 55–58
Nebenwirkungsrisiko bei Kindern 35



- orale 13A, 21, 33, 73–91
 Akkumulation im Knochen 83
 dental-orale Vorbereitung 83–86
 Off-Label-Einsatz 35, 73, 105
 Osteoporosetherapie 33, 77T
 Pausierung 78, 82, 85, 87, 89
 Risiko einer Osteonekroseentwicklung 75–83
 während der Therapie mit 86–90
 organspezifische Toxizität 84
 Pausierung 71, 84, 117, 145
 Pharmakokinetik 15–16
 Prophylaxe unter und nach Therapie 159–160
 Prophylaxe vor Therapiebeginn 158–159
 Toxizität auf den Knochen 15–18, 70, 78–79, 78A, 84, 113, 113A
 Wirkweise 9–15, 13A
 Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer (BIONJ)
 auslösende Ursachen 54T, 74
 Beginn 54, 54T
 Behandlung 55–69, 83–90
 Definition 1, 45, 149
 Forschungsgeschichte IX–X, 4–7
 intravenöse 45–72
 Behandlung und Vermeidung 55–69
 Fallbeispiele 94–114, 139–148
 klinische Manifestation 45–48
 Komorbiditäten 52–53
 nicht empfohlene Begleittherapien 69–71
 Stadieneinteilung 48–52
 Kieferhöhlenbeteiligung 49, 50A, 65
 klinische Anzeichen 1, 45–48
 laborchemische Risikostratifizierung 79, 79T
 orale 75–91
 Behandlung und Vermeidung 83–90
 Fallbeispiele 118–138
 Risikofaktoren 76–83
 Prävention 55–69, 83–90
 Stadieneinteilung 48–52, 149
 Stadium 0 112–114, 118–123
 Stadium I 48–49, 94–95, 115–117, 142–148
 Stadium II 49, 49A, 129–132
 Stadium III 49, 50A, 51, 51A, 96–111, 124–128, 133–141
 Terminologie 19–20, 149
 Therapieergebnisse 69
 Vermeidung 55–69, 83–90
 Bisphosphonattoxizität, Frühzeichen der 3A, 4A, 58A, 78A, 79
 BMD-Werte 30–35, 31A, 32A
 bone metabolic unit (BMU) 23, 23A, 24, 24A, 78A, 84
 Bonviva s. Ibandronat
 Brustkrebs 26, 28, 94–98, 103–104, 112–113, 146, 153
- C**
 Calcitonin 86
 Candida 100A, 102
 Clindamycin 57, 70, 96, 97, 99, 103–105, 129, 133, 135
 Corticosteroide 76
 CTX-Wert 74A–76A, 79A, 79–83, 79A, 79T, 81A, 116–119, 119A
 cutting cone 23, 23A
- D**
 Debridement 4, 39A, 40, 40A, 49–52, 61, 69, 74, 85, 89, 90, 116, 117, 126, 127A, 129–132, 135, 140, 147, 148
 Denosumab 85, 149
 Didronel s. Etidronat
 Dual-Röntgen-Absorptiometrie 30
- E**
 Eikenella 57, 70, 97
 Etidronat 9, 21, 73
 chemische Struktur 11T
 Dosierung 12T, 77T
 Indikation 12T, 77T
 Morbus-Paget-Behandlung 29, 73, 77T
 Osteonekrose durch 29
 Exazerbation 51, 57, 61, 62, 63A
- F**
 Fallbeispiele 94–148
 Femurfraktur 1, 2A, 7, 24, 33, 48
 Fistel 41, 41A, 49, 50A, 59, 62, 65A, 66A, 69, 96–98, 96A, 98A, 100, 100A, 106, 106A, 107, 109A, 110, 111A, 124A, 124–127, 140, 141, 145
 Fistel in die Nasenhaupthöhle 147, 147A
 Fosamax s. Alendronat
 Fraktur(en) 33–34, 89
 bei Osteopetrose 38A, 40, 43A
 bei Osteoporose 29, 33
 Femur- 1, 2A, 7, 24, 33, 48
 Frontzahn, Fallbeispiel 112–114



Häufigkeit 35
 Kompressions- 30A
 Mikro- 24
 multiple, durch Osteolysen,
 Fallbeispiel 106–111
 nekrotischer Knochen 89A
 pathologische 49, 51, 51A,
 61, 62
 Risiko einer 30, 33

G

Geschichte der Bisphospho-
 nat-induzierten Osteo-
 nekrose der Kiefer 4–7,
 7A, 37
 Gingivitis 120
 Granulationsgewebe 110,
 126, 126A, 129, 136A, 137

H

Hefeninfektion 102
 Hemimandibulektomie
 109–110
 Hemimaxillektomie 51,
 103–105, 103A
 Howship-Lakune 22, 22A, 23,
 45, 47A
 Hypokalzämie 39
 tumorinduzierte 21, 27–28, 52
 Hypermineralisation, bei
 Osteopetrose 38
 Hyperphosphatämie,
 idiopathische 35

I

Ibandronat VII, 73
 chemische Struktur 11T
 Dosierung 12T, 77T
 Indikation 12T, 73, 77T
 Osteoporosebehand-
 lung 73, 77T

ILG₁ und ILG₂ 22–24, 23A,
 25A
 Implantate 54, 54T, 57, 59,
 60, 68A, 76, 82, 83, 86, 90,
 90A
 Fallbeispiele 100–102,
 100A–101A, 124–128,
 129, 139, 139A–141A
 Infektion 49A, 50A, 51, 64A,
 71, 87, 88
 Fallbeispiele 97, 99, 103–
 105, 107–110, 124–128,
 129, 131, 133, 136–138,
 139–141
 sekundäre, Vermeidung
 143, 144, 147

K

Kalzium 27–28
 Karzinome 48, 52, 94–95, 103
 Fallbeispiele 94–114,
 139–141, 146–148
 oropharyngeale 26–28
 Kastenresektion 62
 Knochen
 Alveolarkamm
 s. Alveolarknochen
 Bestandteile 22
 exponierter und sekundär
 infizierter 41A
 Knochendichte 29–35, 31A
 Knochenerneuerung 24, 30
 Knochennekrose, avaskuläre
 19
 Knochenneubildung 21–25,
 25A
 Knochenresorption
 Marker 80T
 tumorbedingt 27A
 Knochentoxizität der Bisphos-
 phonate 1, 15–18, 113,
 113A
 Knochenumbau 18, 19A,
 21–24, 23A, 76–85, 126,
 131–132, 135A, 138

fehlender, bei Osteopetrose
 40A

Knochenumbaumarker
 79–82, 79A, 81A, 87
 Knochenumbaurate 29, 30,
 35, 97, 116, 134
 Komorbiditäten 52–53
 Kontinuitätsresektion 62

L

Laborchemische Tests 79–83
 Lamina dura
 okklusionsbedingter Zug
 auf 17A
 Verlust der 1, 3A, 17A, 57,
 58A, 78A, 79, 113, 113A,
 130
 Langzeitantibiose 61, 150
 Lappen, Musculus-tempora-
 lis- 147
 Lappenplastik 62
 Leitlinie, S3-, Bisphosphonat-
 assoziierte Osteonekrose
 der Kiefer (BP-ONJ)
 152–167
 Levofloxacin 104–105,
 136–138

M

Methotrexat 75, 77–78, 82,
 84
 Moraxella 57, 70, 97
 Morbus Gaucher 21
 Morbus Paget 12T, 28–29,
 28A, 29A, 73, 153
 Multiples Myelom 27, 28,
 52, 100–101, 106–111,
 139–141, 153

**N**

Nahtmaterial 11A
 Nasenhöhle, Fistel in 147,
 147A
 Nephrektomie 103
 Nierenzellkarzinom,
 Fallbeispiel 103
 NTX-Knochenumbaumarker
 79A, 80, 80T

O

Oberkiefertumoroperationen
 65
 Obturator 65, 69, 104, 148
 Off-Label-Einsatz, Bisphos-
 phonate und 9, 21, 35,
 73, 105
 Okklusion 17A
 ONJ s. Bisphosphonat-asso-
 ziierte Osteonekrose der
 Kiefer (BP-ONJ)
 Osteoblasten 21–25
 Osteochemonekrose 19
 Osteoklasten 21–25, 79A,
 80T, 81–84
 Effekte der Bisphosphonate
 auf 21–24, 27A
 Entwicklungsstufen 22A
 Interaktion mit Osteo-
 blasten 24–25
 Knochenneubildung
 und 21–24, 22A–23A
 Knochenresorption 22A,
 27A
 Knochenumbau und 21–24,
 22A–23A
 Morbus Paget und 29A
 Präkursorzelle 22, 23A, 25, 82
 Tumorzellen und 25–26,
 26A
 Osteolyse(n) 49, 50A, 59, 62,
 63A, 65A, 129, 130A, 133,
 134A
 aufgrund sekundärer
 Infektion 97–98

bis an die Unterkieferbasis
 125, 125A, 127A
 durch multiples Myelom
 ausgelöste 106–108,
 107A–108A
 mottenfraßähnliche 100,
 101A
 tumorbedingte 21
 über den Alveolarkamm
 hinaus 49
 Osteomyelitis 46, 46A, 47A,
 61, 124–128, 133–138
 Osteonekrose
 manifeste 88–90
 Patienten mit bestehender
 60–68
 Osteopenie 30–33, 31A, 124,
 133
 Osteopetrose 1, 35, 37–44
 Albers-Schönerg-Krankheit
 37–38
 Behandlung der 42–44
 bei Kindern 40
 Fisteln bei 41, 41A
 Frakturen bei 40–42, 41A–
 43A
 Hypermineralisierung
 bei 38, 40
 Infektionen bei 39, 41, 41A
 Kieferresektion 43A
 Knochenerneuerung und 38
 Komplikationen bei 38–41
 Manifestation 37–41
 Osteonekrose 40–44
 zahnärztliches Management
 bei 42–44
 Osteoporose 29–33, 79, 82,
 85–86, 33T
 Alternativen zu Bisphos-
 phonaten 85
 Behandlung mit Bisphos-
 phonaten 9, 12T, 21,
 73, 75, 77T, 115, 118,
 144–145, 153
 Fallbeispiele 115–117,
 118–119, 129–132,
 142–143, 144–145

juvenile 21
 Knochendichtemessung
 30–34
 Kompressionsfrakturen 30A
 Orale Bisphosphonate
 und 29–34, 29A, 31A, 32A
 Pathophysiologie 30
 postmenopausale 21,
 29–30, 30A, 34, 85
 steroidinduzierte 75–76
 WHO-Klassifikation 31A,
 31–32, 33T
 Osteoprotegerin (OPG)
 24–25
 Osteoradionekrose 5, 45,
 46A, 47A, 48, 65, 70, 88,
 149
 Osteosklerose 2A, 3A, 96,
 97A, 101A, 129, 130A
 Östrogene 29–30, 85–86

P

Pamidronat 4, 21, 35
 Absetzen vor Zahnextrak-
 tion 105
 bei idiopathischer Hyper-
 phosphatämie 35
 bei Tumorbefall im Knochen
 26
 chemische Struktur 11T
 Compassionate-use 21
 Dosierung 12, 12T
 freiliegender Knochen bei
 Gabe von 48
 Indikation 11–12, 12T
 Nebenwirkungen 6A
 Off-Label-Einsatz 21
 Risiko einer BIONJ 48
 Parathormon 21–22, 27
 Parathormon-related Peptid
 26, 27
 Parodontalchirurgie, freilie-
 gender Knochen nach 1
 Parodontalspalt, Weitung
 des 1, 4A, 78A, 97, 113



Parodontitis, Beginn einer
 BIONJ 53, 54, 54T
 Penicillin VK 42, 51, 57,
 61–62, 95, 98–99, 102,
 105, 107, 110, 131, 147
 Penicillinallergie 70, 103–105,
 133
 Peptid 26, 27, 79, 79A, 79T,
 80, 80T, 81A, 82
 Phoshy jaw IX, 7, 7A
 Platelet-rich Plasma 140,
 141A
 Plattenepithelkarzinom, oro-
 pharyngeales 26, 26A, 27
 postmenopausale Frauen,
 Einsatz von oralen Bis-
 phosphonaten 21, 29–30,
 30A, 75
 Präosteoblast 25A
 Präosteoklast 84–85
 Prednison 75–77, 84, 90
 Processus condylaris 3A
 Prophylaxe, zahnärztliche 60
 Prothesendruckstellen 18A,
 60

R

Raloxifen 85, 86, 128
 Ramus 1, 3A, 18A, 133–134
 RANKL 22, 22A, 24–25, 25A
 Antikörper gegen 85, 149
 RANK-Rezeptor 24, 25A
 Reclast 73, 74A, 142–145
 Rekonstruktionsplatte 62, 65,
 63A–66A, 71, 110, 136A,
 137–138, 137A–138A
 Resektion 62, 89A, 90
 Oberkiefer 65, 67A–68A,
 103–105
 Unterkiefer 3A, 62–67,
 63A–67A, 109–111
 Risedronat VII, 73, 77T
 chemische Struktur 11T
 Dosierung 12T, 77T
 Indikation 12T, 77T

Osteopeniebehandlung,
 Fallbeispiel 120
 Osteoporosebehandlung
 5, 11, 12T, 77T
 ruffled border 22, 22A

S

Sauerstoff, hyperbarer 70,
 70A
 Schmerzkontrolle 51
 Fallbeispiele 95–111,
 124–127, 131–141
 Sequester 75A, 88A, 89,
 117A, 127, 127A, 131,
 131A, 133, 134A, 145
 Sigma 23, 24A
 Skelid s. Tiludronat
 Sklerodermie 142–143
 Sklerosierung 1, 2A, 3A15–
 16, 15A, 17A, 18A, 113,
 113A, 130A
Stenotrophomonas
maltophilia 126
 Steroide 75, 115, 124, 129,
 133

T

Technetium-99m-Methylen-
 diphosphonat 9, 10A, 16,
 133, 135A
 Teriparatid 86
 Terminologie 19–20, 149
 Therapie
 bei freiliegendem Knochen
 60–62
 BIONJ Stadium III 62–68
 dentale, vor Bisphosphonat-
 therapie 57–58, 83–86
 dentale, während Bisphos-
 phonattherapie 58–60,
 86–90
 Tierstudien 4, 5
 Tiludronat 9, 21, 73

chemische Struktur 11T
 Dosierung 12T
 Indikation 12T, 77T
 Morbus-Paget-Behandlung
 29, 77T
 Osteonekrosen und 29
 Titan-Rekonstruktionsplatte
 62, 65, 63A–66A, 71,
 110, 136A, 137–138,
 137A–138A
 Torus 16, 17A, 57, 57A, 59,
 61, 112, 112A, 148
 mandibularis 94, 94A
 multilobulierter mandibu-
 lärer 76, 76A
 palatinus 146–147, 146A
 palatinus, Freiliegen nach
 Reclastgabe, Fallbei-
 spiel 144–145, 144A
 Tumor(e) 27, 52, 82, 153
 Einsatz von Bisphospho-
 naten bei 26, 153
 Hyperkalzämie durch 27–28
 Knochenresorption und
 25–28, 27A
 Limitierung des Wachstums
 26
 metastasierender 95
 metastatischer, im Knochen
 26
 Oberkiefer 65
 Tumorpatienten 52, 82,
 94–114, 139–141, 146–148
 Komorbidität 52
 T-Wert 31–33, 31A

U

Unterkiefer, nekrotischer 43A,
 62, 135–138
 Unterkieferresektat 66A
 Unterkieferresektion 3A,
 109–111, 135–138

**V**

Vaskularisation, erhöhte, bei Morbus Paget 28–29
 VEGF, Wachstumsfaktor 149–150
 Verbindung, oroantrale oder oronasale 65, 67A
 Vollprothese 19A

W

Wachstumsfaktoren 70A, 149–150
 Weichgewebsverlust 64A
 Wundheilung eingeschränkte, bei Osteopetrose 39
 Einsatz von Bisphosphonaten nach 87

nach Aussetzen von Fosamax, Fallbeispiel 138
 Störungen 87, 110, 129–130, 142

Z

Zahn, Anatomie 17A
 Zahnbehandlung, Risiko einer Osteonekrose 55–60
 Zahnextraktion
 Beginn einer BIONJ nach 54, 54T
 freiliegender Knochen nach 1, 106A, 113, 135
 Trauma nach 16
 Zahnfraktur, Fallbeispiel 112–114
 Zoledronat VIII, 6, 21, 73, 153

Absetzen vor Zahnextraktion, Fallbeispiel 103–105
 bei Tumorbefall im Knochen 26, 114
 chemische Struktur 11T
 Dosierung 12T
 freiliegender Knochen bei Gabe von 48, 146, 146A
 Halbwertszeit 146
 Indikation 12T
 Nebenwirkungsdeklaration 6A
 Osteonekrose durch, Fallbeispiele 94–95, 96–99, 100–111, 142–143, 146–148
 Zomata s. Zoledronat
 Zungenlappen 147–148
 Z-Wert 31–33
 Zytokine 22A, 25A, 70