

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des
Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar
Kommissarischer Direktor: Dr. med. Heiko Landau

**Medizinische Vorgeschichte,
Diagnostik, Therapie und Resultate
bei Patienten/-innen mit
Bisphosphonat-assoziiertes Knochennekrose
der Kieferknochen
- eine retrospektive Untersuchung**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes
2018

vorgelegt von Franziska George, geb. Heindl
geboren am 17.07.1988 in Kirchheimbolanden

Für Enrico,
Magdalena und Raphael

Inhaltsverzeichnis

1 ZUSAMMENFASSUNG	1
2 EINLEITUNG.....	5
2.1 Einleitung.....	5
2.2 Fragestellung.....	21
3 MATERIAL UND METHODIK.....	22
4 ERGEBNISSE.....	25
4.1 Medizinische Vorgeschichte	25
4.2 Diagnostik.....	38
4.3 Therapie	49
4.4 Resultate	59
5 DISKUSSION.....	65
6 LITERATURVERZEICHNIS	80
7 DANKSAGUNG	87
8 LEBENSLAUF.....	88
9 ANHANG.....	89
9.1 Tabellenverzeichnis.....	89
9.2 Abbildungsverzeichnis.....	90
9.3 Fragebögen.....	91

1 ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund der Osteoklastenhemmung werden Bisphosphonate bei Erkrankungen, welche den Knochenstoffwechsel beeinträchtigen, eingesetzt. Hierbei stellt die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose eine ernstzunehmende Komplikation dar, deren Behandlung oft schwierig ist. Ziel dieser Untersuchung war es, durch eine retrospektive Analyse, mögliche prädisponierende Faktoren herauszufinden, um die Primärprävention zu vereinfachen. Weiterhin sollten diagnostische und therapeutische Maßnahmen ausgewertet werden, um die Frühdiagnostik und das Therapie-Outcome zu diskutieren.

Zu diesem Zwecke wurden retrospektiv die Vorgeschichte und der klinische Verlauf von insgesamt 47 Patienten/-innen, die in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar von 2006 bis 2013 erstmals vorstellig wurden, analysiert.

Es zeigte sich, dass ein typischer Patient dieser Untersuchung weiblich (72,3%), 68 Jahre alt war und im Vorfeld eine intravenöse (69,0%) stickstoffhaltige (in 52,4% Zoledronat) Bisphosphonat-Therapie auf Grund einer malignen Vorerkrankung (76,6%) erhielt. In 74,3% ging eine Zahnextraktion der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose voraus. Zu den häufigsten Symptomen zählten Schmerzen (21,9%) und Schwellungen (18,8%). Häufige Begleiterkrankungen waren: arterielle Hypertonie (83,7%), Diabetes mellitus (37,2%) und thyreotische Erkrankungen (30,2%). 75,6% der Patienten/-innen waren Nichtraucher und 79,5% normalgewichtig. Die Nekrosen waren meist solitär (73,8%) und im mandibulären (68,3%) Prämolaren- / Molarenbereich (87,6%) lokalisiert. Begleitsymptome wiesen 29,2% der Patienten/-innen auf. Alle Patienten/-innen stellten sich in einem bereits fortgeschrittenen Stadium (Stadium 2 (86,2%) und 3 (13,8%) nach Ruggiero et al. (2009)) vor. Bei 96,9% der Patienten/-innen waren radiologische Auffälligkeiten, wie persistierende Extraktionsalveolen (57,1%), Osteolysen (55,6%) und Sklerosierungen (38,1%) vorhanden. Histologisch dominierten Entzündungen (78,9%) und Nekrosen (63,5%); mikrobiologisch überwogen Streptokokken- (66,7%) und Staphylokokken-Spezies (40,0%). Die Labordiagnostik zeigte meist ein leicht erhöhtes CRP mit normwertigen Leukozyten. Die Behandlung bestand zu 75,4% in einer zunächst konservativen, gefolgt von einer operativen Therapie. Diese war in 77,0% eine Sequestrotomie und/oder modellierende Osteotomie und wurde bei 95,2% der

Patienten/-innen in Intubationsnarkose durchgeführt. Die postoperative Ernährungsform erfolgte bei 59,7% der Patienten/-innen durch eine Magensonde. Antibiose der ersten Wahl war Clindamycin. Die Komplikationsrate nach therapeutischer Intervention betrug 67,8%. Ein signifikant schlechteres Outcome hatten Patienten/-innen mit folgenden Merkmalen: männlich, intravenöse Bisphosphonattherapie, maligne Grunderkrankung, Eingriff in Lokalanästhesie, keine Fistel und/oder keine arterielle Hypertonie.

Zur Diskussion stehen mögliche Risikofaktoren, die eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose begünstigen könnten. Meist waren Frauen von der Erkrankung betroffen. Intravenöse Bisphosphonate und hierunter vor allem stickstoffhaltige Präparate (vorwiegend Zoledronat), maligne Grunderkrankungen und Diabetes mellitus stellten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kiefernekrose dar. Auch wenn Kortikosteroide, Adipositas oder Nikotinkonsum häufig als prädisponierende Faktoren diskutiert werden, können weder diese noch andere Kofaktoren als Risikofaktoren bestätigt werden. Dentoalveoläre Eingriffe scheinen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Erkrankung zu spielen. Hierbei können vor allem vorangegangene Zahnextraktionen als auslösende Ursache angesehen werden. Prophylaktisch sollte deswegen immer eine umfassende Zahnsanierung vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten erfolgen. Das Risiko für die Entwicklung einer Kiefernekrose scheint im Unterkiefer und im Molarenbereich am höchsten zu sein. Radiologische Korrelate sind häufig, aber unpathognomonisch; ein vermehrtes Einsetzen der Computertomographie-Diagnostik könnte eine frühe Diagnosestellung möglicherweise verbessern. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine infizierte Nekrose des Kieferknochens ohne stark erhöhte Infektionsparameter aus. Bei fortgeschrittenen Stadien sollte eine operative Sanierung in Intubationsnarkose erfolgen, obwohl die Quantifizierung des abzutragenden Knochens hierbei eine Herausforderung darstellt. Der Beginn einer frühzeitigen antibiotischen und analgetischen Therapie ist bedeutend. Da sowohl die Therapie, als auch die frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung problematisch sind, ist die Aufklärung und die Prophylaxe vor einer möglichen Therapie mit Bisphosphonaten entscheidend, um diese ernsthafte Komplikation zu vermeiden.

SUMMARY

Medical prehistory, diagnostics, therapy and results of patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw - a retrospective study

Bisphosphonates are known to inhibit osteoclastic activity, so that they are used in metabolic disorders of bone metabolism. The bisphosphonate-associated osteonecrosis is a serious complication. The clinical treatment may be difficult. Aim of this investigation was to identify risk factors in a retrospective analysis to facilitate an early prevention and therapeutic asset. Furthermore, diagnostic and therapeutic procedures were evaluated, to discuss early diagnosis and therapy outcome.

For this purpose 47 patients of the department for maxillo – facial surgery of University Hospital Saarland with first presentation between 2006 and 2013 were retrospective analyzed. Criteria for evaluation were medical history, clinical diagnosis, therapeutical method and result of treatment.

It turned out that a typical patient of this study was 68-year-old, female and underwent a preliminary intravenous therapy with bisphosphonates (69,0%) with a nitrogenous substance (52,4% zoledronate) due to a malignant disease (76,6%). 74,3% had tooth extractions before the beginning of the bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Pain (21,9%) and swellings (18,8%) were the first primary symptoms. Arterial hypertension (83,7%), diabetes mellitus (37,2%) and thyroid diseases (30,2%) were the most frequent concomitant diseases. The majority of the patients were nonsmokers (75,6%) and showed normal body weights (79,5%). The detected osteonecrotic lesions were mostly solitary (73,8%) and located in the mandibular (68,3%) premolar / molar (87,6%). Extraoral manifestations were seldom (29,2%). Upon the first clinical examination all patients were in an advanced staged (Stage 2 (86,2%) and 3 (13,8%) according to the staging of Ruggiero et al. (2009)). In almost all patients (96,9%) radiological signs, mostly extraction sockets (57,1%), osteolysis (55,6%) and sclerosis (38,1%), were detectable. In addition, infections (78,9%) and necrosis (63,5%) dominated histological findings, streptococci (66,7%) and staphylococci (40,0%) were

the most frequent bacteria to be found. Laboratory diagnostics showed a slightly increased CRP with normal leucocyte counts. The initial step of the therapeutic concept was a conservative treatment in most cases, followed by surgical therapy (75,4%) in general anesthesia (95,2%) by sequestrotomy and/or osteotomy (77,0%). In the majority of cases (59,7%) postoperative parenteral nutrition was performed and clindamycin was the antibiotic treatment of choice. Clinical follow up showed various complications (67,8%) predominantly in male patients, patients with intravenous bisphosphonate therapy, patients with malign diseases, patients treated under local anesthesia, patients without fistula and patients without arterial hypertension.

Potential risk factors, which may enhance bisphosphonate-associated osteonecrosis are discussed. Women have a high disposition to develop the lesions. Intravenous bisphosphonate application particularly when using nitrogenous bisphosphonates (mainly zoledronate), malignant diseases and diabetes mellitus also seem to enhance the risk for osteonecrosis development. Even though corticosteroids, obesity and nicotine abuse are discussed as potential predominant factors, this study cannot confirm these or other cofactors. It seems that dentoalveolar procedures are playing an essential role in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis, particularly previous tooth extractions may trigger the outbreak of these lesions. Due to that a comprehensive dental restoration before the beginning with a bisphosphonate therapy is crucial. It seems, that there is an increased risk of osteonecrotic lesion development for the lower jaw and for the molar region. Radiological findings are not pathognomonic, an increased use of computer tomography scanning could possibly improve early diagnosis. The disease is characterized by an infected necrosis without strongly increased inflammation values. Surgical intervention under intubation anesthesia should be conducted in advanced stages, although it is difficult to quantify the damaged bone. An early antibiotic and analgetic treatment are of importance. Since therapy and early diagnosis are problematic, comprehensive information and prevention before using bisphosphonates are decisive to avoid this serious complication.

2 EINLEITUNG

2.1 Einleitung

Knochen gilt neben dem Zahnschmelz als einer der härtesten Substanzen des menschlichen Körpers, der großen Kräften standhalten kann (Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014). Histologisch gliedert sich das Knochengewebe in die Knochengrundsubstanz und in verschiedene Arten von Knochenzellen (Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014). Die Knochengrundsubstanz unterteilt sich in eine anorganische (65%) und organische Matrix (35%) (Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014). Die anorganische Matrix besteht vorwiegend aus Hydroxylapatit, die organische Matrix kann man weiter in einen ungeformten und geformten Teil unterscheiden (Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014). Die ungeformte Komponente wird von Proteoglykanen und Glykoproteinen (Osteokalzin, Osteonektin und Osteopontin) gebildet (Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014). Kollagen des Types I bildet die geformte Komponente der organischen Matrix (Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014) (Tab. 1).

Anorganische Matrix (65%)	Organische Matrix (35%)	
Hydroxylapatit	Ungeformt	Geformt
	Proteoglykane	Kollagen Typ I
	Glykoproteine	

Tab. 1: Zusammensetzung des Knochens nach Spanel-Borowski, Mayerhofer (2014). Der Knochen setzt sich aus einer anorganischen (65%) und organischen Matrix (35%) zusammen. Der anorganische Teil besteht vorwiegend aus Hydroxylapatit, der organische Teil lässt sich in einen ungeformten (Proteoglykane und Glykoproteine) und geformten Anteil (Kollagen Typ I) gliedern.

Im Knochengewebe kann man mehrere Arten an Zellen unterscheiden (Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014). Hierzu gehören die knochenbauenden Osteoblasten, die knochenerhaltenden Osteozyten, die knochenabbauenden Osteoklasten, sowie die Stammzellen (Bartl et al., 2006; Spanel-Borowski, Mayerhofer, 2014).

Der Knochen unterliegt physiologisch einem ständigen Umbau, um die biologische Plastizität des Knochens aufrecht zu erhalten, da auch die knochenerhaltenden Osteozyten einem Zelltod unterliegen (Marx, 2013; Spanel-Borowski, Mayerhofer,

2014). Um einen strukturierten Knochenumbau zu erreichen, organisieren sich Osteoklasten und Osteoblasten gemeinsam in einer „bone metabolic unit“ (BMU) (Marx, 2013). Zunächst beginnt der Umbau mit der Resorption von Knochenmaterial durch den Osteoklast, der durch zahlreiche Stimulatoren (z.B. Parathormon und RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)) aktiviert wird (Marx, 2013). Durch die mit der Knochenoberfläche verbundene „ruffled border“ der knochenabbauenden Zelle entsteht die sogenannte Howship-Lakune; ein abgeschlossener Raum in den der Osteoklast Salzsäure sezerniert und so ein saures Milieu schafft (Marx, 2013). Dies gelingt über eine ATP-getriebene H⁺-Pumpe und über einen Cl-Kanal (Graefe, 2011). Zusätzlich werden lysosomale Proteasen (Kathepsin K) und saure Proteasen (Tartrat-resistente saure Proteasen (TRAP)) freigesetzt (Bartl et al., 2006; Graefe, 2011). Durch die starke Salzsäure und die Enzyme wird der Knochen demineralisiert und die freigesetzten Bestandteile der Matrix können von Osteoklasten aufgenommen werden (Graefe, 2011; Marx, 2013).

Durch den Knochenabbau der Osteoklasten werden die Proteine BMP (bone morphogenetic proteins), ILG1 (insulin-like growth factor 1) und ILG2 (insulin-like growth factor 2) freigesetzt. Diese wirken wiederum aktivierend auf die Osteoblasten, sodass dadurch die neue Knochenmatrix gebildet werden kann (Graefe, 2011; Marx, 2013). Um ein Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und Knochenaufbau zu erreichen, stehen Osteoklasten und Osteoblasten über verschiedene Signalwege ständig miteinander in Verbindung (Marx, 2013). Über die Expression von RANKL in gebundener und löslicher Form und die Sekretion von M-CSF (Monozyten/Makrophagen-Kolonien-stimulierender Faktor) wirken die Osteoblasten aktivierend auf die Knochenresorption und damit auf die Osteoklasten (Graefe, 2011; Marx, 2013). Andererseits bewirken sie eine Hemmung der Osteoklasten durch OPG (Osteoprotegerin) (Graefe, 2011; Marx, 2013). Osteoprotegerin funktioniert als Fangrezeptor, indem es RANKL bindet und somit die Aktivierung der Osteoklasten verhindert (Graefe, 2011; Marx, 2013) (Abb. 1).

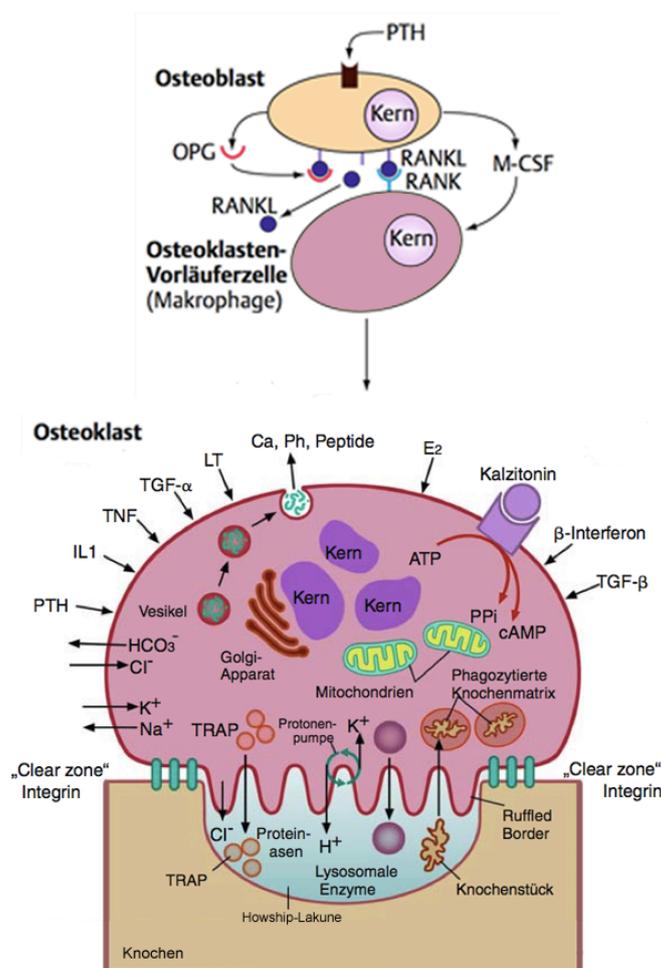


Abb. 1: Modifizierte Darstellung der Mechanismen des Knochenstoffwechsels nach Bartl et al. (2006) und Graefe (2011). Die Osteoklasten werden von zahlreichen Stimulatoren, wie beispielsweise Parathormon und IL-1, sowie von Osteoblasten (über die Expression von RANKL und Sekretion von M-CSF) aktiviert. Nach Aktivierung sezerniert der Osteoklast Salzsäure in die sogenannte Howship Lakune, um eine Knochenresorption zu erreichen. Um ein Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels zu erzielen, können sich Osteoklasten und Osteoblasten gegenseitig hemmen. Das von den Osteoblasten sezernierte Osteoprotegerin hemmt die Osteoklastenaktivierung.

Ist dieses komplexe Zusammenspiel des Knochenstoffwechsels zu Gunsten der Osteoklasten durch verschiedene Ursachen gestört, können die osteoklastenhemmenden Bisphosphonate in der Therapie eingesetzt werden (Offermanns, 2012).

Bisphosphonate sind Abkömmlinge des Pyrophosphats (P-O-P-Verbindung), welches in der Industrie, auf Grund der Eigenschaft Kalziumkarbonat zu lösen, genutzt wurde (Bartl et al., 2006; Graefe, 2011). Heutzutage findet es bei der Herstellung von Zahnpasten, sowie in der Knochenszintigraphie Verwendung (Marx, 2013). Bei Substitution des zentralen Sauerstoffs der Pyrophosphate durch Kohlenstoff entstehen Bisphosphonate, die früher auch Diphosphonate genannt wurden (Graefe, 2011; Marx, 2013). Durch die Arbeiten von H. Fleisch wurde der Grundstein des Einsatzes von Bisphosphonaten in der Therapie von Knochenerkrankungen gelegt (Bartl et al., 2006) (Abb. 2).

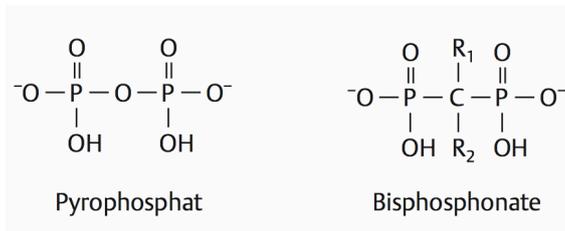


Abb. 2: Chemische Strukturformel von Pyrophosphat und Bisphosphonaten nach Graefe (2011). Durch Substitution des zentralen Sauerstoffs der Pyrophosphate durch Kohlenstoff entstehen Bisphosphonate.

Im Vergleich zu den Pyrophosphaten sind Bisphosphonate nicht hydrolytisch spaltbar, was sich entscheidend auf die Knochenresorption und damit auf die Wirkung ausschlägt (Bartl et al., 2006; Marx, 2013). Bei oraler Gabe weisen Pyrophosphate lediglich eine Halbwertszeit von 16 Minuten auf; Bisphosphonate haben dagegen eine Halbwertszeit von elf Jahren (Bartl et al., 2006; Marx, 2013).

Je nach Substitution der Seitenketten R_1 und R_2 (Abb. 2) können Bisphosphonate in drei verschiedene Gruppen eingeteilt werden (Bähr et al., 2013; Bartl et al., 2006) (Tab. 2):

1. Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution
2. Aminobisphosphonate
3. Am Stickstoff substituierte Bisphosphonate

Bisphosphonat	Handelsname	Stickstoff- haltig	Relative Potenz	Applikation	Primäre Indikation
<i>Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution</i>					
Etidronat	Didronel®	Nein	1	Oral	Morbus Paget
Clodronat	Bonefos®, Ostac®	Nein	10	Intravenös oder Oral	Knochen- metastasen
Tiludronat	Skelid®	Nein	50	Oral	Morbus Paget
<i>Aminobisphosphonate</i>					
Alendronat	Fosamax®	Ja	1000	Oral	Osteoporose
Pamidronat	Aredia®	Ja	1000- 5000	Intravenös	Knochen- metastasen
<i>Am Stickstoff substituierte Bisphosphonate</i>					
Ibandronat	Bonviva®	Ja	1000	Intravenös oder Oral	Osteoporose
Risedronat	Actonel®	Ja	1000	Oral	Osteoporose
Zoledronat	Zometa®	Ja	10000+	Intravenös	Knochen- metastasen
Zoledronat	Reclast®	Ja	10000+	Intravenös	Osteoporose

Tab. 2: Modifizierte Tabelle der verschiedenen Bisphosphonate nach Bartl et al. (2006), Marx (2013) und Scriba (2000). Bisphosphonate können je nach Substitution der Seitenketten in drei Gruppen eingeteilt werden. Zu den Bisphosphonaten ohne Stickstoffsubstitution zählen Etidronat, Clodronat und Tiludronat mit der geringsten Potenz. Die höher potenten Bisphosphonate mit Stickstoffanteil lassen sich in Aminobisphosphonate (Alendronat und Pamidronat) und am Stickstoff substituierte Bisphosphonate (Ibandronat, Risedronat und Zoledronat) unterscheiden. Für die Behandlung von Knochenmetastasen und Osteoporose kommen meist die potenteren Bisphosphonate zum Einsatz.

Die Verabreichung der Bisphosphonate kann entweder oral oder intravenös erfolgen. Auf Grund ihrer Polarität ist die intestinale Resorption allerdings gering und liegt zwischen <1% und 10% (Bähr et al., 2013; Bartl et al., 2006). Die restlichen 90-99%, die intestinal nicht resorbiert werden können, werden unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden (Graefe, 2011). Der gering resorbierte Anteil wird einerseits über die Niere ausgeschieden und andererseits im Knochen gebunden (Graefe, 2011). Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, vor allem mit Kalzium, verringert sich die intestinale Resorption um weitere 60-90% (Bartl et al., 2006; Graefe, 2011). Durch die intravenöse Gabe werden nur 30% der Bisphosphonate unverändert über den Urin oder den Gallenstoffwechsel ausgeschieden (Bartl et al., 2006). Bei den restlichen 70% erfolgt eine Knochenanbindung an das Kalzium des Knochens (Bartl et al., 2006) (Abb. 3).

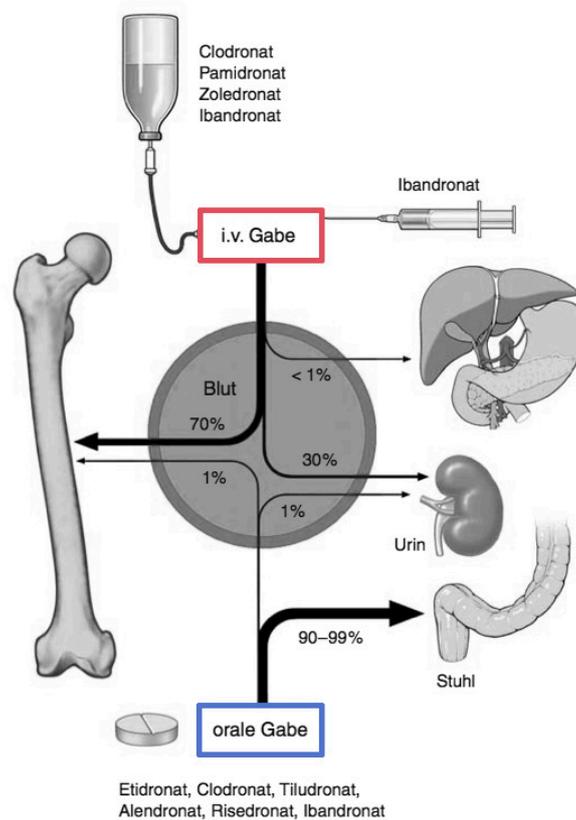


Abb. 3: Modifizierte Abbildung der Pharmakokinetik der Bisphosphonate nach Bartl et al. (2006). Bei oraler Einnahme von Bisphosphonaten wird nur ein geringer Anteil von <1 – 10% resorbiert. Nach Resorption wird nur ein Teil der Bisphosphonate im Knochen gebunden. Der restliche Anteil wird mit dem Urin ausgeschieden. Bei intravenöser Gabe werden ca. 70% der infundierten Bisphosphonate an den Knochen gebunden.

Durch den physiologischen Knochenabbau der Osteoklasten innerhalb der Resorptionslakunen kommt es zur Aufnahme von Bisphosphonaten und in der Folge zur Hemmung bzw. zum Zelltod der Osteoklasten (Bähr et al., 2013; Marx, 2013). Dies erreichen stickstofffreie Bisphosphonate (Tab. 2) durch Hemmung der Protonenpumpe der Osteoklasten, da sie nach Aufnahme in nicht hydrolysierbare ATP-Analoga umgewandelt werden (Graefe, 2011). Stickstoffhaltige Bisphosphonate bewirken als Hemmstoffe der Farnesyldiphosphat-Synthase eine verminderte Synthese von Farnesyl- und Geranylgeranyldiphosphat des Mevalonatstoffwechsels, die für die Prenylierung von GTP-bindenden Proteinen benötigt werden (Graefe, 2011) (Abb. 4).

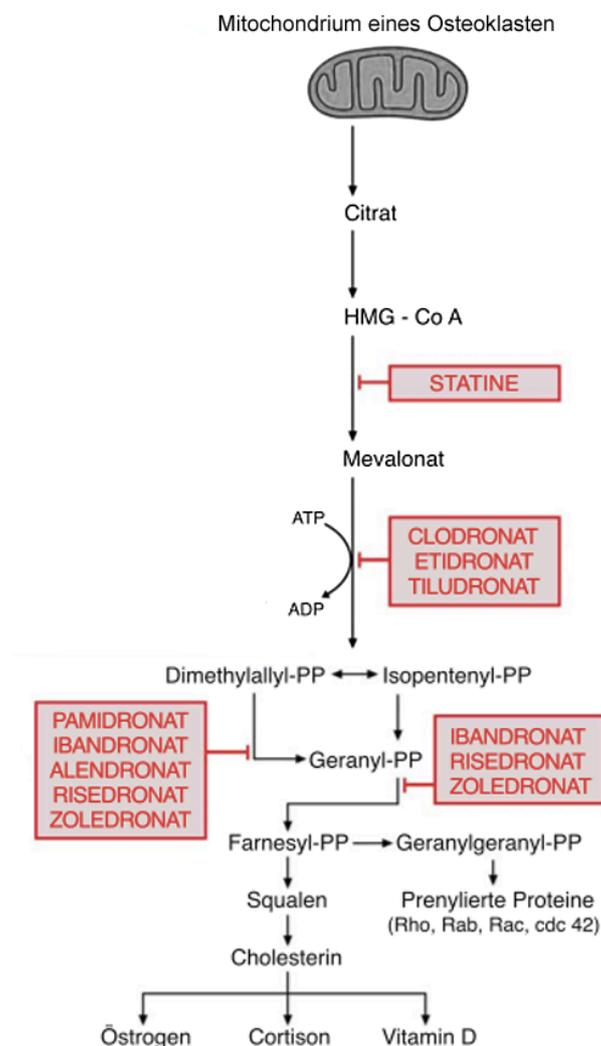


Abb. 4: Zelluläre und biochemische Hemmungsmechanismen der Bisphosphonate im Osteoklasten nach Bartl et al. (2006). Die stickstofffreien Präparate Clodronat, Etidronat und Tiludronat werden nach Aufnahme zu nicht hydrolysierbaren ATP-Analoga. Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate hemmen die Synthese von Farnesyldiphosphat.

Neben dem Effekt auf die Osteoklasten konnten auch antitumoröse Eigenschaften nachgewiesen werden (Jakob, Ebert, 2014). Erklärt werden kann diese Wirkung durch tumorassoziierte Makrophagen, die ebenfalls Zielzellen der Bisphosphonate sein können (Jakob, Ebert, 2014). Weiterhin ist eine immunmodulierende Komponente bekannt, wodurch auch die Akute-Phase-Reaktion nach intravenöser Applikation erklärt werden kann (Hoefert, Reinert, 2014). Durch Hemmung der Farnesyldiphosphat-Synthese kommt es bei stickstoffhaltigen Bisphosphonaten zu einem Anstieg von Isopentenylpyrophosphat, das zu einer Aktivierung von γ - δ -T-Zellen führt und somit immunmodulierend wirkt (Hoefert, Reinert, 2014) (Abb. 4). Die Hauptwirkung der Bisphosphonate besteht allerdings in der Inhibition der Knochenresorption durch die Reduktion der Osteoklastenanzahl, welche zu einem erniedrigten Serum-Kalzium führt (Marx, 2013).

Eingesetzt werden Bisphosphonate deshalb bei Erkrankungen, die den Knochenstoffwechsel beeinträchtigen.

Bei Patienten/-innen mit Osteoporose liegt ein Ungleichgewicht des Knochenstoffwechsels vor, bei dem die osteoklastären Zellen überwiegen (Doenecke, Schaumburger, 2011). Bei der Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonaten werden hauptsächlich orale Präparate wie Alendronat, Risedronat und Ibandronat eingesetzt (Doenecke, Schaumburger, 2011; Marx, 2013). Mittlerweile wird allerdings auch vermehrt Zoledronat (intravenös) verwendet (Doenecke, Schaumburger, 2011; Marx, 2013). Die Gabe von Bisphosphonaten und die dadurch resultierende Hemmung der Knochenneubildung, führt zu einer Stärkung des bereits vorhandenen Knochens durch die Osteozyten, die zusätzlich mineralische Matrix hinzufügen (Marx, 2013). In Folge kommt es zu einer erhöhten Mineralisierung und somit zur Zunahme der Knochendichte (Marx, 2013).

Weiterhin werden Bisphosphonate bei Knochenmetastasen eingesetzt (Bähr et al., 2013). Hierbei werden vor allem das Multiple Myelom, das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom mit Bisphosphonaten therapiert, da sie unter den malignen Grunderkrankungen am häufigsten von Knochenmetastasen betroffen sind (Bartl et al., 2006) (Tab. 3).

Maligne Erkrankung	Inzidenz ossärer Metastasierung
Multiples Myelom	95% - 100%
Prostatakarzinom	65% - 75%
Mammakarzinom	65% - 70%
Bronchialkarzinom	30% - 40%

Tab. 3: Inzidenz ossärer Metastasen nach Goldschmidt (2010). Das multiple Myelom führt am häufigsten zu Knochenmetastasen. Zu den malignen Erkrankungen mit ebenfalls häufiger Knochenmetastasierung gehören das Prostata-, das Mamma- und das Bronchialkarzinom.

Damit Tumore im Knochen expandieren können, sezernieren sie verschiedene osteoklastenstimulierende Substanzen, wie z.B. RANKL und PTHrP (Parathormon-related Peptid) (Marx 2013). Nur selten findet ein Knochenabbau durch die Tumorzellen selbst statt (Bartl et al., 2006). Durch die dadurch resultierende erhöhte Knochenresorption können sich Tumore weiter ausbreiten und zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität mit Erhöhung der Frakturanfälligkeit und Knochenschmerzen führen (Bartl et al., 2006; Marx, 2013).

Um diesen Prozess einzudämmen, kommen Bisphosphonate auch in der Therapie des metastatischen Knochenbefalls zum Einsatz (Bähr et al., 2013; Marx, 2013). Es werden vorwiegend die intravenös zu applizierenden Medikamente Aredia® und Zometa® eingesetzt (Tab. 2), da diese Bisphosphonat-Präparate das Überleben und die Lebensqualität der Patienten mit Knochenmetastasen am besten verbessern (Marx, 2013). Dies erreichen sie durch Hemmung der Osteoklasten, sodass die vom Tumor ausgeschütteten osteoklastenaktivierenden Substanzen keine Wirkung erzielen können (Marx, 2013) (Abb. 5).

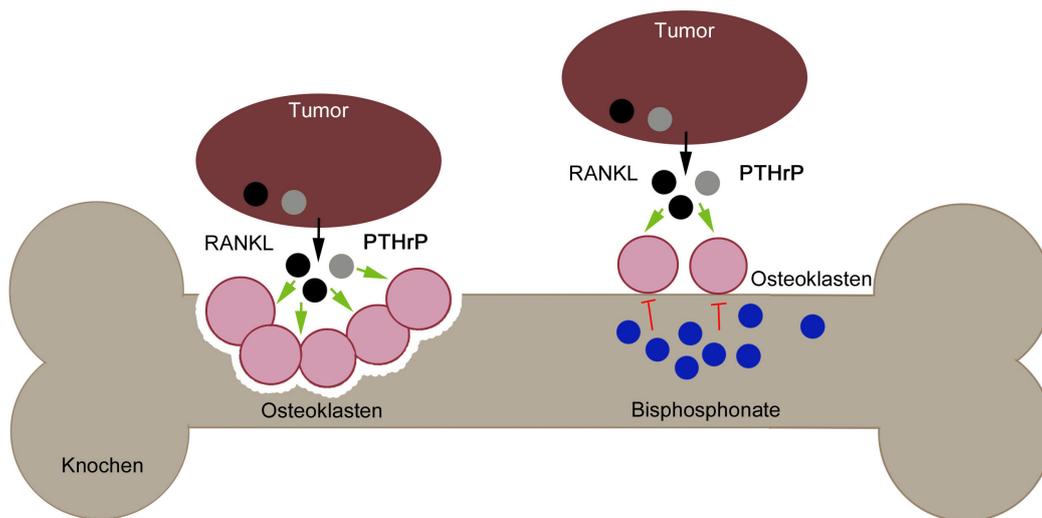


Abb. 5: Eigene Darstellung der Bisphosphonatwirkung bei malignen Tumoren nach Marx (2013). Tumore sezernieren osteoklastenstimulierende Substanzen, damit sie sich weiter ausbreiten können, Bisphosphonate hemmen und senken die Anzahl der Osteoklasten.

PTHrP = Parathormon-related Peptid

RANKL = receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

Auch beim Morbus Paget kommen Bisphosphonate als Basistherapie, um den unkontrollierten Knochenumbau zu unterbrechen, zum Einsatz (Doenecke, Schaumburger, 2011; Marx, 2013). Prinzipiell können alle Bisphosphonat-Präparate zur Behandlung des Morbus Paget verwendet werden. Am häufigsten werden allerdings die stickstofffreien Präparate Didronel® und Skelid® (Tab. 2) eingesetzt (Marx, 2013).

Zu den häufigsten Ursachen der Hyperkalzämie, die ebenfalls dem Indikationsgebiet der Bisphosphonat-Therapie angehört, zählen der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) und die tumorinduzierte Hyperkalzämie (Veelken, Ditting, 2009). Die tumorinduzierte Form, die hauptsächlich durch das kleinzellige Lungenkarzinom und das multiple Myelom verursacht wird, kann durch zwei verschiedene Mechanismen entstehen: Zum einen kann die Ausschüttung von Parathormon-related Peptiden (PTHrP) und zum anderen die Ausschüttung von RANKL-ähnlichen Peptiden eine Hyperkalzämie erzeugen (Marx, 2013) (Abb. 5). Durch die auf die Knochenresorption hemmende Wirkung der Bisphosphonate, kann sich das Serumkalzium wieder normalisieren (Marx, 2013). Zur Normalisierung der Werte genügt dabei nur eine Dosis (Marx, 2013).

Bisphosphonate können weiterhin bei Osteogenesis imperfecta eingesetzt werden.

Mit dem Einsatz von Bisphosphonaten, die oral oder intravenös verabreicht werden, können Verbesserungen der Knochenqualität, eine Schmerzreduktion und eine Abnahme der Frakturhäufigkeit erreicht werden (Bartl et al., 2006; Doenecke, Schaumburger, 2011; Marx, 2013).

Neben diesen genannten positiven Effekten kann es allerdings auch zu Komplikationen kommen. Hierzu zählen:

- Osteonekrosen der Kiefer (Bähr et al., 2013)
- Hypokalzämie und Hypomagnesiämie durch Komplexbildungen der Bisphosphonate mit Kalzium und Magnesium (Scriba, 2000)
- Mineralisierungsstörungen (Osteomalazie) bei höheren Dosierungen (Scriba, 2000)
- Gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö, Übelkeit und Völlegefühl bei oraler Bisphosphonatgabe (Bähr et al., 2013; Bartl et al., 2006).

Durch Einnahmefehler bei vor allem stickstoffhaltigen Bisphosphonaten kann es zu einer ulzerierenden Ösophagitis kommen. Deshalb sollten Bisphosphonate immer mit reichlich Wasser eingenommen werden und der/die Patient/-in sollte mindestens 30 Minuten nach der Einnahme keine liegende Position einnehmen (Bartl et al., 2006).

- Grippeähnliche Symptome durch Einleitung einer Akute-Phase-Reaktion der absterbenden Osteoklasten (Ausschüttung von $\text{TNF}\alpha$ und $\text{INF}\gamma$) (Bartl et al., 2006)
- Akutes Nierenversagen durch Komplexbildungen der Bisphosphonate (Bartl et al., 2006; Scriba, 2000)

Zu den Kontraindikationen einer Bisphosphonattherapie zählen Hypokalzämien, schwere Nierenfunktionsstörungen, akute Entzündungen des Gastrointestinaltraktes, sowie Schwangerschaft und Stillzeit (Graefe, 2011).

Die **Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose** (BP-ONJ), die 2003 zum ersten Mal beschrieben wurde, kann als Komplikation einer Bisphosphonattherapie auftreten und wird wie folgt definiert (Bartl et al., 2006; Grötz et al., 2012):

- Mehr als acht Wochen freiliegender Kieferknochen
- Bisphosphonattherapie in der Anamnese
- Keine Radiatio im Kopf-Hals-Bereich

In der Vergangenheit wurde viel diskutiert, warum gerade der Kieferknochen und keine anderen Skelettareale von den durch Bisphosphonaten hervorgerufenen Osteonekrosen betroffen ist (Bartl et al., 2006). Aus Untersuchungen geht hervor, dass die Remodellingrate des Kieferknochens deutlich, gegenüber anderen Knochenarealen, erhöht ist (Marx, 2013). Dieser erhöhte Knochenumbau hat zur Folge, dass der Kieferknochen mehr als andere Knochenareale Bisphosphonate aufnimmt (Marx, 2013). Im Kiefer kommt es unter physiologischer okklusaler Belastung zu einer Zugspannung auf die Lamina dura des Zahnes, welche die Knochenneubildung fördert (Marx, 2013). Aus diesem Grund findet in der Lamina dura ein ständiger Knochenumbau statt (Marx, 2013). Wird dieser Umbau durch die osteoklastische Hemmung der Bisphosphonate im Kiefer verhindert, wird der Knochen nekrotisch (Marx, 2013). Dies kann auch bei jeglichen Traumata des Kieferknochens geschehen, bei denen ein erhöhter Knochenumbau gefördert wird, wie z.B. bei Zahnextraktionen, Entzündungen, Prothesendruckstellen oder nach chirurgischen Eingriffen (Bojer et al., 2012; Marx, 2013). Hinzu kommt, dass durch jegliche Traumata Bakterien leichter in den Kieferknochen eindringen und eine infizierte Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose verursachen können (Bojer et al., 2012). Weiterhin wird eine direkt toxische Wirkung der hohen Bisphosphonatkonzentration im Kiefer mit Schleimhautschädigung und sekundärer Knochenfreilegung diskutiert (Hoefert, Reinert, 2014; Stockmann et al., 2010).

Die Klinik der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose reicht vom schmerzlosen freiliegenden Kieferknochen über Entzündungszeichen, Schwellungen und Schmerzen bis hin zu einer extraoralen Beteiligung der Kiefer- und / oder Nasennebenhöhlen (Hoefert, Reinert, 2014). Weiterhin können auch Symptome wie Foetor ex ore, Zahnlockerungen, Sensibilitäts- und Motorikstörungen auftreten (Hoefert, Reinert,

2014). Auf Grund der variablen klinischen Präsentation ergeben sich unterschiedliche Stadien der mit Bisphosphonaten behandelten Patienten/-innen (Ruggiero et al., 2009). Diese werden nach Ruggiero et al. (2009) wie folgt definiert:

- Risikogruppe: Asymptomatische/-r Patient/-in mit keinem sichtbar freiliegendem Knochen
- Stadium 0: Patient/-in mit unspezifischen Symptomen (wie Zahnschmerzen ohne dentogene Ursache, schmerzhafte Mandibula, Kieferhöhlenschmerzen oder Sensibilitätsstörungen), klinische Auffälligkeiten (wie Zahnlockerungen oder Fisteln) und/oder radiologische Auffälligkeiten (wie Osteolysen, persistierende Extraktionsalveolen, eine Verdickung der Lamina dura und Verschmälerung des Parodontalspaltes oder Einengung des Canalis mandibulae)
- Stadium 1: Asymptomatische/-r Patient/-in, ohne Anhalt auf eine Infektion, mit freiliegendem Knochen
- Stadium 2: Symptomatische/-r Patient/-in mit klinischer Infektion und freiliegendem Knochen
- Stadium 3: Symptomatische/-r Patient/-in mit klinischer Infektion und freiliegendem Knochen, sowie mindestens eines der Symptome:
 - Freiliegender Knochen bzw. Osteolysen, mit Ausbreitung in den Ramus mandibulae, das Os zygomaticum oder den Sinus maxillaris
 - Pathologische Fraktur
 - Extraorale Fistel
 - Mund-Antrum-Verbindung

Diese Stadieneinteilung wird von Marx (2013) allerdings kritisch angesehen, da hierbei das subjektive Empfinden eine Rolle spielt (Marx, 2013). Er schlägt im Gegensatz hierzu eine, seiner Meinung nach, objektivere Einteilung nach der knöchernen Ausdehnung der Nekrosen vor (Marx, 2013). Diese gestaltet sich wie folgt:

- Stadium I: Höchstens ein Quadrant ist von freiliegendem Knochen betroffen, keine Osteolysen gehen über den Alveolarkamm hinaus und der Sinus ist nicht beteiligt.
- Stadium II: Zwei oder mehr Quadranten sind von freiliegendem Knochen betroffen, keine Osteolysen gehen über den Alveolarkamm hinaus und der Sinus ist nicht beteiligt.
- Stadium III: Osteolysen gehen über den Alveolarkamm hinaus, pathologische Frakturen, extraorale Fisteln oder Sinusbeteiligung

Als Ursachen der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose gelten chirurgische Eingriffe, Prothesendruckstellen und/oder Parodontalerkrankungen, da sie alle eine Verletzung der Schleimhaut provozieren (Hoefert, Reinert, 2014; Vassiliou et al., 2010). Daneben sollen die Grunderkrankung, Dosis, Therapiedauer und die Applikationsform der Bisphosphonate zu den prädisponierenden Faktoren zählen (Hoefert, Reinert 2014; Stockmann et al., 2010). Während die oralen Bisphosphonate eine Prävalenz der Kiefernekrose von bis zu 0,1% aufzeigen, werden bei den intravenösen Präparaten Prävalenzen von 1-12% beschrieben (Hoefert, Reinert, 2014). Die deutsche Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.“ (AWMF) hat dementsprechend drei Risikogruppen definiert (Tab .4):

	Grunderkrankung	Applikationsform
Niedriges Risiko	Primäre Osteoporose	Oral oder einmal jährlich i.v.
Mittleres Risiko	Therapieinduzierte Osteoporose	Alle 6 Monate i.v.
Hohes Risiko	Maligne Grunderkrankung	Häufiger als alle 6 Monate i.v.

Tab. 4: Einteilung in Risikogruppen für die Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose nach deutscher AWMF-Leitlinie. Bei benignen Grunderkrankungen, wie Osteoporose, wird das Risiko je nach Applikationsform als niedrig oder mittel eingeschätzt. Patienten mit malignen Grunderkrankungen haben auf Grund der häufigen intravenösen Gabe das höchste Risiko eine Kiefernekrose zu entwickeln.

Weiterhin sollen eine Reihe von Ko-Risikofaktoren eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose begünstigen (Hoefert, Reinert, 2014).

Dazu zählen:

- Chemotherapeutika, Immunsuppressiva und Steroide (Hoefert, Reinert, 2014; Stockmann et al., 2010; Vassiliou et al., 2010)
- Alkohol- und Nikotinabusus (Stockmann et al., 2010; Vassiliou et al., 2010)
- Diabetes mellitus (Hoefert, Reinert, 2014; Stockmann et al., 2010)
- Adipositas (Stockmann et al., 2010)
- Hohes Lebensalter (Vassiliou et al., 2010)
- Weibliches Geschlecht (Vassiliou et al., 2010)
- Hypoxämien, Anämien oder Blutgerinnungsstörungen (Stockmann et al., 2010; Vassiliou et al., 2010)

Bei der Diagnosestellung nimmt die bildgebende Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle ein, da die Diagnose primär klinisch gestellt wird (Hoefert, Reinert, 2014). Zu den Frühzeichen in der Bildgebung, wie z.B. der Panoramaschichtaufnahme, können Sklerosierungen und Erweiterungen des Parodontalspaltes zählen, da der Umbau der Lamina dura gestört ist (Marx, 2013). Nach erfolgten Zahnextraktionen können außerdem persistierende Extraktionsalveolen ohne knöcherne Durchsetzung sichtbar sein (Gutwald et al., 2010). Nichtsdestotrotz sind diese Veränderungen meist nur gering ausgeprägt und nicht pathognomonisch für die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose, sodass die radiologische Früherkennung eher in den Hintergrund rückt (Gutwald et al., 2010). Allerdings bietet sie sich zur Therapieplanung bei bereits klinischer Diagnosestellung an (Hoefert, Reinert, 2014). Prinzipiell kann man die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose konservativ, sowie operativ behandeln (Grötz et al., 2012; Hoefert, Reinert, 2014). Allerdings gibt es aktuell keinen „Goldstandard“ in der Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (Fliefel et al., 2015). Da die Erkrankung schwierig zu behandeln ist, sollte jedoch ein frühzeitiger Therapiebeginn erfolgen (Grötz et al., 2012; Hoefert, Reinert, 2014). Zur Therapieplanung bietet sich dabei die diagnostische Bildgebung an (Hoefert, Reinert, 2014). Kleine, umschriebene Herde können entweder rein konservativ oder durch ein minimal-invasives

Debridement behandelt werden. Bei fortgeschrittenen Befunden sollte ein frühzeitiges chirurgisches Vorgehen angestrebt werden (Grötz et al., 2012). Zu den rein konservativen Behandlungsmöglichkeiten zählen neben der Antibiotikatherapie auch desinfizierende Mundspüllösungen (Hoefert, Reinert, 2014).

Das allgemeine Ziel der chirurgischen Therapie umfasst das Entfernen des nekrotischen Knochens und die anschließende Glättung aller Knochenkanten, um die bedeckende Schleimhaut zu schützen (Hoefert, Reinert, 2014). Danach sollte eine spannungsfreie plastische Deckung erfolgen (Hoefert, Reinert, 2014). Bei fortgeschrittenen Befunden kann dies radikale chirurgische Interventionen mit Teilresektionen bis hin zu einer Kontinuitätsresektion bedeuten (Hoefert, Reinert, 2014). Je nach Ausmaß des nekrotischen Knochens gibt es zusammenfassend folgende chirurgische Interventionsmöglichkeiten (Hoefert, Reinert, 2014):

- Minimal-invasives Debridement
- Sequestrotomien
- Teil-/Segmentresektion
- Kontinuitätsresektion

Dadurch, dass sich die Therapie der durch Bisphosphonate ausgelösten Kiefernekrose als sehr schwierig darstellt, sollte die Aufmerksamkeit der Prophylaxe gewidmet sein.

Vor Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten sollte eine zahnärztliche Vorstellung und bei Bedarf eine chirurgische Zahnsanierung erfolgen, da auf diese Weise jegliche Keimeintrittspforten saniert werden können (Grötz et al., 2012; Hoefert, Reinert, 2014). Weiterhin sollte ein vorhandener Zahnersatz optimiert werden, um beispielsweise Druckstellen zu verhindern (Grötz et al., 2012; Hoefert, Reinert, 2014). Ebenfalls ist auch eine Verbesserung der Mundhygiene vor Therapiebeginn anzustreben (Grötz et al., 2012; Hoefert, Reinert, 2014).

2.2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch die retrospektive Analyse von 47 Patienten/-innen, die in dem Zeitraum von acht Jahren (2006-2013) in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar vorstellig waren, mögliche Rückschlüsse bezüglich der Entwicklung und dem Verlauf der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose zu ziehen. Um sich ein einheitliches Bild über die Vorgeschichte und den klinischen Verlauf der Patienten/-innen zu verschaffen, wurden mehrere Faktoren mit in die Analyse eingeschlossen. In der Literatur sind bereits einige Risikofaktoren beschrieben, welche die Entwicklung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose begünstigen sollen. Diese sind jedoch noch nicht ausreichend belegt. Durch die retrospektive Erhebung der medizinischen Vorgeschichte sollten so potentielle Risikofaktoren für die Entstehung der Erkrankung belegt oder widerlegt werden, um die Primärprophylaxe zu vereinfachen. Neben der medizinischen Vorgeschichte wurden auch der klinische Verlauf mit Diagnostik, Therapie und Resultaten ausgewertet. Alle diagnostischen Maßnahmen wurden ausgewertet, um auch hier mögliche Zusammenhänge zur Erkrankung erkennen zu können. Hierzu zählen sowohl die klinische, die bildgebende, als auch die histologische/mikrobiologische Diagnostik. Da es aktuell keinen „Goldstandard“ in der Therapie der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose gibt, wurden ebenfalls die durchgeführten Therapiemaßnahmen analysiert, um das Therapieoutcome zu verbessern. Hierzu wurden sowohl das Ergebnis der Behandlung selbst, als auch mögliche Faktoren, die das Outcome beeinflussen könnten, betrachtet.

3 MATERIAL UND METHODIK

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar waren im Zeitraum vom 01.01.2006 bis zum 31.12.2013 47 Patienten/-innen mit der Diagnose „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ erstmals vorstellig. Die Auswahl der Patienten/-innen erfolgte durch das interne SAP-Programm des Universitätsklinikums mit Hilfe der ICD-10 Diagnoseschlüssel M87.10, M87.18, M87.19, M87.38, M87.88, M87.98 und M87.99, sowie der Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-770.10, 5-770.11 und 5-770.12. Einschlusskriterien waren nach Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.“ (AWMF) ein mehr als acht Wochen freiliegender Kieferknochen, eine vorangegangene Bisphosphonattherapie und keine Kopf-Hals-Radiatio in der Anamnese. Nach Einhaltung oben genannter Kriterien ergab sich eine Anzahl von 47 Patienten/-innen, aber eine Fallanzahl von 65. Grund hierfür war die teils wiederholte Vorstellung der Patienten/-innen und die daraus resultierenden Therapiewechsel. Ein neu begonnener Behandlungszyklus, z.B. auf Grund eines Rezidives innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes, wurde als neuer Fall behandelt. Von den 47 Patienten/-innen wurden 34 (72,3%) Patienten/-innen in einem Behandlungszyklus behandelt. Neun Patienten/-innen (19,2%) konnten zwei, drei Patienten/-innen (6,4%) konnten drei und einem Patienten (2,1%) konnten vier Behandlungszyklen zugeordnet werden. Nach Ermittlung des Patientengutes wurden alle für die Untersuchung relevanten Daten retrospektiv mit Hilfe des internen SAP-Programms des Universitätsklinikums des Saarlandes und den ambulanten, nicht digitalisierten, Patientenakten gewonnen. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert (Zuordnung einer laufenden Nummer) und mit Hilfe von vier selbst entwickelten digitalisierten Fragebögen erfasst und gespeichert. Die Fragebögen sind im Anhang aufgeführt.

In den Fragebögen wurden folgende Daten erhoben:

Medizinische Vorgeschichte	Diagnostik
<ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Erstvorstellung • Geschlecht • Versicherung • Überweisender Facharzt • Überweisungsgrund • Datum der Erstvorstellung • Grunderkrankung • Bisphosphonatpräparate • Einnahme der Bisphosphonate • Begleiterkrankungen • Begleitmedikation • Body-Mass-Index • Nikotinabusus • Ursache der Kiefernekrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Zahnstatus • Zahnersatz • Lokalisation der Nekrosen • Begleitsymptome • Radiologische Bildgebung • Histologische Befunde • Mikrobiologische Befunde • Laborbefunde • Stadieneinteilung
Therapie	Resultat
<ul style="list-style-type: none"> • Therapiestrategie • Konservative Maßnahmen • Antibiotikatherapie • Schmerzmedikation • Operative Maßnahmen • Anästhesieform • Ernährungsform 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieergebnis

Die zur medizinischen Vorgeschichte gewonnenen Daten, wurden für jede/-n Patient/-in jeweils nur einmal erhoben und analysiert (n=47). Alle weiteren Daten (Diagnostik, Therapie und Resultate) wurden jeweils pro Fall erfasst (n=65). Die Nachbeobachtungphase der erfolgten Therapie erstreckte sich bis zum 31.12.2014, sodass sich eine Spanne des Nachbeobachtungszeitraumes von ca. einem Jahr (letzte erfasste Intervention: 19.12.13) bis zu fast sieben Jahren (erste Intervention: 03.04.2008) ergab. Bei Patienten/-innen, denen mehrere Behandlungszyklen zugeordnet werden konnten, endete die Nachbeobachtungsperiode mit Beginn des nächsten Falles.

Die durch die Fragebögen erfassten Informationen wurden zunächst manuell in eine eigens erstellte Excel-Tabelle übertragen. Die Datenübertragung erfolgte durch numerische Kodierung der Antwortmöglichkeiten.

Anschließend erfolgte die Übertragung der Excel-Tabelle in das statistische Programm IBM SPSS Statistics (Version 23). Mithilfe der Software konnten die deskriptiven Statistiken erstellt werden. Die Signifikanz wurde entweder per t-Test oder Chiquadrattest, ebenfalls mit Hilfe der IBM SPSS Statistics Software, überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt. Zur Erstellung von individuellen Diagrammen wurden die Ergebnisse in Microsoft Excel 2011 übertragen und Grafiken erstellt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Medizinische Vorgeschichte

Von den insgesamt 47 Patienten/-innen waren 34 (72,3%) **weiblich** und 13 (27,7%) **männlich** (Abb. 6).

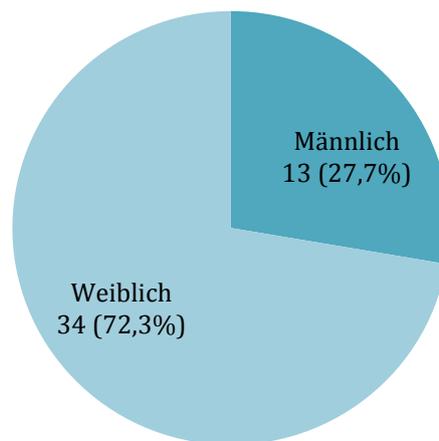


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des Geschlechts. Von den 47 Patienten/-innen waren 34 (72,3%) weiblich und 13 (27,7%) männlich.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar waren die 47 Patienten/-innen durchschnittlich 68,09 Jahre alt. Das **Durchschnittsalter** der männlichen Patienten betrug 66,38 Jahre; das der weiblichen Patientinnen 68,74 Jahre. Der jüngste Patient war 45 Jahre und die älteste Patientin war 84 Jahre alt (Tab. 5).

Geschlecht	Durchschnittsalter	Anzahl Patienten /-innen	Standardabweichung (in Jahren)	Maximum des Alters	Minimum des Alters
männlich	66,38	13 (27,7%)	10,57	80	45
weiblich	68,74	34 (72,3%)	8,99	84	46
Gesamt	68,09	47 (100%)	9,40	84	45

Tab. 5: Altersdurchschnitt. Das Durchschnittsalter der Patienten/-innen betrug bei der Erstvorstellung 68,09 Jahre.

Bei 33 (70,2%) der 47 Patienten/-innen erfolgte eine **Überweisung** in die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Diese wurde bei 22 Patienten/-innen vom Hauszahnarzt ausgestellt (66,7% der 33 erfolgten Überweisungen). Vier Patienten/-innen (12,1%) wurden durch ihren behandelnden Onkologen überwiesen. Jeweils drei Patienten/-innen (9,1%) wurden von einem MKG-Chirurgen oder einem HNO-Arzt zugewiesen. Eine Patientin (3%) wurde von einem niedergelassenen Oralchirurgen überwiesen (Abb. 7).

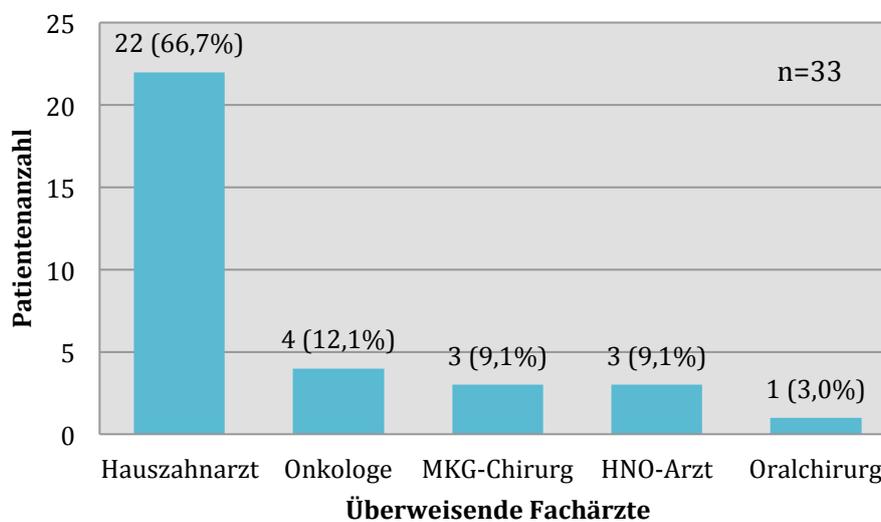


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der überweisenden Fachärzte. 22 Patienten/-innen (66,7%) wurden vom Hauszahnarzt überwiesen. Andere überweisende Ärzte waren bei vier Patienten/-innen (12,1%) Onkologen, bei jeweils drei Patienten/-innen (9,1%) MKG-Chirurgen oder HNO-Ärzte. Bei einer Patientin (3,0%) erfolgte die Überweisung durch einen Oralchirurgen.

Bei 27 (81,8%) der 33 vorhandenen Überweisungen konnte weiterhin der **Überweisungsgrund** ausgewertet werden. Mehrfachnennungen gab es bei fünf Patienten/-innen. Die drei häufigsten Überweisungsgründe waren Wundheilungsstörungen (zehn Patienten/-innen, 31,2%), Schmerzen (sieben Patienten/-innen, 21,9%) und Schwellungen (sechs Patienten/-innen, 18,8%). Weitere Gründe für die Überweisung waren Entzündungen (drei Patienten/-innen, 9,4%), Weiterbehandlung (drei Patienten/-innen, 9,4%), Hypästhesie (eine Patientin, 3,1%), Blutung im Mund (eine Patientin, 3,1%) und Abszess (eine Patientin, 3,1%) (Tab. 6).

		Anzahl Patienten /-innen	Prozent
Grund der Überweisung	Wundheilungsstörung	10	31,2%
	Schmerzen	7	21,9%
	Schwellung	6	18,8%
	Entzündung	3	9,4%
	Weiterbehandlung	3	9,4%
	Hypästhesie	1	3,1%
	Blutung Mund	1	3,1%
	Abszess	1	3,1%
Gesamt		32	100,0%

Tab. 6: Häufigkeitsverteilung der Gründe für die Überweisung in die Klinik. Die häufigsten Gründe, die zur Überweisung führten waren Wundheilungsstörungen (zehn Patienten/-innen, 31,2%), Schmerzen (sieben Patienten/-innen, 21,9%) und Schwellungen (sechs Patienten/-innen, 18,8%).

Bei 42 (89,4%) der 47 Patienten/-innen war die **Applikationsform der Bisphosphonate** bekannt. 29 Patienten/-innen (69,0%) erhielten im Vorfeld eine intravenöse und 13 Patientinnen (31,0%) eine orale Bisphosphonat-Therapie (Abb. 8).

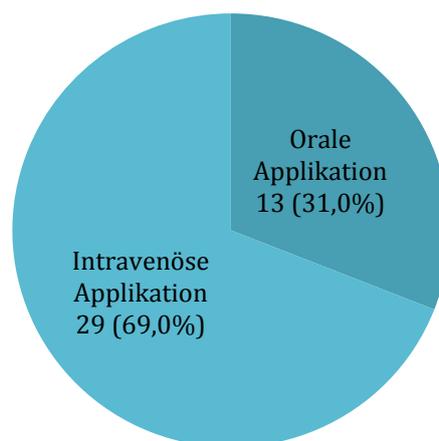


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Applikationsform der Bisphosphonate. Bei 29 Patienten/-innen (69,0%) erfolgte eine intravenöse und bei 13 Patientinnen (31,0%) eine orale Bisphosphonat-Therapie.

Alle männlichen Patienten mit bekannter **Bisphosphonat-Applikationsform** wurden intravenös behandelt (zehn Patienten, 23,8%). Bei 19 (45,2%) von 32 weiblichen Patienten ging ebenfalls eine intravenöse Bisphosphonattherapie voraus. Eine orale Therapie erhielten ausschließlich weibliche Patienten (13 Patientinnen, 31,0%) (Tab. 7).

	Applikationsform der Bisphosphonate		Gesamt
	oral Anzahl Patienten /-innen (Prozent)	i.v. Anzahl Patienten /-innen (Prozent)	
Geschlecht männlich	0 (0%)	10 (23,8%)	10 (23,8%)
weiblich	13 (31,0%)	19 (45,2%)	32 (76,2%)
Gesamt	13 (31,0%)	29 (69,0%)	42 (100%)

Tab. 7: Kreuztabelle zum Geschlecht und Applikationsform bei Bisphosphonattherapie. Bei den männlichen Patienten wurden alle zehn Patienten (23,8%) intravenös behandelt. 19 weibliche Patienten (45,2%) erhielten eine intravenöse und 13 weibliche Patienten (31,0%) eine orale Bisphosphonat-Therapie.

Das **Durchschnittsalter** in der **oralen Gruppe** betrug 74,77 Jahre und in der **intravenösen Gruppe** 65,66 Jahre. Die 13 Patientinnen, die mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurden, waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung signifikant älter ($p=0,002$) als die Patienten/-innen mit intravenöser Bisphosphonattherapie (Tab. 8).

Bisphosphonat-Applikationsform	Anzahl Patienten /-innen	Mittelwert des Alters (in Jahren)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
oral	13	74,77	4,42	1,23
i.v.	29	65,66	9,47	1,76
Gesamt	42	68,48	9,23	1,42

Tab. 8: Altersdurchschnitt im Bezug zur Applikationsform. Bei der oralen Applikationsform waren die Patientinnen bei Erstvorstellung signifikant älter (74,77 Jahre) als die Patienten/-innen mit der intravenösen Applikationsform (65,66 Jahre).

Bei 42 (89,4%) von 47 Patienten/-innen waren die verwendeten **Bisphosphonat-Präparate** bekannt. Zoledronat (Zometa®) erhielten 22 (52,4%) der 42 Patienten/-innen. Acht Patientinnen (19%) wurden mit Alendronat (Fosamax®), sechs Patienten/-innen (14,3%) mit Ibandronat (Bonviva®) und drei Patientinnen (7,1%) mit Risedronat (Actonel®) behandelt. Eine Kombinationstherapie aus mehreren Bisphosphonaten erfolgte bei insgesamt drei Patienten/-innen (7,1%). Es wurden Clodronat (Bonefos®, Ostac®) mit Ibandronat (Bonviva®), Pamidronat (Aredia®) mit Ibandronat (Bonviva®) und Zoledronat (Zometa®), sowie Ibandronat (Bonviva®) mit Zoledronat (Zometa®) kombiniert. Die Patientinnen mit oraler Bisphosphonatmedikation erhielten die Präparate Alendronat (Fosamax®)(acht Patientinnen), Ibandronat (Bonviva®) (zwei Patientinnen) und Risedronat (Actonel®)(drei Patientinnen) (Abb. 9).

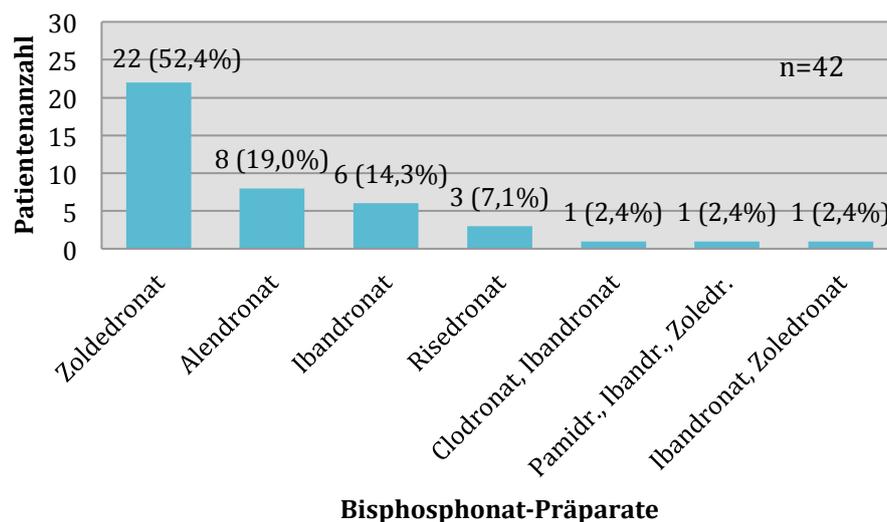


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Bisphosphonat-Präparate. 22 Patienten/-innen (52,4%) wurden mit Zoledronat, acht Patientinnen (19,0%) mit Alendronat, sechs Patienten/-innen (14,3%) mit Ibandronat und drei Patientinnen (7,1%) mit Risedronat behandelt. Jeweils ein Patient/eine Patientin (2,4%) erhielt eine Kombinationstherapie mit Clodronat/Ibandronat, Pamidronat/Ibandronat/Zoledronat, sowie Ibandronat/Zoledronat.

Die Bisphosphonattherapie erfolgte bei 36 (76,6%) von 47 Patienten/-innen auf Grund eines Malignoms. Bei elf Patienten/-innen (23,4%) bestand eine benigne Grunderkrankung (Osteoporose oder rheumatoide Arthritis) (Abb. 10).

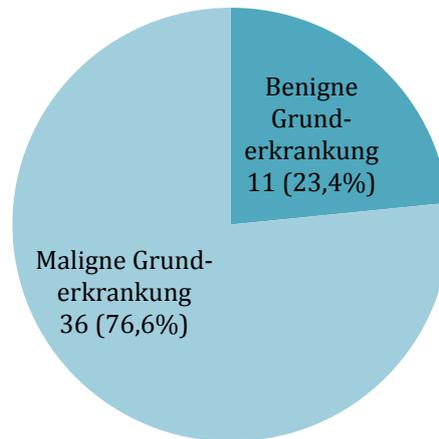


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der Dignität der Grunderkrankung. Bei 36 Patienten/-innen (76,6%) bestand ein Malignom und bei elf Patienten/-innen (23,4%) eine benigne Grunderkrankung.

Die häufigste Grunderkrankung war das Mammakarzinom (19 Patientinnen, 37,3%). Weitere Grunderkrankungen waren die Osteoporose (elf Patientinnen, 21,6%), das Plasmozytom (zehn Patienten/-innen, 19,6%) und das Prostatakarzinom (sieben Patienten, 13,7%). Eine rheumatoide Arthritis oder ein Bronchialkarzinom lag bei jeweils zwei Patienten/-innen (3,9%) vor. Vier Patienten/-innen (8,5%) litten an jeweils zwei Grunderkrankungen (Abb. 11).

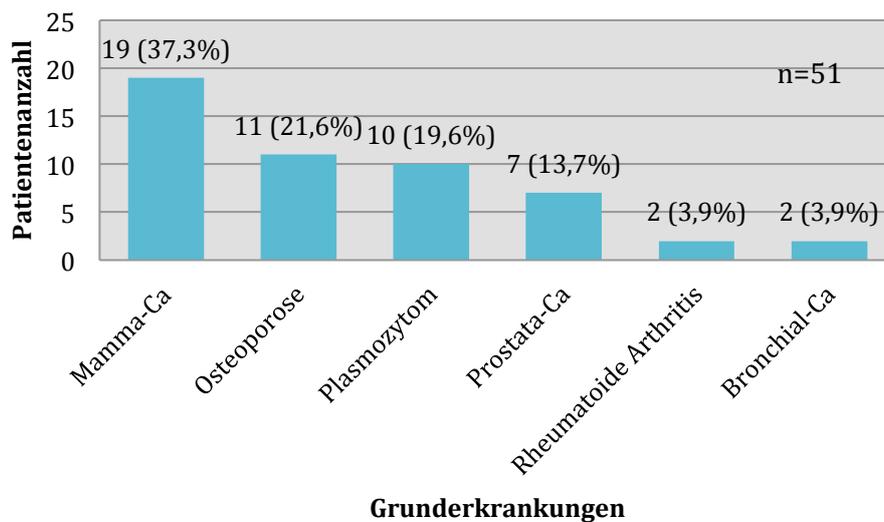


Abb: 11: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen. Vier (8,5%) von 47 Patienten/-innen litten an jeweils zwei Grunderkrankungen (n=51). Folgende Grunderkrankungen bestanden: Mammakarzinom (19 Patientinnen, 37,3%), Osteoporose (elf Patientinnen, 21,6%), Plasmozytom (zehn Patienten/-innen, 19,6%), Prostatakarzinom (sieben Patienten, 13,7%), rheumatoide Arthritis (zwei Patientinnen, 3,9%) und Bronchialkarzinom (zwei Patienten/-innen, 3,9%).

Von den 47 Patienten/-innen wiesen 43 (91,5%), zusätzlich zu den genannten Grunderkrankungen, mindestens eine weitere Erkrankung auf. Vier Patienten/-innen (8,5%) wiesen keine weitere Komorbidität auf. Die häufigste **Begleiterkrankung** war die arterielle Hypertonie (36 Patienten/-innen, 83,7% aller Patienten/-innen mit Begleiterkrankung). 16 Patienten/-innen (37,2%) waren an Diabetes mellitus erkrankt. 13 Patienten/-innen (30,2%) litten an einer Schilddrüsenerkrankung. Weitere Begleiterkrankungen waren: Herzinsuffizienz (zehn Patienten/-innen, 23,3%), koronare Herzkrankheit (sieben Patienten/-innen, 16,3%), Niereninsuffizienz (sechs Patienten/-innen, 14,0%), Hyperurikämie/Gicht (drei Patientinnen, 7,0%), Depression (drei Patienten/-innen, 7,0%), Anämie (drei Patienten/-innen, 7,0%), chronische Arthritis (drei Patientinnen, 7,0%), Asthma bronchiale (zwei Patienten/-innen, 4,7%), Refluxösophagitis (zwei Patientinnen, 4,7%), weiteres Karzinom (zwei Patientinnen: (Plattenepithelkarzinom des Oberkiefers und Liposarkom der Leber), 4,7%), Gerinnungsstörung (zwei Patientinnen, 4,7%), Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (eine Patientin, 2,3%), Herzrhythmusstörung (eine Patientin, 2,3%), Morbus Parkinson (eine Patientin, 2,3%), Kollagenose (eine Patientin, 2,3%), Psoriasis (eine Patientin, 2,3%), Silikose (ein Patient, 2,3%) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (ein Patient, 2,3%) (Tab. 9).

	Anzahl Patienten /-innen	Prozent der Patienten/-innen mit Begleiterkrankungen
Begleiterkrankungen		
Arterielle Hypertonie	36	83,7%
Diabetes mellitus	16	37,2%
Schilddrüsenerkrankung	13	30,2%
Herzinsuffizienz	10	23,3%
Koronare Herzkrankheit	7	16,3%
Niereninsuffizienz	6	14,0%
Hyperurikämie / Gicht	3	7,0%
Depression	3	7,0%
Anämie	3	7,0%
Chronische Arthritis	3	7,0%
Asthma bronchiale	2	4,7%
Refluxösophagitis	2	4,7%
Weiteres Karzinom	2	4,7%
Gerinnungsstörung	2	4,7%
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1	2,3%
Herzrhythmusstörung	1	2,3%
Morbus Parkinson	1	2,3%
Kollagenose	1	2,3%
Psoriasis	1	2,3%
Silikose	1	2,3%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	2,3%

Tab. 9: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen (n=115) der 43 Patienten/-innen mit Begleiterkrankungen. Die häufigste Begleiterkrankung stellte die arterielle Hypertonie dar (36 Patienten/-innen, 83,7% aller Komorbiditäten). Zu den weiteren häufigeren Begleiterkrankungen zählten Diabetes mellitus (16 Patienten/-innen, 37,2%), Schilddrüsenerkrankung (13 Patienten/-innen, 30,2%), Herzinsuffizienz (zehn Patienten/-innen, 23,3%), koronare Herzkrankheit (sieben Patienten/-innen, 16,3%) und Niereninsuffizienz (sechs Patienten/-innen, 14,0%).

28 (59,6%) von 47 Patienten/-innen erhielten eine **Begleitmedikation** mit Protonenpumpeninhibitoren. Antihypertensiva (Betablocker (48,9%, 23 Patienten/-innen), Diuretika (44,7%, 21 Patienten/-innen), ACE-Hemmer (21,3%, zehn Patienten/-innen), Calciumkanalblocker (19,1%, neun Patienten/-innen), AT1-Antagonisten (12,8%, sechs Patienten/-innen) und Alpha-2-Agonisten (2,1%, ein Patient)) waren bei 32 Patienten/-innen (68,1%) Begleitmedikamente.

14 Patienten/-innen (29,8% aller Patienten/-innen) nahmen Opioide (drei Patienten/-innen (6,4%) Fentanyl, Oxycodon/Naloxon und Hydromorphon, zwei Patienten/-innen (4,3%) Tramadol und Tilidin, sowie ein Patient (2,1%) Morphin) zur Analgesie als Begleitmedikation ein. L-Thyroxin nahmen zwölf Patienten/-innen (25,5%) ein. Von den 16 Patienten/-innen mit Diabetes mellitus nahmen neun Patienten/-innen (19,1%) orale Antidiabetika ein. Die übrigen sieben Patienten/-innen (14,9%) therapierten den Diabetes mellitus mit Insulin. Acht Patienten/-innen (17,0%) nahmen Cortison ein. Acetylsalicylsäure (ASS) wurde von 14,9% (sieben Patienten/-innen) eingenommen. Andere NSAR kamen bei acht Patienten/-innen (17,0%) zum Einsatz (drei Patienten/-innen (6,4%) Metamizol und Ibuprofen, zwei Patientinnen (4,3%) Diclofenac). Aromataseinhibitoren zur Hormontherapie des Mammakarzinoms wurden von sieben Patientinnen eingenommen (14,9% aller Patienten/-innen und 36,8% aller Patientinnen mit Mammakarzinom). Bei weiteren sieben Patienten/-innen (14,9%) gehörten Statine zur Dauermedikation. Jeweils fünf Patienten/-innen (10,6%) wurden zum Zeitpunkt der stationären Therapie regelmäßig mit Zytostatika (jeweils zwei Patienten/-innen (4,3%) Cyclophosphamid oder Methotrexat, eine Patientin Erlotinib (2,1%)) und/oder Antikoagulantien (drei Patienten/-innen (6,4%) Phenprocoumon, zwei Patienten (4,3%) Enoxaparin) behandelt. Bei vier Patienten/-innen (8,5%) waren Antidepressiva, Urikostatika, Herzglykoside, Neuroleptika und/oder Antiepileptika Bestandteil der Medikation. Östrogenrezeptorhemmer und Benzodiazepine wurden von drei Patienten/-innen (6,4%) eingenommen. Jeweils zwei Patienten/-innen (4,3%) nahmen Antiasthmatica, Laxantien, Thyreostatika, Dopaminagonisten, und/oder Alpha-Rezeptor-Blocker ein. Jodetten, Parasympathikolytika, Antiarrhythmika, Sartane, Spasmolytika, Muskelrelaxantien, Immunmodulatoren, Antirheumatika und Antiandrogene wurden jeweils von nur einem Patienten/einer Patientin (2,1%) eingenommen (Tab. 10).

	Anzahl Patienten /-innen	Prozent der Patienten/-innen
Medikamente		
Protonenpumpeninhibitor	28	59,6%
Betablocker	23	48,9%
Diuretikum	21	44,7%
Opioid	14	29,8%
L-Thyroxin	12	25,5%
ACE-Hemmer	10	21,3%
Calciumkanalblocker	9	19,1%
Orales Antidiabetikum	9	19,1%
Cortison	8	17,0%
NSAR	8	17,0%
Aromataseinhibitor	7	14,9%
ASS	7	14,9%
Insulin	7	14,9%
Statin	7	14,9%
AT1-Antagonist	6	12,8%
Zytostatikum	5	10,6%
Antikoagulans	5	10,6%
Antidepressivum	4	8,5%
Urikostatikum	4	8,5%
Herzglykosid	4	8,5%
Neuroleptikum	4	8,5%
Antiepileptikum	4	8,5%
Östrogenrezeptor-Hemmer	3	6,4%
Benzodiazepin	3	6,4%
Antiasthmatikum	2	4,3%
Laxans	2	4,3%
Thyreostatikum	2	4,3%
Dopaminagonist	2	4,3%
Alpha-Rezeptor-Blocker	2	4,3%
Alpha-2-Agonist	1	2,1%
Jodetten	1	2,1%

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der Begleitmedikation (Teil I/II)

	Anzahl Patienten /-innen	Prozent der Patienten/-innen
Parasympatholytikum	1	2,1%
Antiarrhythmikum	1	2,1%
Sartan	1	2,1%
Spasmolytikum	1	2,1%
Muskelrelaxans	1	2,1%
Immunmodulator	1	2,1%
Antirheumatikum	1	2,1%
Antiandrogen	1	2,1%

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der Begleitmedikation (n=232) der 47 Patienten/-innen (Teil II/II). Zu den zusätzlich eingenommenen Medikamenten zählten Protonenpumpeninhibitoren (59,6%), Betablocker (48,9%), Diuretika (44,7%), Opiode (29,8%), L-Thyroxin (25,5%) und ACE-Hemmer (21,3%).

Bei 45 von 47 (95,7%) Patienten/-innen konnte der Nikotinkonsum ausgewertet werden. 34 (75,6%) von 45 Patienten/-innen waren Nichtraucher. Sieben Patienten/-innen (15,6%) gaben einen vergangenen aktiven **Nikotinkonsum** an. Vier Patienten/-innen (8,9%) waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung aktive Raucher (Abb. 12).

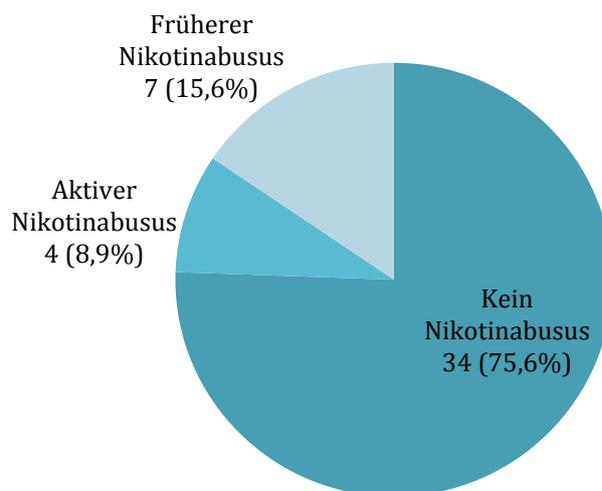


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung des Nikotinkonsums. 34 Patienten/-innen (75,6%) waren Nichtraucher/-innen, sieben Patienten/-innen (15,6%) waren Raucher/-innen in der Vergangenheit und vier Patienten/-innen (8,9%) waren aktive Raucher/-innen.

Bei 44 Patienten/-innen (93,6%) konnte weiterhin eine Berechnung des **Body-Mass-Indexes** (BMI) erfolgen. Die Auswertung ergab bei 35 (79,5%) von 44 Patienten/-innen einen BMI von 18,5 - 29,9 (normalgewichtig). Neun Patienten/-innen (20,5%) waren übergewichtig; davon hatten sieben Patienten/-innen (15,9%) einen BMI von 30-34,9 (Adipositas Grad I). Jeweils ein Patient (2,3%) wies eine Adipositas Grad II (BMI 35-39,9) oder Adipositas Grad III (BMI > 40) auf (Abb. 13).

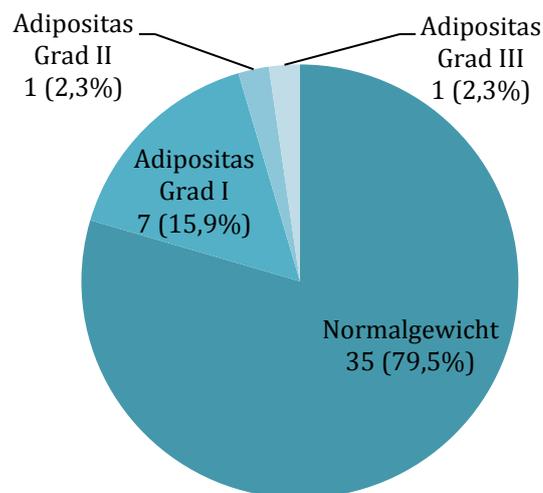


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung des Body-Mass-Indexes. 35 Patienten/-innen (79,5%) waren normalgewichtig. Sieben Patienten/-innen (15,9%) waren leicht übergewichtig (Adipositas Grad I). Jeweils ein Patient (2,3%) war von einer Adipositas Grad II oder Grad III betroffen.

Bei 35 (74,5%) von 47 Patienten/-innen konnte eine **Ursache für die Kiefernekrose** eruiert werden. Bei 26 Patienten/-innen (74,3%) mit bekannter Ursache ging der Kiefernekrose eine Zahnextraktion voraus. Ein parodontal geschädigtes Gebiss stellte bei sieben Patienten/-innen (20,0%) die Ursache dar. Bei einem Patienten (2,9%) bestand eine Prothesendruckstelle und bei einem weiteren Patienten (2,9%) war eine Implantat-Extraktion erfolgt (Abb. 14).

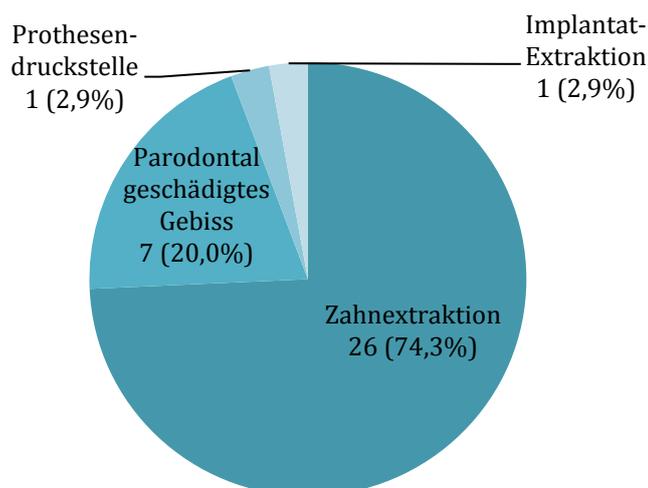


Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Ursachen der Kiefernekrose. Bei 26 (74,3%) von 35 Patienten/-innen war eine Zahnextraktion erfolgt. Ein parodontal geschädigtes Gebiss lag bei sieben Patienten/-innen (20,0%) vor. Ein Patient wies eine Prothesendruckstelle (2,9%) auf, bei einem anderen Patienten (2,9%) war eine Implantat-Extraktion erfolgt.

Bei 21 (60,0%) von 35 Patienten/-innen mit bekannter Ursache der Kiefernekrose konnte weiterhin der **Zeitraum zwischen auslösender Ursache und Erstvorstellung in der Klinik** ausgewertet werden. Bei den sechs Patientinnen mit oraler Bisphosphonattherapie betrug dieser Zeitraum im Mittel 17,67 Wochen (4,4 Monate). In der Gruppe der 15 Patienten/-innen mit intravenöser Bisphosphonattherapie betrug der Zeitraum durchschnittlich 15,87 Wochen (4,0 Monate) (Tab. 11). Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,8$).

	Applikationsform	Anzahl Patienten /-innen	Mittelwert (in Wochen)	Standardabweichung
Zeitraum bis zur	oral	6	17,67	14,64
Klinikvorstellung	i.v.	15	15,87	14,54

Tab. 11: Vergleich der Applikationsform und dem Zeitraum zwischen auslösender Ursache bis zur ambulanten Klinikvorstellung. Bei den Patienten/-innen mit oraler Applikationsform kam es nach durchschnittlich 17,67 Wochen zur Vorstellung. Nach intravenöser Applikation lag das durchschnittliche Zeitintervall bei 15,87 Wochen (kein signifikanter Unterschied, $p=0,8$).

4.2 Diagnostik

Alle nachfolgenden Auswertungen beziehen sich auf eine Patientenfallanzahl von 65, wie im Kapitel „Material und Methodik“ erläutert.

48 (73,8%) von insgesamt 65 Patienten/-innen wiesen ausschließlich einen Kieferabschnitt mit freiliegendem Knochen auf. Bei den restlichen 17 Patienten/-innen (26,2%) lagen mehrere Kieferareale frei (Abb. 15).

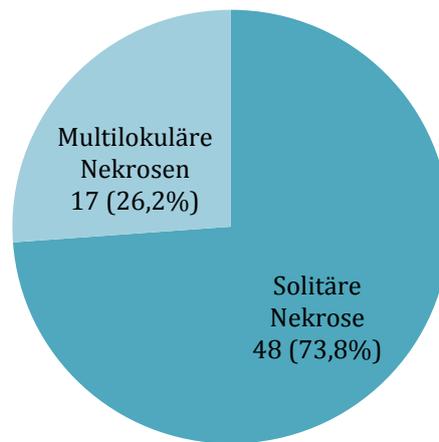


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Anzahl freiliegender Kieferareale. Bei 48 Patienten/-innen (73,8%) bestand eine solitäre Knochennekrose. Multilokuläre Knochennekrosen bestanden 17 Mal (26,2%).

Bei 63 (96,9%) von 65 Patienten/-innen war die genaue **Lokalisation der Nekrose** beurteilbar. 43 Mal (68,3%) war der freiliegende Knochen nur im Unterkiefer vorhanden. 13 Mal (20,6%) lag der Knochen ausschließlich im Oberkiefer frei. Bei sieben Patienten/-innen (11,1%) waren die Nekrosen im Ober- und im Unterkiefer lokalisiert (Abb. 16).

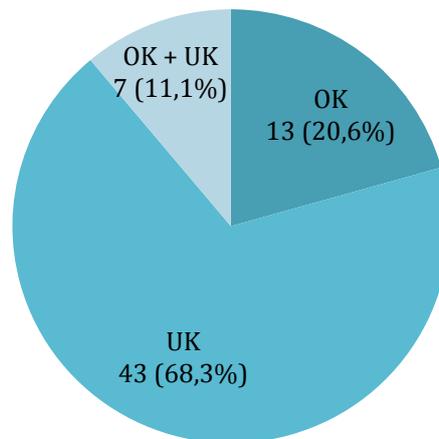


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Nekrosen in Unter- und Oberkiefer. In 68,3% (43 Patienten/-innen) waren die Nekrosen ausschließlich im Unterkiefer vorhanden. In 20,6% (13 Patienten/-innen) lag der Knochen nur im Oberkiefer frei. Bei 11,1% (sieben Patienten/-innen) waren sowohl der Ober-, als auch der Unterkiefer betroffen.

Der 3. Quadrant war mit 39 Nekrosen (61,9%) am häufigsten betroffen. Im 4. Quadranten bestanden 26 Nekrosen (41,3%), im 2. Quadranten 16 Nekrosen (25,4%) und im 1. Quadranten zwölf Nekrosen (19,1%) der insgesamt 63 Patienten/-innen (Tab. 12).

Quadrant 1	Quadrant 2
19,1% (12 Nekrosen)	25,4% (16 Nekrosen)
41,3% (26 Nekrosen)	61,9% (39 Nekrosen)
Quadrant 4	Quadrant 3

Tab. 12: Häufigkeitsverteilung der Nekrosen in den Kieferquadranten. Im 3. Quadranten bestanden 61,9% (39 Nekrosen), im 4. Quadranten 41,3% (26 Nekrosen), im 2. Quadranten 25,4% (16 Nekrosen) und im 1. Quadranten 19,1% (zwölf Nekrosen) der Knochennekrosen.

Neben der Einteilung der Nekrosen in Quadranten, wurden diese weiterhin auch den verschiedenen Zahnregionen (Schneidezahnregion, Eckzahnregion, Prämolarenregion und Molarenregion) zugeordnet. Diese Einteilung ergab eine Nekrosenanzahl von 89. Bei 87,6% der Nekrosen (78 von 89) war der Prämolaren- und/oder Molarenbereich beteiligt. Je 19 Nekrosen (21,3%) waren in der Molarenregion oder in der Molaren- und Prämolarenregion vorhanden. Zwölf Mal (13,5%) erstreckten sich die Nekrosen über den gesamten Quadranten. Elf Knochennekrosen (12,4%) waren im Bereich der Prämolaren lokalisiert. Die weiteren Lokalisationen verteilten sich wie folgt: Eckzahn-, Prämolaren- und Molarenregion 6,7% (sechs Nekrosen), Schneide-, Eckzahn- und Prämolarenregion 5,6% (fünf Nekrosen), Eckzahnregion 4,5% (vier Nekrosen), Schneidezahn- und Eckzahnregion 4,5% (vier Nekrosen), Schneidezahnregion 3,4% (drei Nekrosen), Eckzahn- und Prämolarenregion 3,4% (drei Nekrosen), Schneidezahn- und Prämolarenregion 1,1% (eine Nekrose), Schneidezahn- und Molarenregion 1,1% (eine Nekrose), Eckzahn- und Molarenregion 1,1% (eine Nekrose) (Tab. 13).

		Anzahl Nekrosen	Prozent
Lokalisation der Nekrosen	MR	19	21,3%
	PR+MR	19	21,3%
	SR+ER+PR+MR	12	13,5%
	PR	11	12,4%
	ER+PR+MR	6	6,7%
	SR+ER+PR	5	5,6%
	ER	4	4,5%
	SR+ER	4	4,5%
	SR	3	3,4%
	ER+PR	3	3,4%
	SR+PR	1	1,1%
	SR+MR	1	1,1%
	ER+MR	1	1,1%
	Gesamt		89

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Nekrosen nach Zahnregionen. Bei 87,6% aller Nekrosen (78 von 89) waren der Prämolaren- und/oder Molarenbereich betroffen. SR=Schneidezahnregion, ER=Eckzahnregion, PR=Prämolarenregion, MR= Molarenregion

Bei 25 Patienten/-innen (38,5%) war ein herausnehmbarer **Zahnersatz** vorhanden. 24 Patienten/-innen (36,9%) trugen einen kombinierten festsitzenden und herausnehmbaren Zahnersatz. 13 Patienten/-innen (20,0%) wiesen eine festsitzende Versorgung auf. Bei drei Patienten/-innen (4,6%) war kein Zahnersatz vorhanden (Abb. 17).

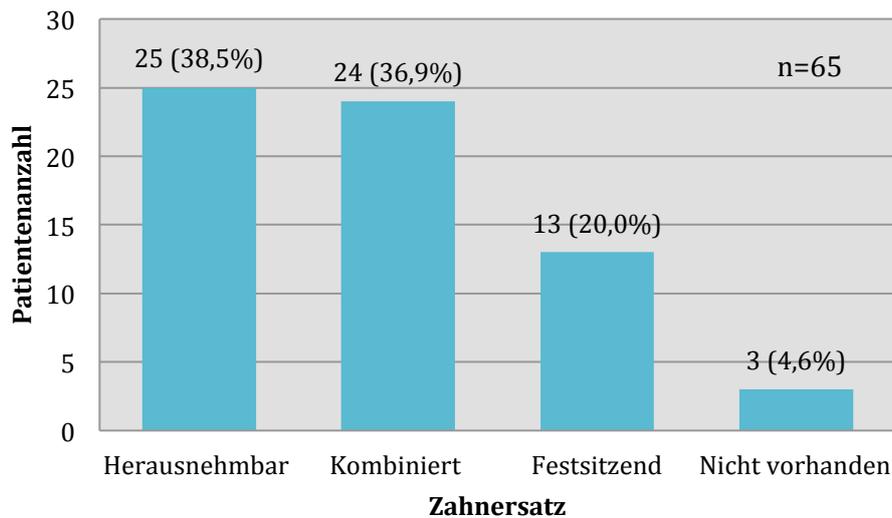


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung des Zahnersatzes. 25 Patienten/-innen (38,5%) wiesen einen herausnehmbaren, 24 Patienten/-innen (36,9%) einen kombinierten und 13 Patienten/-innen (20,0%) einen festsitzenden Zahnersatz auf. Drei Patienten/-innen (4,6%) trugen keinen Zahnersatz.

Bei 19 Patienten/-innen (29,2%) bestanden **Begleitsymptome**. Bei vier Patientinnen waren zwei Begleitsymptome nachweisbar. Bei den Beteiligungen handelte es sich bei sieben Patienten/-innen um Sensibilitätsstörungen (30,4%), bei fünf Patienten/-innen bestanden extraorale Fisteln (21,7%), bei vier Patienten/-innen lag eine Sinusitis maxillaris (17,4%) vor, bei jeweils drei Patienten/-innen (13,0%) bestand ein Abszess oder eine Mund-Antrum-Verbindung (MAV). Einmal (4,4%) bestand eine radikuläre Zyste (Abb. 18).

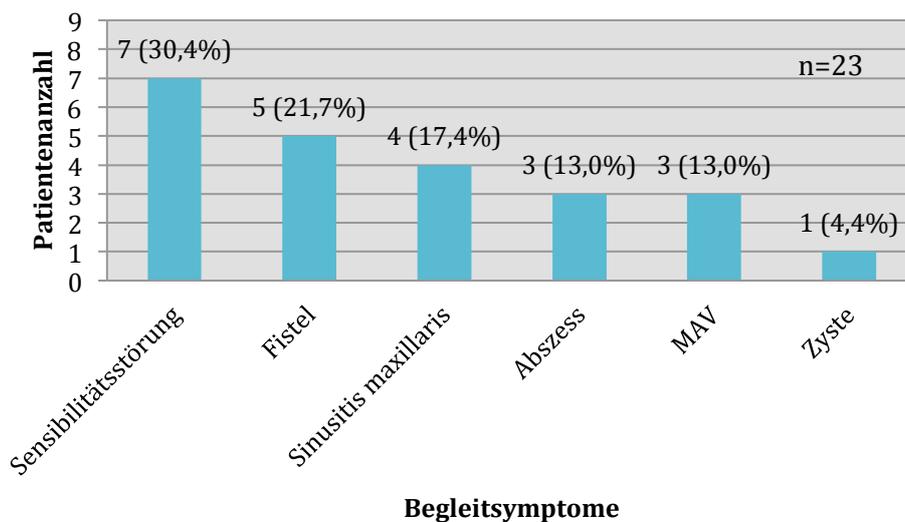


Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Begleitsymptome. Folgende Begleitsymptome bestanden: Sensibilitätsstörungen (sieben Patienten/-innen, 30,4%), extraorale Fisteln (fünf Patienten/-innen, 21,7%), Sinusitis maxillaris (vier Patienten/-innen, 17,4%), Abszesse (drei Patienten/-innen, 13,0%), Mund-Antrum-Verbindungen (MAV) (drei Patienten/-innen, 13,0%), radikuläre Zyste (eine Patientin, 4,4%).

Eine Sensibilitätsstörung war bei sieben (10,8%) von 65 Patienten/-innen nachweisbar. Betroffen war bei vier Patienten/-innen (6,2%) der N. mandibularis und bei einer Patientin (1,5%) der N. maxillaris. Bei zwei Patienten/-innen (3,1%) war die betroffene Region nicht näher bezeichnet (Tab. 14).

	Anzahl Patienten /-innen	Prozent
Sensibilitätsstörung Keine	58	89,2%
N. mandibularis	4	6,2%
Ja, Region unbekannt	2	3,1%
N. maxillaris	1	1,5%
Gesamt	65	100,0%

Tab. 14: Häufigkeitsverteilung der Sensibilitätsstörungen. Bei vier Patienten/-innen (6,2%) war der N. mandibularis betroffen und bei einer Patientin (1,5%) der N. maxillaris.

Fisteln wiesen insgesamt 35 Patienten/-innen (53,9%) auf, dabei waren 30 Fisteln (46,2%) enoral und fünf Fisteln (7,7%) exoral (Tab. 15).

		Anzahl Patienten /-innen	Prozent
Fistel	Keine	30	46,2%
	Enoral	30	46,2%
	Exoral	5	7,7%
Gesamt		65	100,0%

Tab. 15: Häufigkeitsverteilung der Fisteln. Enorale Fisteln waren bei 30 Patienten/-innen (46,2%) und exorale Fisteln bei fünf Patienten/-innen (7,7%) vorhanden.

Bei allen Patienten/-innen erfolgte eine Bildgebung. Bei 59 Patienten/-innen (90,8%) wurde ein Orthopantomogramm (OPG) durchgeführt. Eine CT (Computertomographie) - Aufnahme wurde bei 27 Patienten/-innen (41,5%) und eine Zahnfilm-Aufnahme bei 14 Patienten/-innen (21,4%) angefordert (Tab. 16).

		Anzahl Patienten /-innen	Prozent der Patienten/- innen
Radiologische Bildgebung	OPG	59	90,8%
	CT	27	41,5%
	Zahnfilm	14	21,5%

Tab. 16: Häufigkeitsverteilung der radiologischen Diagnostik. Bei allen 65 Patienten/-innen fand eine radiologische Diagnostik statt. Bei 59 Patienten/-innen (90,8%) wurde ein Orthopantomogramm (OPG) durchgeführt. Eine CT-Aufnahme wurde bei 27 Patienten/-innen (41,5%) und eine Zahnfilm-Aufnahme bei 14 Patienten/-innen (21,5%) angefertigt.

Auffällige **radiologische Befunde** konnten bei 63 (96,9%) der 65 Patienten/-innen nachgewiesen werden. Bei zwei Patientinnen (3,1%) war die Bildgebung unauffällig. Insgesamt konnten 160 radiologische Befunde festgestellt werden. Die beiden häufigsten Befunde waren persistierende Extraktionsalveolen (57,1%, 36 Patienten/-innen) und Osteolysen (55,6%, 35 Patienten/-innen). Weiterhin konnten Sklerosierungen (38,1%, 24 Patienten/-innen), erweiterte Parodontalspalten (28,6%, 18 Patienten/-innen), periapikale Aufhellungen (28,6%, 18 Patienten/-innen), Sequester (22,2%, 14 Patienten/-innen), verschattete Kieferhöhlen (14,3%, neun Patienten/-innen), Frakturen (3,2%, zwei Patienten/-innen), zystische Aufhellungen (3,2%, zwei Patientinnen), eine ossäre Metastasierung (1,6%, eine Patientin) und eine Knochenapposition (1,6%, eine Patientin) beobachtet werden (Tab. 17).

		Anzahl Patienten /-innen	Prozent der Patienten/-innen mit Befunden
Radiologische Befunde	Persistierende Extraktionsalveole	36	57,1%
	Osteolyse	35	55,6%
	Sklerosierung	24	38,1%
	Erweiterter Parodontalspalt	18	28,6%
	Periapikale Aufhellung	18	28,6%
	Sequester	14	22,2%
	Verschattete Kieferhöhle	9	14,3%
	Fraktur	2	3,2%
	Zystische Aufhellung	2	3,2%
	Ossäre Metastasierung	1	1,6%
	Knochenapposition	1	1,6%

Tab. 17: Häufigkeitsverteilung der radiologischen Befunde. Zu den häufigsten radiologischen Auffälligkeiten gehörten persistierende Extraktionsalveolen (57,1%, 36 Patienten/-innen), Osteolysen (55,6%, 35 Patienten/-innen), Sklerosierungen (38,1%, 24 Patienten/-innen), erweiterte Parodontalspalten (28,6%, 18 Patienten/-innen), periapikale Aufhellungen (28,6%, 18 Patienten/-innen) und Sequester (22,2%, 14 Patienten/-innen).

Bei 52 (80%) von 65 Patienten/-innen ist eine **histologische Untersuchung** durchgeführt worden. Es wurde bei 33 (63,5%) von 52 Patienten/-innen mit histologischem Befund eine Nekrose nachgewiesen. Eine Entzündung wurde bei 41 Patienten/-innen (78,9%) festgestellt, diese war bei 21 Patienten/-innen (40,4%) unspezifisch und bei 20 Patienten/-innen (38,5%) bakteriell. Weitere histologische Ergebnisse waren bei 17 Patienten/-innen (32,7%) eine Osteomyelitis, bei neun Patienten/-innen (17,3%) eine Markraumfibrose, bei acht Patienten/-innen (15,4%) Infiltrate, bei fünf Patienten/-innen (9,6%) Knochenfragmente, bei jeweils vier Patienten/-innen (7,7%) Fibrosierungen des Weichgewebes und/oder Knochenneubildungen, bei drei Patienten/-innen (5,8%) Zysten (Zystenwand aus Schaumzellen, Siderophagen, Cholesterinkristalllücken, Lymphozyten und Granulozyten) und bei einer Patientin (1,9%) ein maligner Prozess (Zellen eines Plattenepithelkarzinoms) (Tab. 18).

	Anzahl Patienten/ -innen	Prozent der Patienten /-innen mit histologischem Befund
Histologische Ergebnisse		
Nekrose	33	63,5%
Unspezifische Entzündung	21	40,4%
Bakterielle Entzündung	20	38,5%
Osteomyelitis	17	32,7%
Markraumfibrose	9	17,3%
Infiltrat	8	15,4%
Knochenfragmente	5	9,6%
Fibrosierung des Weichgewebes	4	7,7%
Knochenneubildung	4	7,7%
Zyste	3	5,8%
Malignität	1	1,9%

Tab. 18: Häufigkeitsverteilung der histologischen Befunde. Bei 33 Patienten/-innen (63,5%) bestanden Nekrosen, bei 21 Patienten/-innen (40,4%) bestand eine unspezifische Entzündung, bei 20 Patienten/-innen (38,5%) bestand eine bakterielle Entzündung und bei 17 Patienten/-innen (32,7%) bestand eine Osteomyelitis.

Bei 17 Patienten/-innen (26,2%) erfolgte eine **mikrobiologische Untersuchung**. Bei zwei Patienten/-innen (11,8%) kam es zu keinem bakteriellen Wachstum. Folgende Bakterienarten konnten in den restlichen 15 Proben (88,2%) nachgewiesen werden: Streptokokken (zehn Patienten/-innen, 66,7%); Staphylokokken (sechs Patienten/-innen, 40,0%); Prevotella (vier Patienten/-innen, 26,7%); Neisserien, Enterokokken und Rothia sp. (zwei Patienten/-innen, 13,3%); Sphingomonas paucimobilis, Acinetobacter Iwoffii, Actinomyceten, Corynebakterien und Bacteroides fragilis (jeweils ein/-e Patient/-in, 6,7%) (Tab. 19).

	Anzahl Befunde	Prozent der Patienten/-innen mit mikrobiologischem Befund
Nachgewiesene Streptokokken	10	66,7%
Bakterien Staphylokokken	6	40,0%
Prevotella	4	26,7%
Neisserien	2	13,3%
Enterokokken	2	13,3%
Rothia sp.	2	13,3%
Sphingomonas paucimobilis	1	6,7%
Acinetobacter Iwoffii	1	6,7%
Actinomyceten	1	6,7%
Corynebakterien	1	6,7%
Bacteroides fragilis	1	6,7%

Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der mikrobiologischen Befunde. Am häufigsten wurden Streptokokken (zehn Patienten/-innen, 66,7%), Staphylokokken (sechs Patienten/-innen, 40,0%) und Prevotella (vier Patienten/-innen, 26,7%) nachgewiesen.

Die Auswertung des **präoperativen CRP-Wertes** (durchschnittlich 2,2 Tage präoperativ) konnte bei 56 Patienten/-innen (86,2%) erfolgen. Der durchschnittliche präoperative CRP-Wert lag bei 16,8 mg/l mit einem Minimum von 0,3 mg/l und einem Maximum von 248,6 mg/l. Bei 29 Patienten/-innen (44,6%) konnte der erste postoperative CRP-Wert (durchschnittlich 2,79 Tage postoperativ) ausgewertet werden. Dieser betrug im Mittel 38,04 mg/l mit einem Minimum von 1,9 mg/l und einem Maximum von 185,2 mg/l. Der zweite postoperative CRP-Wert (durchschnittlich 4,64 Tage postoperativ) betrug bei 14 Patienten/-innen (21,5%) im Mittel 21,8 mg/l mit einem Minimum von 3,9 mg/l und einem Maximum von 57,6 mg/l. Bei acht Patienten/-innen wurde durchschnittlich 7,38 Tage postoperativ ein dritter CRP-Wert bestimmt. Der Mittelwert dazu betrug 14,4 mg/l mit einem Minimum von 2,1 mg/l und einem Maximum von 33,8 mg/l (Abb. 19).

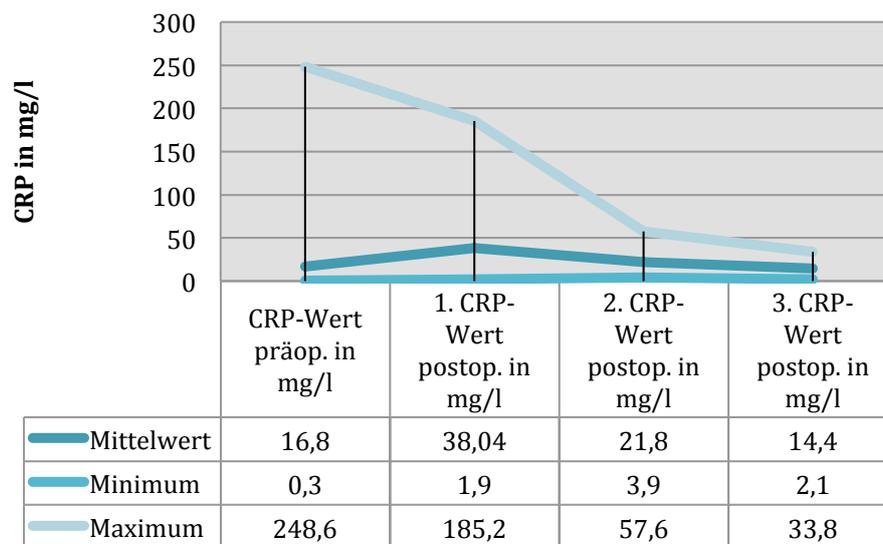


Abb. 19: Höhe der prä- und postoperativ bestimmten CRP-Werte. Die Mittelwerte des CRP-Wertes lagen bei 16,8 mg/l präoperativ, bei 38,04 mg/l durchschnittlich 2,79 Tage postoperativ, 21,8 mg/l durchschnittlich 4,64 Tage postoperativ und bei 14,4 mg/l durchschnittlich 7,38 Tage postoperativ.

Bei 48 Patienten/-innen (73,8%) konnte die **präoperative Leukozytenanzahl** ausgewertet werden. Bei 31 Patienten/-innen (64,6%) lag diese im Normbereich. Eine Leukozytose lag bei elf Patienten/-innen (22,9%) und eine Leukozytopenie bei sechs Patienten/-innen (12,5%) vor (Tab. 20).

	Anzahl Patienten /-innen	Prozent
Leukozyten Normbereich	31	64,6%
Leukozytose	11	22,9%
Leukozytopenie	6	12,5%
Gesamt	48	100,0%

Tab. 20: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Leukozytenwerte. 31 Patienten/-innen (64,6%) wiesen eine normwertige Leukozytenzahl, elf Patienten/-innen (22,9%) eine Leukozytose und sechs Patienten/-innen (12,5%) eine Leukozytopenie auf.

Bezogen auf die **Stadieneinteilung der Nekrosen nach Ruggiero et al. (2009)** gehörten, zum Zeitpunkt der Erst-/Wiedervorstellung, 56 Patienten/-innen (86,2%) dem Stadium 2 und neun Patienten/-innen (13,8%) dem Stadium 3 an (Abb. 20). Den übrigen Stadien konnte kein/-e Patient/-in zugeteilt werden.

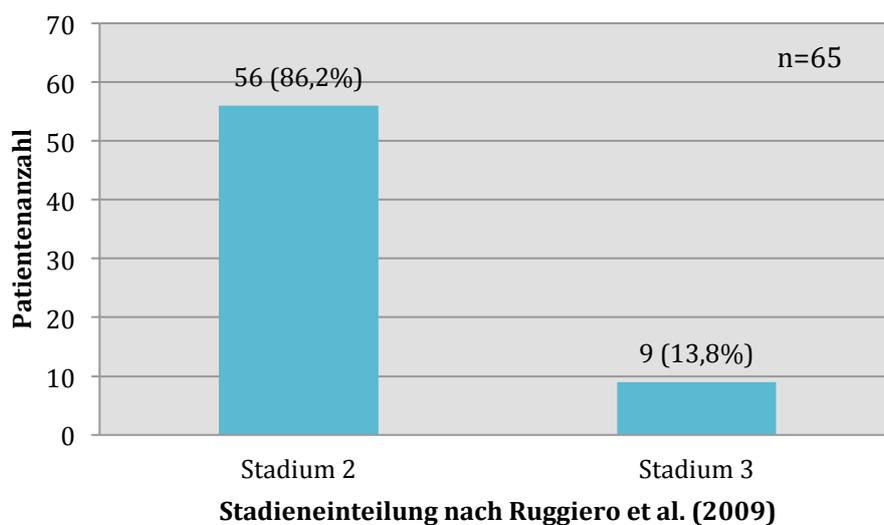


Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Stadien nach Ruggiero et al. (2009). 56 Patienten/-innen (86,2%) gehörten Stadium 2 und neun Patienten/-innen (13,8%) gehörten Stadium 3 an.

4.3 Therapie

Eine primär konservative Therapie erfolgte bei 52 Patienten/-innen (80,0%). 13 Patienten/-innen (20,0%) wurden primär operativ behandelt. Von den insgesamt 52 Patienten/-innen mit primär konservativer **Therapie** erfolgte bei 49 Patienten/-innen (75,4%) eine operative Therapie. Bei drei Patienten/-innen (4,6%) erfolgte keine operative Therapie (Abb. 21).

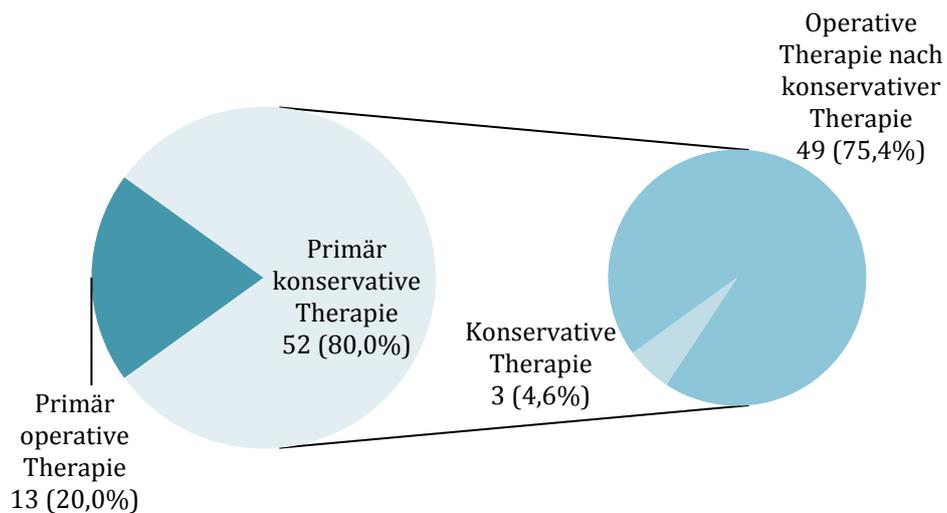


Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Therapie. 52 Patienten/-innen (80,0%) wurden zunächst primär konservativ, 13 Patienten/-innen (20,0%) primär operativ behandelt. Bei drei (4,6%) von 65 Patienten/-innen erfolgte keine operative Therapie.

Bei drei Patienten/-innen (4,6%) erfolgte ein minimal-invasives Debridement. Eine Sequestrotomie erfolgte bei 43 Patienten/-innen (66,2%), eine modellierende Osteotomie fand bei 44 Patienten/-innen (67,7%) statt. Bei acht Patienten/-innen (12,3%) wurde eine Segmentresektion und bei einem Patienten (1,5%) eine Kontinuitätsresektion durchgeführt (Abb. 22).

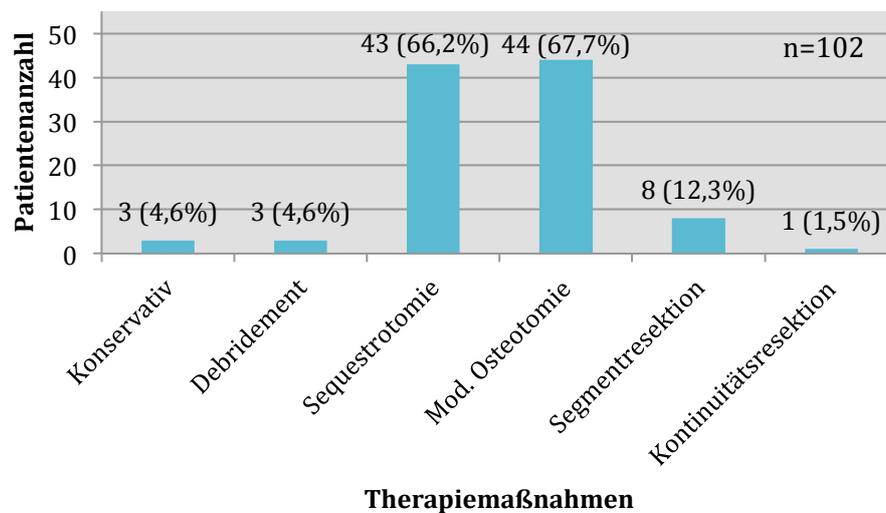


Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Therapiemaßnahmen. Folgende Behandlungen wurden durchgeführt: konservative Therapie (4,6%), minimal-invasives Debridement (4,6%), Sequestrotomie (66,2%), modellierende Osteotomie (67,7%), Segmentresektion (12,3%) und Kontinuitätsresektion (1,5%).

In einem Eingriff wurden meist mehrere Maßnahmen durchgeführt, sodass in der oben aufgeführten Grafik (Abb. 22) Mehrfachnennungen möglich waren. Bei 28 Patienten/-innen (43,1%) erfolgte sowohl eine Sequestrotomie, als auch eine modellierende Osteotomie in einem operativen Eingriff. Bei 13 Patienten/-innen (20,0%) erfolgte die alleinige modellierende Osteotomie. Weitere operative Eingriffe waren Sequestrotomie (neun Patienten/-innen, 13,9%); Sequestrotomie mit Segmentresektion (vier Patienten/-innen, 6,2%); minimal-invasives Debridement (drei Patienten/-innen, 4,6%); Sequestrotomie mit modellierender Osteotomie und Segmentresektion (zwei Patienten/-innen, 3,1%); modellierende Osteotomie mit Segmentresektion (ein Patient, 1,5%); Segmentresektion (eine Patientin, 1,5%) und Kontinuitätsresektion (ein Patient, 1,5%) (Tab. 21).

		Anzahl Patienten /-innen	Prozent
Therapie	Sequestrotomie + modellierende Osteotomie	28	43,1%
	Modellierende Osteotomie	13	20,0%
	Sequestrotomie	9	13,9%
	Sequestrotomie + Segmentresektion	4	6,2%
	Konservativ	3	4,6%
	Minimal-invasives Debridement	3	4,6%
	Sequestrotomie + modellierende Osteotomie + Segmentresektion	2	3,1%
	Modellierende Osteotomie + Segmentresektion	1	1,5%
	Segmentresektion	1	1,5%
	Kontinuitätsresektion	1	1,5%
Gesamt		65	100,0%

Tab. 21: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Therapiemaßnahmen. Eine Sequestrotomie mit modellierender Osteotomie erfolgte bei 28 Patienten/-innen (43,1%), eine modellierende Osteotomie bei 13 Patienten/-innen (20,0%). Bei neun Patienten/-innen (13,9%) erfolgte eine Sequestrotomie und bei vier Patienten/-innen (6,2%) eine Sequestrotomie mit Segmentresektion.

Bei 62 Patienten/-innen (95,4%) wurden außerdem zusätzliche Maßnahmen durchgeführt. Mehrfachnennungen waren vorhanden. 51 Patienten/-innen (82,3%) wurden zusätzlich mit einer Mundspülung behandelt; eine Membran wurde bei 33 Patienten/-innen (53,2%) appliziert. Bei insgesamt 26 Patienten/-innen (41,9%) fand weiterhin eine Zahnextraktion statt. Weitere Maßnahmen waren das Einlegen von Streifen (elf Patienten/-innen, 17,7%), das Einlegen von Antibiotikaketten (acht Patienten/-innen, 12,9%), Osteosynthesen (drei Patienten/-innen, 4,8%), Fistelverschlüsse (zwei Patienten/-innen, 3,2%), Anlegen von Kieferhöhlenfenster (zwei Patientinnen, 3,2%), Implantatentfernungen (zwei Patienten/-innen, 3,2%), Abszessspaltungen (zwei Patientinnen, 3,2%), Zystektomie (eine Patientin, 1,6%), Fragmentreposition (eine Patientin, 1,6%) und Metallentfernung (eine Patientin, 1,6%) (Tab. 22).

		Anzahl Patienten /-innen	Prozent der Patienten/-innen mit Zusatzmaßnahmen
Zusätzliche Therapiemaßnahmen	Mundspülung	51	82,3%
	Membranapplikation	33	53,2%
	Zahnextraktion	26	41,9%
	Streifeneinlage	11	17,7%
	Antibiotikakette	8	12,9%
	Osteosynthese	3	4,8%
	Fistelverschluss	2	3,2%
	Anlage Kieferhöhlenfenster	2	3,2%
	Implantatentfernung	2	3,2%
	Abszessspaltung	2	3,2%
	Zystektomie	1	1,6%
	Fragmentreposition	1	1,6%
	Metallentfernung	1	1,6%

Tab. 22: Häufigkeitsverteilung zusätzlicher Therapiemaßnahmen. Bei 51 Patienten/-innen (82,3%) erfolgten zusätzlich Mundspülungen. Weitere Maßnahmen waren: Membranapplikationen (33 Patienten/-innen, 53,2%), Zahnextraktionen (26 Patienten/-innen, 41,9%), Streifeneinlagen (elf Patienten/-innen, 17,7%) und die Einlage von Antibiotikaketten (acht Patienten/-innen, 12,9%).

Bei 59 (95,2%) von 62 Patienten/-innen mit operativer Intervention erfolgte eine **Intubationsnarkose**. Drei Eingriffe (4,8%) wurden in Lokalanästhesie durchgeführt (Abb. 23).

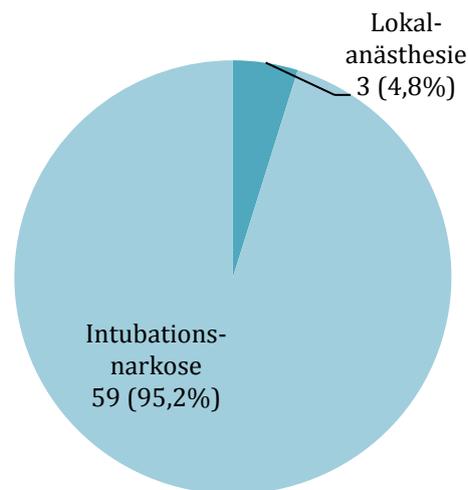


Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Anästhesieform. Von 62 durchgeführten Eingriffen wurden 59 (95,2%) in Intubationsnarkose und drei (4,8%) in Lokalanästhesie durchgeführt.

37 (59,7%) von 62 Patienten/-innen wurden postoperativ über eine **Ernährungs-sonde** ernährt. Bei 25 Patienten/-innen (40,3%) erfolgte postoperativ eine orale Nahrungsaufnahme (Abb. 24).

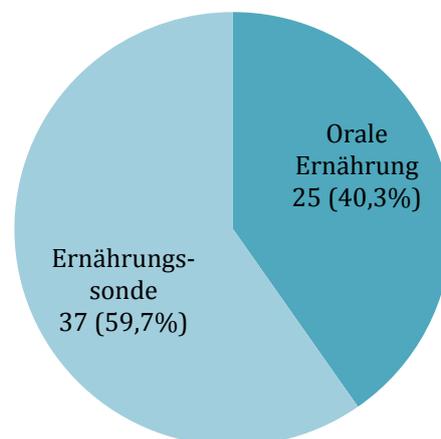


Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Ernährungsart. Bei 37 Patienten/-innen (59,7%) erfolgte die postoperative Ernährung über eine Ernährungs-sonde und bei 25 Patienten/-innen (40,3%) oral.

Bei 35 (94,6%) von 37 Patienten/-innen, die postoperativ über eine Ernährungssonde ernährt wurden, konnte die **Dauer der Sondenernährung** ausgewertet werden. Im Durchschnitt erfolgte die Ernährungsart über 6,31 Tage. Bei acht Patienten/-innen (22,9%) wurde die Ernährungssonde über sechs Tage und bei sieben Patienten/-innen (20,0%) über fünf Tage belassen. Bei jeweils vier Patienten/-innen (11,4%) wurde die Ernährungssonde über sieben oder acht Tage belassen. Jeweils drei Patienten/-innen (8,6%) erhielten eine Sondenernährung über vier oder neun Tage, jeweils zwei Patienten/-innen (5,7%) über einen oder zehn Tage und jeweils eine Patientin (2,9%) über drei oder 14 Tage (Abb. 25).

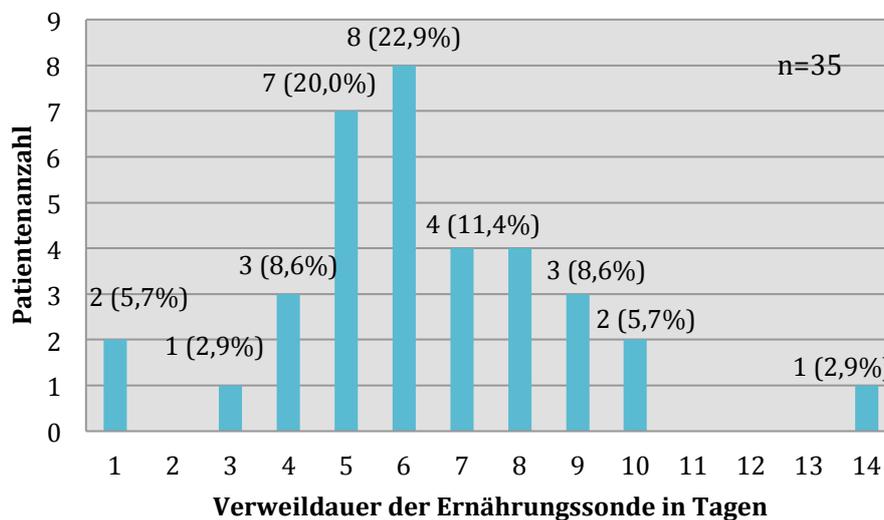


Abb. 25: Verweildauer der Ernährungssonde. Am häufigsten wurde die Ernährungssonde für sechs (22,9%) oder fünf Tage (20,0%) belassen.

Alle 65 Patienten/-innen wurden antibiotisch behandelt. 34 Patienten/-innen (52,3%) erhielten im stationären Verlauf eine orale und intravenöse **antibiotische Therapie**, 17 Patienten/-innen (26,2%) nur eine orale und 14 Patienten/-innen (21,5%) nur eine intravenöse Antibiose (Abb. 26).

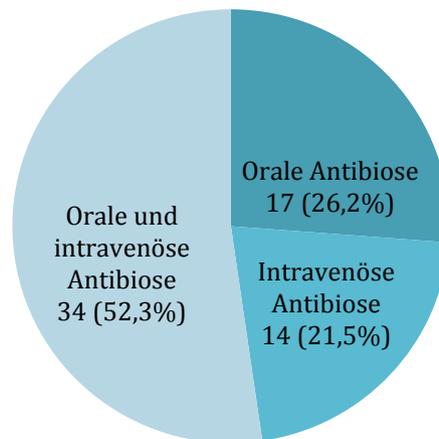


Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der Applikationsform der Antibiose. Eine orale und intravenöse Antibiose erhielten 34 Patienten/-innen (52,3%). 17 Patienten/-innen (26,2%) erhielten nur eine orale und 14 Patienten/-innen (21,5%) nur eine intravenöse Antibiose.

51 Patienten/-innen (78,5%) erhielten eine antibiotische Monotherapie. Nur Clindamycin erhielten 40 Patienten/-innen (61,5%), davon 22 Patienten/-innen (33,9%) im Verlauf oral und intravenös, zwölf Patienten/-innen (18,5%) oral und sechs Patienten/-innen (9,2%) intravenös. Weitere antibiotische Monotherapien wurden mit Cefuroxim (drei Patienten/-innen (4,6%) intravenös, zwei Patientinnen (3,1%) oral), Levofloxacin (eine Patientin (1,5%) oral, eine Patientin (1,5%) intravenös), Ampicillin/Sulbactam (Unacid®) (zwei Patienten (3,1%) oral und intravenös), Ampicillin (eine Patientin (1,5%) intravenös) und Ciprofloxacin (ein Patient (1,5%) oral und intravenös) durchgeführt (Tab. 23).

	Anzahl Patienten /-innen oral (Prozent)	Anzahl Patienten /-innen intravenös (Prozent)	Anzahl Patienten/-innen oral und intravenös (Prozent)	
Antibiotische Therapie	Clindamycin	12 (18,5%)	6 (9,2%)	22 (33,9%)
	Cefuroxim	2 (3,1%)	3 (4,6%)	0
	Levofloxacin	1 (1,5%)	1 (1,5%)	0
	Ampicillin/Sulbactam	0	0	2 (3,1%)
	Ampicillin	0	1 (1,5%)	0
	Ciprofloxacin	0	0	1 (1,5%)
Gesamt	15 (23,1%)	11 (16,9%)	25 (38,5%)	

Tab. 23: Häufigkeitsverteilung der antibiotischen Monotherapien. Insgesamt 40 Patienten/-innen (61,5%) erhielten eine antibiotische Monotherapie mit Clindamycin, davon 22 Patienten/-innen (33,9%) oral und intravenös, zwölf Patienten/-innen (18,5%) oral und sechs Patienten/-innen (9,2%) intravenös.

14 (21,5%) von 65 Patienten/-innen erhielten im Verlauf nachfolgende unterschiedliche antibiotische Präparate: Zwei Patientinnen (3,1%) wurde Clindamycin (oral) und Cefuroxim (i.v.) verabreicht. Jeweils ein Patient/-in (1,5%) erhielt folgende Präparate: Clindamycin (i.v.) und Cefuroxim (i.v.); Clindamycin (oral) und Levofloxacin (oral); Clindamycin (oral) und Amoxicillin (oral); Clindamycin (i.v.) und Ciprofloxacin (oral); Cefuroxim (i.v.) und Metronidazol (i.v.); Ampicillin/Sulbactam (i.v.) und Metronidazol (i.v.); Ampicillin (i.v.) und Amoxicillin (oral); Clindamycin (oral und i.v.) und Cefuroxim (oral); Clindamycin (oral und i.v.) und Ampicillin/Sulbactam (i.v.); Metronidazol (i.v.), Ampicillin/Sulbactam (i.v.) und Amoxicillin (oral); Ampicillin/Sulbactam (oral und i.v.) und Metronidazol (oral); Clindamycin (i.v.), Levofloxacin (oral), Cotrimoxazol (oral), Augmentan (oral) und Ampicillin/Sulbactam (oral) (Tab. 24).

	Anzahl Patienten /-innen	Prozent der Patienten/ innen
Antibiotische Therapie	Clindamycin oral + Cefuroxim i.v.	2 3,1%
	Clindamycin i.v. + Cefuroxim i.v.	1 1,5%
	Clindamycin oral + Levofloxacin oral	1 1,5%
	Clindamycin oral + Amoxicillin oral	1 1,5%
	Clindamycin i.v. + Ciprofloxacin oral	1 1,5%
	Cefuroxim i.v. + Metronidazol i.v.	1 1,5%
	Ampicillin/Sulbactam i.v. + Metronidazol i.v.	1 1,5%
	Ampicillin i.v. + Amoxicillin oral	1 1,5%
	Clindamycin oral + Clindamycin i.v. + Cefuroxim oral	1 1,5%
	Clindamycin oral + Clindamycin i.v. + Ampicillin/Sulbactam i.v.	1 1,5%
	Metronidazol i.v. + Ampicillin/Sulbactam i.v. + Amoxicillin oral	1 1,5%
	Ampicillin/Sulbactam oral + Ampicillin/Sulbactam i.v. + Metronidazol oral	1 1,5%
	Clindamycin i.v. + Levofloxacin oral + Cotrimoxazol oral + Augmentan oral + Ampicillin/Sulbactam oral	1 1,5%

Tab. 24: Häufigkeitsverteilung der verabreichten antibiotischen Präparate. Bei zwei Patientinnen (3,1%) wurde eine Kombination aus Clindamycin (oral) und Cefuroxim (i.v.) verwendet.

63 (96,9%) der 65 Patienten/-innen erhielten eine **analgetische Therapie**. Bei den zwei Patienten/-innen ohne Schmerzmedikation handelt es sich um Patienten/-innen mit nur konservativer Behandlung. Folgende Analgetika wurden neben der Begleitmedikation zusätzlich verwendet: Paracetamol (30 Patienten/-innen, 47,6%), Metamizol (17 Patienten/-innen, 27,0%), Ibuprofen (elf Patienten/-innen, 17,5%) und Fentanyl (eine Patientin, 1,6%). Bei vier (6,3%) von 63 Patienten/-innen erfolgte eine Kombinationstherapie mit jeweils zwei Schmerzmedikamenten. Hiervon wurden drei Patientinnen (4,8%) mit Ibuprofen und Metamizol und eine Patientin (1,6%) mit Paracetamol und Metamizol behandelt (Abb. 27).

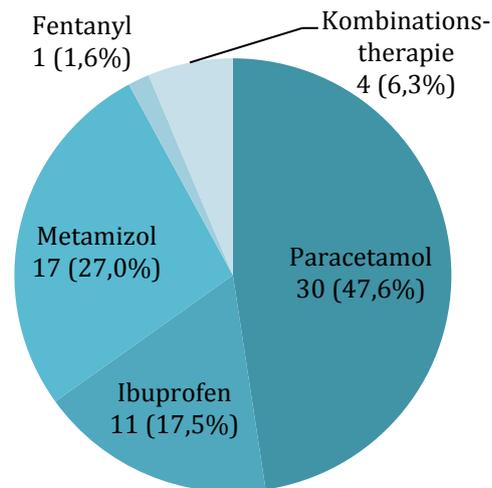


Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Analgetika. Es wurden folgende Analgetika eingesetzt: Paracetamol (30 Patienten/-innen, 47,6%), Metamizol (17 Patienten/-innen, 27,0%), Ibuprofen (elf Patienten/-innen, 17,5%) und Fentanyl (eine Patientin, 1,6%).

Weiterhin wurde die **durchschnittliche Behandlungsdauer**, welche vom Zeitpunkt der Erstvorstellung bis zum letzten ambulanten Kontakt in der Klinik im Nachbeobachtungszeitraum definiert wurde, ausgewertet. Diese betrug im Durchschnitt 12,3 Monate mit einer Standardabweichung von 10,3 Monaten.

Durchschnittlich erfolgten bei jedem/-r Patienten/-in 10,6 ambulante Vorstellungen mit einer Standardabweichung von 7,5 Vorstellungen. Die Minimalzahl an Kontakten lag bei einem und die Maximalanzahl bei 35 Kontakten.

Die stationäre Behandlung betrug im Durchschnitt 10,3 Tage mit einer Standardabweichung von 4,7 Tagen. Der kürzeste stationäre Aufenthalt betrug drei Tage und der längste 31 Tage.

4.4 Resultate

Bei 59 Patienten/-innen (90,8%) konnte der Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet werden. Bei 19 (32,2%) von den 59 Patienten/-innen mit auswertbarem Nachbeobachtungszeitraum waren keine **Komplikationen** zu verzeichnen. Zu den bei 40 Patienten/-innen (67,8%) beobachteten Komplikationen gehörten Rezidive (21 Patienten/-innen, 35,6%) und Dehiszenzen (sieben Patienten/-innen, 11,9%). Sechs Patienten/-innen (10,2%) waren sowohl von einem Rezidiv, als auch von einer Dehiszenz betroffen. Bei drei Patienten/-innen (6,8%) kam es zum Exitus innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes. Bei einer weiteren Patientin (1,7%) war zum Zeitpunkt des Exitus bereits ein Rezidiv und eine Dehiszenz nachweisbar. Bei zwei Patientinnen wurde nach erfolgter konservativer Therapie eine Operation geplant (Tab. 25).

		Anzahl Patienten /-innen	Prozent
Resultat	Rezidiv	21	35,6%
	Keine Komplikationen	19	32,2%
	Dehiszenz	7	11,9%
	Dehiszenz + Rezidiv	6	10,2%
	Exitus	3	5,1%
	Planung OP	2	3,4%
	Dehiszenz + Rezidiv + Exitus	1	1,7%
Gesamt		59	100,0%

Tab. 25: Häufigkeitsverteilung der Resultate. Bei 19 Patienten/-innen (32,2%) traten keine Komplikationen auf. Zu den Komplikationen gehörten Rezidive (21 Patienten/-innen, 35,6%) und Dehiszenzen (sieben Patienten/-innen, 11,9%). Bei sechs Patienten/-innen (10,2%) traten Rezidive und Dehiszenzen auf.

Die durchschnittliche **Dauer von der Therapieintervention bis zum Auftreten der ersten Komplikationen**, die bei 37 Patienten/-innen (56,9%) ausgewertet werden konnte, lag bei 30,14 Wochen mit einer Standardabweichung von 36,6 Wochen. Bei zwei Patientinnen kam es bereits nach einer Woche zu Komplikationen und bei einem Patienten kam es erst nach 131 Wochen zu ersten Komplikationen.

Weiterhin wurde mittels Chiquadratstest überprüft, welche **Faktoren das Resultat beeinflussen** könnten. Hierfür wurde das Resultat in positiv und negativ vereinfacht.

Als negatives Resultat wurde das Auftreten von Rezidiven und Dehiszenzen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes gezählt. Patienten/-innen mit positivem Resultat wiesen im Nachbeobachtungszeitraum keinerlei Komplikationen auf. Exitus und Planung einer Operation wurden nicht berücksichtigt. Sechs Faktoren (Geschlecht, Applikationsform der Bisphosphonate, Grunderkrankung, arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung, Präsenz von Fisteln und Anästhesieform) zeigten sich wie folgt als signifikant abhängig vom Resultat:

Von den 17 männlichen Patienten fiel das Resultat bei zwei Patienten (11,8%) positiv und bei 15 Patienten (88,2%) negativ aus. Bei den Patientinnen gab es 17 Mal (45,9%) ein positives und 20 Mal (54,1%) ein negatives Outcome. Mit einem p-Wert von 0,015 zeigte sich das Geschlecht laut eigener Untersuchung als signifikant abhängig zum Resultat. Das männliche Geschlecht ging somit mit einem schlechteren Outcome einher.

Elf Patientinnen (61,1%) mit oraler Bisphosphonatapplikation wiesen ein positives und sieben Patientinnen (38,9%) wiesen ein negatives Resultat auf. Bei 25 Patienten/-innen (78,1%) mit intravenöser Bisphosphonatapplikation kam es zu Komplikationen in der Nachbeobachtungszeit. Der p-Wert von 0,006 zeigte einen sehr signifikanten Zusammenhang zwischen Applikationsform und Resultat. Die intravenöse Applikationsform war somit mit einem schlechteren Outcome assoziiert.

Zehn (76,9%) von 13 Patienten/-innen mit benigner Grunderkrankung blieben komplikationsfrei, bei drei Patientinnen (23,1%) kam es zu Komplikationen. Acht Patienten/-innen (21,6%) mit maligner Grunderkrankung wiesen ein positives und 29 Patienten/-innen (78,4%) wiesen ein negatives Outcome auf. Mit einem p-Wert von $<0,001$ gab es einen höchst signifikanten Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Resultat. Patienten/-innen mit malignen Grunderkrankungen hatten ein schlechteres Outcome, als Patienten/-innen mit benignen Grunderkrankungen.

Bei insgesamt elf (91,7%) von zwölf Patienten/-innen, bei denen keine arterielle Hypertonie vorlag, traten nach Therapie Komplikationen auf. Bei den Patienten/-innen mit arterieller Hypertonie war das Outcome zu 57,1% (24 Patienten/-innen) negativ und zu 42,9% (18 Patienten/-innen) positiv. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Begleiterkrankung „arterielle Hypertonie“ und dem Resultat (p-Wert: 0,027) derart, dass Patienten/-innen ohne arterielle Hypertonie ein schlechteres Resultat zeigten.

Bei den Patienten/-innen mit Fisteln kam es bei 16 Patienten/-innen (53,0%) zu einem negativen Resultat und bei 14 Patienten/-innen (47,0%) zu einem positiven Resultat. Patienten/-innen ohne Fistel hatten 19 Mal (79,0%) ein negatives und 5 Mal (21,0%) ein positives Resultat. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,048$) derart, dass Patienten/-innen ohne Fistel ein schlechteres Outcome hatten.

Bei drei Patientinnen erfolgte die Behandlung mittels Lokalanästhesie. Bei keiner dieser Patientinnen traten Komplikationen in der Nachbeobachtungszeit auf. Bei den Eingriffen, die in Intubationsnarkose durchgeführt wurden, gab es 33 Mal (67,3%) ein negatives und 16 Mal (32,7%) ein positives Resultat. Mit einem p-Wert von 0,019 stellte sich die Anästhesieform als signifikant abhängig vom Resultat dar. Es zeigte sich ein besseres Outcome bei den Patientinnen, die unter Lokalanästhesie behandelt wurden (Tab. 26).

Faktoren		Negatives Resultat	Positives Resultat	p-Wert
Geschlecht	männlich	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0,015
	weiblich	20 (54,1%)	17 (45,9%)	
Applikationsform Bisphosphonat	oral	7 (38,9%)	11 (61,1%)	0,006
	i.v.	25 (78,1%)	7 (21,9%)	
Dignität der Grunderkrankung	benigne	3 (23,1%)	10 (76,9%)	< 0,001
	maligne	29 (78,4%)	8 (21,6%)	
Begleiterkrankungen	Keine arterielle Hypertonie	11 (91,7%)	1 (8,3%)	0,027
	Arterielle Hypertonie	24 (57,1%)	18 (42,9%)	
Fistel	Ja	16 (53,0%)	14 (47,0%)	0,048
	Nein	19 (79,0%)	5 (21,0%)	
Anästhesie	Lokalanästhesie	0 (0,0%)	3 (100,0%)	0,019
	Intubationsnarkose	33 (67,3%)	16 (32,7%)	

Tab. 26: Faktoren mit signifikanten Zusammenhang zum Resultat. Als signifikant abhängig zeigten sich das Geschlecht (p-Wert: 0,015), die Applikationsform der Bisphosphonate (p-Wert: 0,006), die Dignität der Grunderkrankung (p-Wert < 0,001), die arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung (p-Wert: 0,027), die Präsenz von Fisteln (p-Wert: 0,048) und die Anästhesieform (p-Wert: 0,019).

Als Faktoren ohne signifikanten Zusammenhang mit dem Resultat zeigten sich: Diabetes mellitus als Begleiterkrankung (p-Wert: 0,840), Protonenpumpeninhibitoren (p-Wert: 0,417), Betablocker (p-Wert: 0,492) und Diuretika (p-Wert: 0,393) als Begleitmedikation, Nikotinabusus (p-Wert: 0,341), Body-Mass-Index (p-Wert: 0,586), Anzahl der Nekrosen (p-Wert: 0,646), Lokalisation der Nekrosen im Kiefer (p-Wert: 0,248), Lokalisation der Nekrosen nach Quadrant (p-Wert: 0,852), Zahnersatz (p-Wert: 0,351), Extraktionsalveolen (p-Wert: 0,649), Osteolysen (p-Wert: 0,465), Sklerosierungen (p-Wert: 0,109), erweiterte Parodontalspalte (p-Wert: 0,817), periapikale Aufhellungen (p-Wert: 0,646), Nekrosen (p-Wert: 0,053), unspezifische (p-Wert: 0,519) und bakterielle Entzündungen (p-Wert: 0,384), Osteomyelitiden (p-Wert: 0,502), Streptokokken (p-Wert: 1,0), Staphylokokken (0,052), präoperativer CRP-Wert (p-Wert: 0,601), präoperative Leukozytenzahl (p-Wert: 0,763), Stadieneinteilung (p-Wert: 0,627), Therapieform (p-Wert: 0,309), Mundspülungen (p-Wert: 0,927), Membranapplikationen (p-Wert: 0,750) und Streifeneinlagen (p-Wert: 0,704), postoperative Ernährungsform (p-Wert: 0,682), Applikationsform der postoperativen Antibiose mit Clindamycin (p-Wert: 0,099) und analgetische Therapie mit Paracetamol (p-Wert: 0,291), Metamizol (p-Wert: 0,392) und Ibuprofen (p-Wert: 0,704) (Tab. 27).

Faktoren		Negatives Resultat (%)	Positives Resultat (%)	p-Wert
Begleiterkrankung	Diabetes mellitus	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0,840
	Kein Diabetes mellitus	23 (63,9%)	13 (36,1%)	
Begleitmedikation	Protonenpumpeninhibitoren	20 (60,6%)	13 (39,4%)	0,417
	Betablocker	15 (60,0%)	10 (40,0%)	0,492
	Diuretika	16 (59,3%)	11 (40,7%)	0,393
Nikotinabusus	Nichtraucher	27 (64,3%)	15 (35,7%)	0,341
	Raucher	8 (80,0%)	2 (20,0%)	
Body-Mass-Index	Normalgewichtig	26 (66,7%)	13 (33,3%)	0,586
	Übergewichtig	9 (75,0%)	3 (25,0%)	
Anzahl der Nekrosen	Solitär	26 (66,7%)	13 (33,3%)	0,646
	Multilokulär	9 (60,0%)	6 (40,0%)	

Tab. 27: Faktoren ohne signifikanten Zusammenhang zum Resultat (Teil I/III).

Faktoren		Negatives Resultat (%)	Positives Resultat (%)	p-Wert
Lokalisation im Kiefer	OK	6 (50,0%)	6 (50,0%)	0,248
	UK	24 (68,6%)	11 (31,4%)	
	OK + UK	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Lokalisation nach Quadrant	Quadrant 1	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0,852
	Quadrant 2	7 (53,8%)	6 (46,2%)	
	Quadrant 3	20 (64,5%)	11 (35,5%)	
	Quadrant 4	15 (68,2%)	7 (31,8%)	
Zahnersatz	Festsitzend	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,351
	Herausnehmbar	12 (60,0%)	8 (40,0%)	
Radiologische Auffälligkeiten	Extraktionsalveole	18 (62,1%)	11 (37,9%)	0,649
	Osteolyse	22 (68,7%)	10 (31,3%)	0,465
	Sklerosierung	15 (78,9%)	4 (21,1%)	0,109
	Erweiterter Parodontalspalt	10 (62,5%)	6 (37,5%)	0,817
	Periapikale Aufhellung	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,646
Histologie	Nekrose	15 (55,6%)	12 (44,4%)	0,053
	Unspezifische Entzündung	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0,519
	Bakterielle Entzündung	10 (58,8%)	7 (41,2%)	0,384
	Osteomyelitis	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0,502
Mikrobiologie	Streptokokken	5 (71,4%)	2 (28,6%)	1,0
	Staphylokokken	2 (40,0%)	3 (60,0%)	0,052
Präoperatives CRP	Normwertig	21 (67,7%)	10 (32,3%)	0,601
	Erhöht	14 (60,9%)	9 (39,1%)	
Präoperative Leukozyten	Normbereich	15 (60,0%)	10 (40,0%)	0,763
	Leukozytose	7 (70,0%)	3 (30,0%)	
	Leukozytopenie	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
Stadium nach Ruggiero et al. (2009)	II	28 (62,2%)	17 (37,8%)	0,627
	III	7 (77,8%)	2 (22,2%)	

Tab. 27: Faktoren ohne signifikanten Zusammenhang zum Resultat (Teil II/III).

Faktoren		Negatives Resultat (%)	Positives Resultat (%)	p-Wert
Therapie	Rein konservativ	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0,309
	Minimal invasiv	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
	Sequestrotomie	3 (37,5%)	5 (62,5%)	
	Modellierende Osteotomie	23 (65,7%)	12 (34,3%)	
	Segmentresektion	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
	Kontinuitätsresektion	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
Weitere Maßnahmen	Mundspülung	28 (65,1%)	15 (34,9%)	0,927
	Membranapplikation	20 (66,7%)	10 (33,3%)	0,750
	Streifeneinlage	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0,704
Ernährung	Oral	12 (60,0%)	8 (40,0%)	0,682
	Ernährungssonde	21 (65,6%)	11 (34,4%)	
Applikationsform Clindamycin	Clindamycin oral	6 (60,0%)	4 (40,0%)	0,099
	Clindamycin i.v.	5 (100,0%)	0 (0,0%)	
Schmerzmedikation	Paracetamol	20 (71,4%)	8 (28,6%)	0,291
	Metamizol	9 (56,3%)	7 (43,7%)	0,392
	Ibuprofen	7 (70,0%)	3 (30,0%)	0,704

Tab. 28: Faktoren ohne signifikanten Zusammenhang zum Resultat (Teil III/III).

5 DISKUSSION

Ein Ziel dieser Untersuchung war es, mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose herauszufinden.

Bei der Analyse der **Geschlechterverteilung** ist auffällig, dass der weibliche Anteil an Patienten mit Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrose deutlich überwiegt. Dies entspricht auch den anderen Untersuchungen (Álvares Furtado et al., 2012; Bagan JV et al., 2015; Bagan L et al., 2017; Bodem et al., 2016; Fung et al., 2017; Graziani et al., 2012; Hinson et al., 2014; Kim TH et al., 2016; Koerdt et al., 2014; Koy et al., 2015; Lopes et al., 2015; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015; Pichardo et al., 2016; Voss et al., 2012). In der eigenen Untersuchung liegt die Prozentzahl an weiblichen Patienten bei 72,3%. Der prozentuale Anteil an Frauen schwankt in den Publikationen zwischen 60 (Bagan JV et al., 2015) und 97% (Kim HY et al., 2017). Je höher der Prozentanteil der weiblichen Patienten in den anderen Untersuchungen war, desto mehr Patienten/-innen waren auch an Osteoporose oder an einem Mammakarzinom erkrankt. Dies legt die Vermutung nahe, dass der deutliche Überschuss an weiblichen Patienten in der häufigen Verwendung von Bisphosphonaten bei der Therapie von Mammakarzinomen und Osteoporose begründet ist. Diese These kann durch die Untersuchung von Goodwin et al. (2017) unterstützt werden, in der die überwiegende Mehrheit der Patienten/-innen mit Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrose und benigner Grunderkrankung (zu 90% Osteoporose) weiblich waren und die Geschlechtsverteilung bei den malignen Grunderkrankungen nahezu ausgeglichen war. Weiterhin wurden in der Untersuchung von Kim HY et al. (2017) ausschließlich Patienten/-innen mit Osteoporose eingeschlossen, was mit einem Anteil von 97% weiblichen Patientinnen einherging.

Auch das **Durchschnittsalter** von 68,09 Jahren bei Erstvorstellung gleicht dem in anderen Veröffentlichungen; hierbei bewegt sich der Mittelwert des Alters zwischen 65,6 Jahren bei Lopes et al. (2015) und 75 Jahren bei Bagan JV et al. (2015) und Kim HY et al. (2017). Ein höheres Lebensalter scheint mit einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose assoziiert zu sein. Auch hierfür könnte der Grund in den vorherrschenden Grunderkrankungen liegen, die vorwiegend Menschen im fortgeschrittenen Lebensalter betreffen. Weiterhin könnten physiologische Veränderungen des Alters, wie ein

geschwächtes Immunsystem oder ein reduzierter Blutfluss ein Auftreten der Erkrankung begünstigen (Fliefel et al., 2015).

Die Patientinnen mit oraler Bisphosphonatmedikation waren, übereinstimmend mit Anavi-Lev et al. (2013); Goodwin et al. (2017); Kim HY et al. (2017) und Shintani et al. (2015), signifikant älter. Das signifikant höhere Lebensalter der Osteoporose-Erkrankten im Gegensatz zu Patienten/-innen mit Tumorerkrankungen kann möglicherweise durch die begrenzte Lebenserwartung von Tumorerkrankten erklärt werden. Weiterhin tritt Osteoporose eher im fortgeschrittenen Lebensalter auf, wohingegen Tumorerkrankungen häufig auch junge Personen betreffen.

Die Verteilung der **Grunderkrankungen** gleicht ebenfalls anderen bekannten Publikationen. Maligne Grunderkrankungen waren mit 76,6% am häufigsten vertreten. Hierunter stellten meist Patienten/-innen mit Mammakarzinom und Plasmozytom die Mehrheit dar (Bagan JV et al., 2015; Bagan L et al., 2017, Graziani et al., 2012; Koerdt et al., 2014; Kos, 2015; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015; Stockmann et al., 2014; Voss et al., 2012; Wessel et al., 2008)). Weiterhin stellte Wessel et al. (2008) ein erhöhtes Risiko für Patienten/-innen mit Metastasen fest. Für Patienten/-innen mit benignen Grunderkrankungen scheint die Inzidenz niedriger zu sein (Fliefel et al., 2015). Osteoporose scheint die häufigste benigne Grunderkrankung für die Entwicklung einer Kiefernekrose zu sein (Goodwin et al., 2017; Pichardo et al., 2016).

Mit einer intravenösen **Bisphosphonat-Applikationsform** wurden 69,0% der Patienten/-innen behandelt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (Anavi-Lev et al., 2013; Bagan JV et al., 2015; Fliefel et al., 2015; Graziani et al., 2012; Hallmer et al., 2014; Hinson et al., 2014; Koy et al., 2015; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015). Die Inzidenz für die Entwicklung einer Kiefernekrose scheint bei vorangegangener intravenöser Therapie größer zu sein, als bei vorangegangener oraler Bisphosphonattherapie (Kos, 2015). Die intravenöse Applikationsform scheint also ein Risikofaktor für die Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose zu sein.

Patienten/-innen mit intravenöser Bisphosphonattherapie und benigner Grunderkrankung wiesen in der Untersuchung von Goodwin et al. (2017) eine wesentlich niedrigere Inzidenz der Erkrankung auf, als Patienten/-innen mit intravenöser Bisphosphonattherapie und maligner Grunderkrankung. Die Grunderkrankung und die Applikationsform können somit laut Goodwin et al. (2017) als

zwei voneinander unabhängige Risikofaktoren betrachtet werden. Die Beurteilung der Dosis als möglicher Risikofaktor, welche in anderen Publikationen oft beschrieben wird, konnte in dieser Untersuchung leider auf Grund von fehlenden Daten nicht erfolgen.

Stickstoffhaltige **Bisphosphonat-Präparate** sollen, im Gegensatz zu den Bisphosphonaten ohne Stickstoffsubstitution, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kiefernekrose aufweisen (Fliefel et al., 2015; Kim TH et al., 2016; Kos, 2015; Mücke et al., 2016). Dafür spricht, dass alle Patienten/-innen mit diagnostizierter Kiefernekrose der eigenen Untersuchung mit stickstoffhaltigen Bisphosphonaten behandelt wurden. Da Bisphosphonatpräparate ohne Stickstoffsubstitution auch in anderen größeren Untersuchungen in der Prävalenz von Kiefernekrosen eine untergeordnete Rolle spielen, scheinen eher stickstoffhaltige Bisphosphonate die Kiefernekrose zu begünstigen (Fliefel et al., 2015). Der Vergleich der verschiedenen Präparate zeigt auch in anderen Veröffentlichungen ein deutliches Überwiegen der Patienten/-innen, die mit Zoledronat behandelt wurden (Álvares Furtado, 2012; Bagan JV et al., 2015; Bagan L et al., 2017; Fliefel et al., 2015; Fung et al., 2017; Graziani et al., 2012; Koerdt et al., 2014; Lopes et al., 2015; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015; Stockmann et al., 2014). Auch in der eigenen Untersuchung wurden 52,4% (22 Patienten/-innen) mit Zoledronat behandelt. Neben der Gruppe der stickstoffhaltigen Bisphosphonaten könnte also auch das verwendete Präparat das Risiko erhöhen.

In seiner Untersuchung zur Inzidenz einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose beschreibt Kos (2015) ein fünfmal erhöhtes Risiko für Zoledronat, im Vergleich zu Ibandronat oder Pamidronat. Auch die Veröffentlichung von Fliefel et al. (2015) zeigt ein signifikant häufigeres Auftreten der Erkrankung bei Zoledronat, im Vergleich zu Pamidronat. Dies könnte an der höheren Potenz, mit stärkerer Inhibition des Knochenbaus, von Zoledronat liegen (Fliefel et al., 2015). Auch diese Untersuchung spricht für die These der Risikoerhöhung durch Zoledronat.

In der eigenen Untersuchung wurden Patienten/-innen mit den oralen Präparaten Alendronat, Ibandronat und Risedronat behandelt. Am häufigsten waren Frauen mit vorheriger Alendronattherapie betroffen (Fung et al., 2017; Kim HY et al., 2017; Pelaz et al., 2015). Ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen oral zu applizierenden Präparaten war nicht zu verzeichnen.

Begleiterkrankungen und -medikamente werden ebenfalls als mögliche Risikofaktoren diskutiert. Häufigste Begleiterkrankung war mit 83,7% die arterielle

Hypertonie; dies ist ebenfalls häufig in Veröffentlichungen zu finden (Graziani et al., 2012; Nisi et al., 2016). In Anbetracht des Durchschnittsalters der Patienten/-innen und der Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung, scheint diese Begleiterkrankung kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Kiefernekrose darzustellen (Janhsen et al., 2008).

An Diabetes mellitus waren in dieser Untersuchung 37,2% der Patienten/-innen erkrankt. Dies entspricht annähernd den Prozentzahlen von Anavi-Lev et al. (2013) mit 33% und denen von Hinson, et al. (2014) mit 27,9%. Teilweise liegt die Prozentzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten/-innen in vergleichbaren Untersuchungen tiefer (Koerdt et al. (2014) 13%, bei Kim HJ et al. (2016) 12%, bei Nisi et al. (2016) 11%, bei Fung et al. (2017) 10% und bei Graziani et al. (2012) 9%. Betrachtet man die Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland, so liegt diese bei einem Durchschnittsalter von 65 Jahren bei 14,5% (Männer) beziehungsweise bei 10% (Frauen) (Tamayo et al., 2016). Da in einigen Publikationen der Prozentsatz an Diabetes-mellitus-Erkrankten ähnlich hoch ist wie in der eigenen Untersuchung, kann die Erkrankung als möglicher Risikofaktor weiter diskutiert werden. Die immunsuppressive und/oder mikroangiopathische Wirkung könnten die Entwicklung der Kiefernekrose positiv beeinflussen (Anavi-Lev et al., 2013; Koerdt et al., 2014; Kim KM et al., 2015). In der vorliegenden Untersuchung übersteigt die Anzahl an Schilddrüsenerkrankten mit 30,2% nur leicht die Prävalenz der Erkrankung, die bei ca. 21,7% (Frauen) und bei 26,7% (Männer) bei den 65-74-jährigen liegt (Voigt et al., 2011). Auch hier könnten immunmodulatorische Faktoren eine Rolle spielen.

Zu den Medikamenten als Risikofaktoren zählen in der vorliegenden Literatur vorwiegend Chemotherapeutika, Immunsuppressiva und Steroide. In dieser Untersuchung konnten auf Grund der Retrospektivität keine Daten zu vorangegangenen Chemotherapien oder zur Einnahme von Immunsuppressiva gewonnen werden. Kortikosteroide wurden von 17,0% der Patienten/-innen dauerhaft eingenommen. Hierzu gibt es ähnliche Untersuchungen mit vergleichbaren (25%) (Anavi-Lev et al., 2013) und deutlich höheren Prozentzahlen bis zu 72% (Graziani et al., 2012; Hinson et al., 2014; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015); Kortikosteroide könnten mit ihrer ebenfalls immunmodulierenden Wirkung in der Pathogenese eine Rolle spielen.

Als weitere prädisponierende Faktoren werden **Adipositas** und **Nikotinkonsum** spekuliert. Adipositas als Risikofaktor kann, im Gegensatz zu der Untersuchung von

Wessel et al. (2008), nicht bestätigt werden; die meisten Patienten/-innen der eigenen Untersuchung waren normalgewichtig (79,5%). Die Auswertung des Nikotinkonsums ergab, dass die Minderheit zu den aktiven Rauchern (8,9%) gehörte. Dies geht mit den Veröffentlichungen von Fung et al. (2017), Hinson et al. (2014) (30,8%) und Nisi et al. (2016) (26%) einher. Auch in der Untersuchung von Vidal-Real et al. (2015) waren 76% Nichtraucher. Demnach kann Nikotinkonsum als Risikofaktor für die Entwicklung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose nicht bestätigt werden. Allerdings gibt es auch Untersuchungen, in denen der Anteil an Patienten/-innen mit aktivem Nikotinabusus mit deutlich höher ist (Pelaz et al., 2015 (45,7%)). Die Untersuchung von Wessel et al. (2008) ergab weiterhin einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose bei intravenöser Applikationsform und einem aktiven Nikotinabusus.

Die meisten Patienten/-innen (66,7%) wurden vom Hausarzt überwiesen.

Betrachtet man die **Überweisungsgründe**, so lässt sich feststellen, dass in dieser Untersuchung bei elf Patienten/-innen (28,2%) Schmerzen als Überweisungsgrund angegeben wurden. Zum Vergleich gaben in der Publikation von Bagan JV et al. (2015) 23% der Patienten/-innen und in der Untersuchung von Bagan L et al. (2017) 64,5% der Patienten/-innen das Symptom Schmerz an. Allerdings gibt es hierzu auch Veröffentlichungen mit weitaus höheren Prozentzahlen mit bis zu 93% (Nisi et al., 2016). Die unterschiedlichen Prozentzahlen lassen sich höchstwahrscheinlich auf die verschiedenen Stadien bei klinischer Vorstellung zurückführen. Weiterhin handelt es sich bei den vorliegenden Publikationen um klinische Untersuchungen. Bei der eigenen Untersuchung wurden die Angaben auf dem Überweisungsschein retrospektiv analysiert, sodass die Prozentzahl falsch niedrig sein könnte. Schlussfolgernd kann man sagen, dass Schmerzen und Schwellungen zu den wohl häufigsten Überweisungsgründen gehören (Kim TH et al., 2016; Lopes et al., 2015).

Weiterhin wurden mögliche auslösende Ursachen analysiert. Als häufigste **Ursache** für die Entwicklung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose kann die vorangegangene Zahnextraktion angesehen werden (Anavi-Lev et al., 2013; Bagan JV et al., 2015; Bagan L et al., 2017; Fung et al., 2017; Graziani et al., 2012; Kim TH et al., 2016; Lopes et al., 2015; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015; Pichardo et al., 2016; Voss et al., 2012; Wessel et al., 2008).

Bei 74,3% der eigenen Patienten/-innen mit bekannter Ursache ging eine Zahnextraktion voraus. Auch in anderen Untersuchungen ist die Anzahl der Patienten/-innen mit Kiefernekrose und vorangegangenen dentoalveolären Eingriffen, vor allem Zahnextraktionen mit Prozentzahlen von 69,4% bis 86,5% ähnlich groß (Álvares Furtado et al., 2012; Anavi-Lev et al., 2013; Bagan L et al., 2017; Hinson et al., 2014; Kim HJ et al., 2016; Kim TH et al., 2016; Pichardo et al., 2016). Andere mögliche Ursachen sind ebenfalls zu finden, treten aber eher in den Hintergrund (Bagan et al., 2015). Betrachtet man, dass in der eigenen Untersuchung 75,4% der Patienten/-innen einen herausnehmbaren oder kombinierten Zahnersatz trugen, kann dadurch über eine Risikoerhöhung spekuliert werden (Kos, 2015). Die Ergebnisse verdeutlichen die Wichtigkeit einer umfassenden Zahnsanierung und einer Optimierung des Zahnersatzes vor dem Einsatz von Bisphosphonaten.

Das Zeitintervall vom Zeitpunkt der Ursache bis zur Diagnose der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose betrug in dieser Untersuchung bei den Patientinnen mit oraler Bisphosphonattherapie 17,67 Wochen und bei den Patienten/-innen mit intravenöser Bisphosphonattherapie 15,87 Wochen. In der vergleichbaren Untersuchung von Anavi-Lev et al. (2013) ist die Zeitspanne insgesamt größer (27,7 Wochen in der intravenösen und 21,8 Wochen in der oralen Gruppe). In der Untersuchung von Pelaz et al. (2015) war die Zeitspanne ähnlich (5,7 Monate (22,8 Wochen)). Zusammenfassend scheint eine Kiefernekrose ca. 4-7 Monate nach einem dentoalveolären Eingriff klinisch symptomatisch zu werden.

Betrachtet man die **Lokalisation** der Nekrosen, dann war diese bei 68,3% aller Patienten/-innen nur im Unterkiefer lokalisiert. Bezieht man die Patienten/-innen mit Nekrosen im Ober- und Unterkiefer mit ein, so kommt man auf eine Prozentzahl von 79,4%. Das Risiko für Nekrosen im Unterkiefer scheint also größer zu sein als für Nekrosen im Oberkiefer. Diese These findet ebenfalls in zahlreichen anderen Untersuchungen Bestätigung (Álvares Furtado et al., 2012; Bagan L et al., 2017; Bodem et al., 2016; Graziani et al., 2012; Kim HJ et al., 2016; Kim HY et al., 2017; Kim TH et al., 2016; Koerdt et al., 2014; Koy et al., 2015; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015; Pichardo et al., 2016; Stockmann et al., 2014; Voss et al., 2012). Gründe für die Risikoerhöhung könnten der geringere Anteil an spongiosen Knochen und die erniedrigte Vaskularisation der Mandibula sein (Graziani et al., 2012; Pichardo et al., 2016). Außerdem scheint die Diagnosestellung der maxillären Nekrosen schwerer zu sein, als

die der mandibulären Nekrosen, sodass sie weniger häufig erkannt werden (Kim HY et al., 2017). Weiterhin fällt in dieser und auch in anderen Untersuchungen auf, dass die Prävalenz für Nekrosen in der Prämolaren- und Molarenregion gegenüber der Schneide- und Eckzahnregion deutlich erhöht ist (Álvares Furtado et al., 2012; Guo et al., 2016; Kim HY et al., 2017; Pelaz et al., 2015; Stockmann et al., 2014). Der Anteil an Nekrosen im Molaren- und/oder Prämolarenbereich ohne Mitbeteiligung des Schneide- oder Eckzahnbereichs, liegt in der eigenen Untersuchung bei 55%. Schließt man alle Fälle mit ein, in denen der Prämolaren-und/oder Molarenbereich betroffen war, kommt man auf eine Prozentzahl von 87,5%. Schneide- und/oder Eckzahnregionen waren bei 44,9% der Patienten/-innen mitbetroffen. Eine ausschließliche Beteiligung des Schneide- und Eckzahnbereiches bestand bei 12,4% der Patienten/-innen. Auch in der Untersuchung von Álvares Furtado et al. (2012), der die Lokalisation der Nekrosen in Sextanten aufteilte, waren ebenfalls der sechste Sextant (entspricht Seitenzahnbereich Unterkiefer rechts) mit 35,3% und der vierte Sextant (entspricht Seitenzahnbereich Unterkiefer links) mit 27,5% am häufigsten betroffen. Dies könnte beispielsweise durch den erhöhten Kaudruck in den Bereichen erklärt werden (Álvares Furtado et al., 2012).

Die meisten Nekrosen waren auf einen Kieferbereich beschränkt (73,8%). Dies gleicht der Untersuchung von Lopes et al. (2015), in der bei 64% der Patienten/-innen eine solitäre Nekrose nachgewiesen werden konnte.

Bei 35 Patienten/-innen (53,9%) waren Fisteln vorhanden. Hierbei waren 7,7% extraoral. In der Veröffentlichung von Graziani et al. (2012) waren Fisteln bei 17% der Patienten/-innen nachweisbar; in der Publikation von Nisi et al. (2016) waren es 10% an intraoralen Fisteln. Mund-Antrum-Verbindungen wurden in der eigenen Untersuchung bei insgesamt drei Patienten/-innen (4,6%) diagnostiziert. In der Untersuchung von Nisi et al. (2016) waren bei 11% der Patienten/-innen Mund-Antrum-Verbindungen nachweisbar. **Begleitsymptome** scheinen bei den meisten Patienten/-innen mit Bisphosphonat-assoziiertes Kiefernekrose also eher selten vorzukommen (Bagan et al., 2015). Allerdings gibt es auch Veröffentlichungen, die über eine größere Mitbeteiligung von bis zu 57,8% berichten (Hinson et al., 2014).

Radiologische Auffälligkeiten waren bei den meisten Patienten/-innen zu finden (96,9%). Neben Publikationen bei denen alle Patienten/-innen radiologische Auffälligkeiten aufwiesen, gibt es auch Veröffentlichungen, in denen über eine niedrigere Anzahl (61%) an Patienten/-innen mit radiologischen Auffälligkeiten

berichtet wird (Bagan JV et al., 2015; Lopes et al., 2015). Dies hängt vermutlich zum einen mit der klinischen Ausprägung zum Zeitpunkt der Diagnostik und zum anderen mit der gewählten radiologischen Bildgebung (zweidimensional versus dreidimensional) zusammen. In der eigenen Untersuchung erfolgte bei 90,8% der Patienten/-innen die Durchführung eines Orthopantomogramms (OPG) und bei 21,5% der Patienten/-innen die Durchführung eines Zahnfilmes; bei ausgeprägteren Befunden wurde eine CT (Computertomographie) - Aufnahme (41,5% der Patienten/-innen) durchgeführt. Zu den häufigsten Auffälligkeiten gehörten die persistierenden Extraktionsalveolen (57,1%), Osteolysen (55,6%) und Sklerosierungen (38,1%). Auch in der Untersuchung von Demir, Pekiner (2017) sind die oben genannten Veränderungen ebenfalls am häufigsten vertreten. In der Untersuchung von Bagan JV et al. (2015) waren sogar bei allen Patienten/-innen Sklerosierungen im CT nachweisbar. Patienten/-innen mit Frakturen im Kieferbereich gehörten in der eigenen wie auch in anderen Untersuchungen eher zur Ausnahme und sind wohl nur in einem weit vorangeschrittenen Stadium der Erkrankung zu finden (Bagan et al., 2015; Nisi et al., 2016). Da alle diagnostizierten radiologischen Veränderungen allerdings nicht pathognomonisch für die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose sind, bleibt die radiologische Frühdiagnostik schwierig (Rasmusson, Abtahi, 2014). Eine Verbesserung der Frühdiagnostik könnte sich möglicherweise durch den vermehrten Einsatz der CT-Diagnostik ergeben, da die zweidimensionale Röntgentechnik erst spät (bei einer Demineralisation des Knochens >50%) Veränderungen nachweisen kann (Demir, Pekiner, 2017; Paulo et al., 2014; Guo et al., 2016). Die Untersuchung von Demir und Pekiner (2017) ergab eine signifikant höhere Anzahl an radiologischen Auffälligkeiten (außer persistierenden Extraktionsalveolen) bei der Durchführung einer Computertomographie im Gegensatz zur zweidimensionalen Röntgenaufnahme. Auch Guo et al. (2016) zeigte einen signifikanten Unterschied der Sensitivität zwischen CT und OPG zugunsten der CT-Aufnahme. Die radiologische Diagnostik eignet sich zur Therapieplanung und zur Verlaufskontrolle; die Diagnosestellung ist aktuell noch sehr von den Symptomen der Patienten/-innen abhängig (Demir, Pekiner, 2017; Guo et al., 2016).

Die meisten Patienten/-innen (86,2%), die sich in der Klinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie in Homburg vorstellten, konnten dem **Stadium 2** nach Ruggiero et al. (2009) zugeordnet werden. Auch in den meisten anderen Publikationen stellten sich die

meisten der Patienten/-innen im Stadium 2 nach Ruggiero et al. (2009) vor (Anavi-Lev et al., 2013; Bagan L et al., 2017; Graziani et al., 2012; Hinson et al., 2014; Kim HJ et al., 2016; Kim TH et al., 2016; Lopes, et al., 2015; Nisi et al., 2016; Pelaz et al., 2015; Stockmann et al., 2014; Vos, et al., 2012). In der Untersuchung von Pichardo et al. (2016) und Mücke et al. (2016) konnte die Mehrzahl an Patienten/-innen sogar dem Stadium 3 zugeteilt werden. Die fehlende Anzahl an Patienten/-innen im Stadium 1 nach Ruggiero et al. (2009) liegt wohl an der erschwerten Frühdiagnostik der Erkrankung. Da die Patienten/-innen in Stadium 1 nach Ruggiero et al. (2009) asymptomatisch sind und somit kein Grund für die Konsultierung eines Arztes sehen, zeigt dies noch einmal umso deutlicher, wie wichtig es ist die Frühdiagnostik zu verbessern (Demir, Pekiner, 2017; Pelaz et al., 2015).

Die häufigsten Ergebnisse der **histologischen Untersuchung** waren Entzündungen (78,9%), Nekrosen (63,5%) und Osteomyelitiden (32,7%). In der **mikrobiologischen Untersuchung** konnte in 88,2% der Präparate eine bakterielle Besiedlung nachgewiesen werden. Die Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose geht somit mit einer Nekrose und anschließender Infektion einher (Pelaz et al., 2015). Tsurushima et al. (2013) untersuchte in seiner Studie mit Ratten, ob die bakterielle Flora eine Rolle bei der Pathogenität der Erkrankung spielen könnte. Das Ergebnis zeigte signifikant größere nekrotische Knochenareale bei den Tieren, die vorher *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ausgesetzt waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tsurushima et al., 2013). Häufig wird in anderen Veröffentlichungen eine Assoziation zwischen *Actinomyces*-Spezies und der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose beschrieben (Hinson et al., 2014). Auch die Untersuchung von Kim TH (2016) zeigte als häufigste Besiedlung *Actinomyces*-Spezies und in der Publikation von Anavi-Lev et al. (2013) wurden sogar in jeder Probe *Actinomyces*-Spezies nachgewiesen. Allerdings gibt es ebenfalls Untersuchungen, in denen eine weitaus geringere *Actinomyces*-Besiedlung nachgewiesen wurde (Pigrau-Serrallach et al., 2014). Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch die unterschiedlichen Stadien bei Untersuchung oder durch verschiedene Definitionen zum Vorhandensein von *Actinomyces*-Spezies in der mikrobiologischen Diagnostik erklärt werden (Hinson et al., 2014). In der eigenen Untersuchung waren Streptokokken-Spezies am häufigsten nachweisbar, welche ebenfalls eine ursächliche Rolle spielen sollen (Hinson et al., 2014). Zusammenfassend scheint die mikrobiologische Besiedlung der Mundflora für die Pathogenese relevant zu sein.

Actinomyces- und Streptokokken-Spezies scheinen hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Unklar bleibt, ob die Anwesenheit der verschiedenen Bakterienspezies die Entwicklung einer Kiefernekrose fördert oder diese eine sekundäre Infektion eines bereits nekrotischen Knochens hervorrufen (Mücke et al., 2016).

Laborchemisch lag das mittlere CRP präoperativ bei 16,8 mg/dl und war somit nicht auffällig hoch. Mücke et al. (2016) veröffentlichte sogar noch niedrigere CRP-Werte bei Patienten/-innen mit vorliegender Kiefernekrose. Auch die Leukozyten lagen bei 64,6% der Patienten/-innen im Normbereich. Bei 12,5% der Patienten/-innen wurde eine Leukozytopenie festgestellt. Die Prozentzahlen entsprechen der Studie von Mücke et al. (2016). Eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose ist somit nicht mit stark erhöhten Entzündungsmarkern assoziiert.

Nach Vorstellung wurde bei 80% der Patienten/-innen zunächst eine konservative **Therapie** begonnen. Bei 95,4% der Patienten/-innen erfolgte eine operative Sanierung. Auch die vorliegende Literatur befürwortet eine operative Sanierung in fortgeschrittenen Stadien bzw. bei erfolgloser konservativer Therapie (Bodem et al., 2016; Comas-Calonge et al., 2017; Graziani et al., 2012; Grötz et al., 2012; Guo et al., 2016; Kim KM et al., 2015; Lopes et al., 2015; Rasmusson, Abtahi, 2014). Lediglich in frühen Stadien (0 und 1 nach Ruggiero et al. (2009)) können konservative Maßnahmen wie Mundspülungen, Antibiotika und Analgetika und je nach klinischer Ausprägung ein lokales Debridement erfolgen (Bodem et al., 2016; Comas-Calonge et al., 2017; Guo et al., 2016; Kim KM et al., 2015; Rasmusson, Abtahi, 2014). Die häufigste operative Intervention war mit insgesamt 63,1% die modellierende Osteotomie mit oder ohne Sequestrotomie. Bei neun Patienten/-innen (13,8%) wurde eine Segment- oder Kontinuitätsresektion durchgeführt. Betrachtet man das Ergebnis, so stellt man keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Operationsmaßnahmen fest. Allerdings ist die Patientenzahl der eigenen Untersuchung für das konservative/minimal-invasive Management oder für das Vorgehen per Segment- oder Kontinuitätsresektion sehr gering. Da es bei den konservativen und minimal-invasiven Therapieversuchen allerdings keinen Therapieerfolg gab, geht auch die Tendenz der eigenen Untersuchung zur operativen Therapie bei fortgeschrittenen Stadien (2 und 3 nach Ruggiero et al. (2009)). Nach solitärer Sequestrotomie war ein Erfolg zu 62% zu verzeichnen. Auch in der Untersuchung von Kim HY et al. (2017) mit ausschließlich Osteoporose-Erkrankten lag die Erfolgsquote der Sequestrotomie bei 70%. Im

Gegensatz hierzu lag die Erfolgsquote bei der modellierenden Osteotomie bei nur 34%. Eine bessere Heilung bei einer alleinigen Sequestrotomie könnte daran liegen, dass im Gegensatz zur modellierenden Osteotomie nicht betroffener Knochen unbeschädigt bleibt (Comas-Calonge et al., 2017). Allerdings ist es schwierig die Menge des abzutragenden Knochens bei Knochenresektionen zu quantifizieren (Comas-Calonge et al., 2017). In anderen Publikationen wird über Erfolgsraten von 58-100% bei Knochenresektion mit spannungsfreiem Wundverschluss berichtet (Comas-Calonge et al., 2017). Die große Spanne an Erfolgsquoten, wahrscheinlich verursacht durch die unterschiedlichen Patientenkollektive, Erfolgsdefinitionen und Nachbeobachtungszeiträume, sowie die Verwendung von verschiedenen Antibiotika-Präparaten und Analgetika, belegt die schwierige Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungen (Comas-Calonge et al., 2017). Segment- und Kontinuitätsresektionen sollten nur in schweren Fällen erfolgen (Rasmusson, Abtahi, 2014). Ansonsten gilt wohl der Spruch „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“, auch wenn dies in der Praxis nur schwer zu quantifizieren ist. Übereinstimmend in der Literatur ist der positive Einfluss der konservativen Therapie als Begleitung zur operativen Therapie (Comas-Calonge et al., 2017). Die durchgeführten **weiteren Maßnahmen** (Mundspülungen, Membranapplikationen, Zahnextraktionen, Streifeneinlage und Antibiotikaketten) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zum Ergebnis. In der eigenen Untersuchung erhielten 96,9% der Patienten/-innen eine **analgetische** und 78,5% der Patienten/-innen eine **antibiotische Therapie**. Hierbei sollte ein möglichst früher Beginn der Antibiose angestrebt werden, da die Wirkstoffe ansonsten, auf Grund des Mangels an Vaskularisation bei fortschreitender Erkrankung, die betroffenen Areale möglicherweise nicht erreichen könnten (Comas-Calonge et al., 2017). Dies zeigt auch die Untersuchung von Hoefert, Eufinger (2011) mit einem deutlich besserem Outcome (70-87%) bei Patienten/-innen, die präoperativ längerfristig antibiotisch vorbehandelt wurden, im Gegensatz zu den Patienten/-innen mit einer kurzfristigen antibiotischen Therapie (35-53%). Eine Erklärung könnte in der zunächst effektiven Behandlung der leicht entzündeten Nachbarareale mit nachfolgender Sanierung des irreversibel entzündeten und nekrotischen Knochens liegen (Hoefert, Eufinger, 2011). Am häufigsten wurde in der eigenen Untersuchung Clindamycin verwendet. Clindamycin scheint auch andernorts Mittel der Wahl zu sein (Lopes et al., 2015). Im Gegensatz hierzu wurde in anderen Kliniken primär Amoxicillin-Clavulansäure/Amoxicillin-

Sulbactam verwendet, wobei Clindamycin die Alternative bei Allergien darstellt (Bodem et al., 2016; Pelaz et al., 2015; Stockmann et al., 2014; Voss et al., 2012). In Bezug auf das Resultat zeigte sich ein besseres Outcome bei Patienten/-innen mit rein oraler Clindamycin-Therapie (40% positives Outcome), als bei Patienten/-innen mit rein intravenöser Clindamycin-Therapie (0% positives Outcome). Auf Grund der niedrigen Fallzahl ist dies allerdings kritisch zu betrachten. Neben der begleitenden Therapie bei bereits vorhandener Kiefernekrose, gibt es auch den Ansatz, dass Antibiotika der Entwicklung einer Kiefernekrose vorbeugen könnten (Rasmusson, Abtahi, 2014). Im Tierversuch entwickelten die Tiere nach erfolgter Zahnextraktion und gleichzeitiger Therapie mit Pamidronat viermal so viele Kiefernekrosen, als die Tiere mit zusätzlicher Penicillin-Therapie (Rasmusson, Abtahi, 2014). Eine frühe antibiotische Begleittherapie sollte also angestrebt werden.

59,7% der Patienten/-innen wurden, wie auch in der Untersuchung von Bodem et al. (2016), postoperativ durch eine Magensonde ernährt. Toleriert wurde diese **Ernährungsform** über durchschnittlich 6,31 Tage. Dies gleicht ebenfalls der Veröffentlichung von Bodem et al. (2016), bei der die Ernährung über eine Ernährungssonde durchschnittlich für 5,2 Tage fortgeführt wurde. Auch in der Publikation von Voss et al. (2012) wurde die Ernährungssonde über mindestens drei Tage belassen. In einer weiteren prospektiven Untersuchung wurde die Sonde bei allen Patienten/-innen über 10 Tage belassen (Stockmann et al., 2014). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativer Ernährungsform und Outcome festgestellt werden. Dies bestätigt ebenfalls die Veröffentlichung von Bodem et al. (2016), wenngleich die Anzahl an Patienten/-innen ohne Magensonde sehr gering war.

Anders verhält es sich bei der gewählten **Anästhesieform**. 95,2% der behandelten Patienten/-innen wurden mit Hilfe einer Intubationsnarkose behandelt, was auch anderen Untersuchungen entspricht (Bodem et al., 2016; Pichardo et al., 2016; Voss et al., 2012). Alle drei Patientinnen der eigenen Untersuchung, die in Lokalanästhesie behandelt wurden, blieben komplikationsfrei. Auch wenn die Fallzahl sehr niedrig ist, ist ein signifikanter Zusammenhang zum Outcome zu erkennen ($p=0,019$). Pichardo et al. (2016) und Kim HY et al. (2017) stellten eine Tendenz zum erneuten Eingriff bei Patienten/-innen, die vorher unter Lokalanästhesie operiert worden sind, fest. Die Ursache dafür könnte daran liegen, dass unter Lokalanästhesie nur beschränkt invasive Eingriffe durchgeführt werden können (Kim HY et al., 2017; Pichardo et al., 2016). Ein

weniger invasives Vorgehen, welches unter Lokalanästhesie möglich ist, kann bei weniger ausgeprägten Befunden trotzdem ausreichend sein. Ausgedehntere Debridements, bei fortgeschrittenen Stadien, erfordern eine Intubationsnarkose (Kim HY et al., 2017).

Neben der Auswertung der durchgeführten Therapiemaßnahmen erfolgte weiterhin die Analyse zwischen dem **Outcome** und weiteren Faktoren.

Bei 32,2% der Patienten/-innen waren keine Komplikationen zu verzeichnen. Komplikationen scheinen allerdings auch laut anderen Publikationen keine Seltenheit zu sein (Lopes et al., 2015). Nach operativer Therapie zeigte sich bei Graziani et al. (2012) in 30% keine Besserung und in 11% sogar eine Verschlechterung. In der Untersuchung von Kim TH (2016) gab es bei 40,7% Komplikationen in der Nachbeobachtungszeit bei einer Mehrzahl an Patienten/-innen (92,6%) mit benigner Grunderkrankung. Die häufigste Komplikation stellte das Rezidiv mit 35,6% dar. Eine Dehiszenz war bei insgesamt 23,8% Patienten/-innen zu verzeichnen. Bei Lopes et al. (2015) lag die Zahl der Dehiszenzen sogar bei 37%.

Im Gegensatz hierzu gibt es allerdings auch Untersuchungen, die über Heilungsraten von 93,2% berichten (Pichardo et al., 2016). Eine genaue Vergleichbarkeit ist zwischen den Untersuchungen äußerst schwierig und deshalb sind auch die genannten Erfolgsquoten nur schwer vergleichbar. Die Dauer von der Behandlung bis zum Auftreten von Komplikationen betrug in der eigenen Untersuchung im Durchschnitt 30,14 Wochen. Dies entspricht annähernd der Untersuchung von Kim HY et al. (2017) mit einem durchschnittlichem Auftreten von Komplikationen neun Monate nach einer operativen Therapie. Dies unterstreicht wie wichtig Kontrollen direkt im Anschluss an eine erfolgte chirurgische Therapie sind (Kim HY et al., 2017).

Einen **signifikanten Zusammenhang zum Outcome** konnte neben der verwendeten Anästhesieform, bei der Einnahmeform der Bisphosphonate, der Grunderkrankung, bei dem Geschlecht, bei einer vorliegenden arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung und bei der Präsenz von Fisteln festgestellt werden.

Betrachtet man das Resultat im Bezug zur Applikationsform, dann traten bei elf (57,9%) der 19 Patientinnen mit oraler Bisphosphonatmedikation im Nachbeobachtungszeitraum keine Komplikationen auf. In der intravenösen Gruppe gab es deutlich mehr Patienten/-innen mit Komplikationen im Nachbeobachtungszeitraum (7 von 35 (20%)). Es gibt Untersuchungen, bei denen sich kein Unterschied der beiden

Gruppen zeigte (Anavi-Lev et al., 2013). Unterschiede waren jedoch in den meisten Untersuchungen zu verzeichnen (Graziani et al., 2012; Kim TH et al., 2016; Koy et al., 2015). Die Untersuchung von Kim TH (2016) zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen intravenöser Applikationsform und negativem Outcome. Die Dauer der Bisphosphonateinnahme spielte dabei keine Rolle. Auch in der Untersuchung von Hallmer et al. (2014) war ein schlechtes Outcome mit Patienten/-innen mit maligner Grunderkrankung und intravenöser Bisphosphonat-Therapie assoziiert. Das männliche Geschlecht war in der eigenen Untersuchung ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Da allerdings alle männlichen Patienten der eigenen Untersuchung eine maligne Grunderkrankung aufwiesen und eine intravenöse Bisphosphonattherapie erhielten, muss dieser Zusammenhang kritisch gesehen werden.

Einen signifikanten Zusammenhang gab es auch zwischen dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einem positiven Outcome ($p=0,027$). Patienten/-innen mit arterieller Hypertonie als Begleiterkrankung hatten ein signifikant besseres Outcome, obwohl eine vorliegende Hypertonie laut Manrique et al. (2015) die Knochenheilung durch Modifizierung der Osteoprotegerin- (OPG-), RANK- und RANKL-Expression verzögern soll.

Patienten/-innen ohne Fistel zeigten weiterhin ein signifikant ($p=0,048$) schlechteres Outcome, als Patienten/-innen mit Fistel. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte in keiner weiteren Untersuchung gefunden werden.

Kein signifikanter Zusammenhang zum Outcome konnte zwischen einem Diabetes mellitus oder einer gleichzeitigen Steroideinnahme festgestellt werden, was der Untersuchung von Voss et al. (2012) entspricht. Im Gegensatz hierzu steht die Untersuchung von Kim TH et al. (2016) mit einem signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus, der Steroideinnahme und der Prognose.

Nisi et al. (2016) stellte außerdem einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem schlechten Outcome und Nikotinabusus fest. Auch in der eigenen Untersuchung wurde ein möglicher Zusammenhang überprüft, welcher jedoch nicht bestätigt werden konnte ($p=0,341$).

Als prognoseungünstig zeigten sich in der Publikation von Graziani et al. (2012) die Lokalisation in der Mandibula und radiologische Nekrosezeichen. Tendenziell sieht man auch in der eigenen Untersuchung ein besseres Outcome bei Patienten/-innen, bei

denen die Nekrose im Oberkiefer lag, allerdings ohne signifikanten Zusammenhang. Ein Faktor könnte hierbei die bessere Vaskularisation des Oberkiefers sein.

Mücke et al. (2016) stellte fest, dass das Outcome bei Patienten/-innen mit Leukozytopenie schlechter war. Auch in der eigenen Untersuchung war das Ergebnis, trotz niedriger Patientenzahl, bei Patienten/-innen mit Leukozytopenie im Gegensatz zu Patienten/-innen mit normwertigen Leukozyten oder einer Leukozytose schlechter. Eine Assoziation zwischen erhöhtem CRP und negativem Outcome, konnte weder in der eigenen noch in der Untersuchung von Mücke et al. (2016) festgestellt werden.

Die mikrobiologischen Ergebnisse zeigten in der eigenen Untersuchung keinen Zusammenhang zum Resultat. Auch bei Kim TH et al. (2016) konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

Die Therapie und frühzeitige Diagnosestellung der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose ist und bleibt weiterhin schwierig. Aus diesem Grunde stellen die Aufklärung der Patienten/-innen vor einer möglichen Bisphosphonattherapie und die Prophylaxe die wichtigsten Pfeiler zur Vermeidung dieser Erkrankung dar.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Álvares Furtado I, Franco Caldas C, Lança F, Salvado E Silva F. Anatomic Factors related to bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: a Portuguese retrospective study. *Acta Médica Portuguesa* 2012; 25:106-110.
2. Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* 2013; 115:660-666.
3. Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, Bagán L, Utrilla J, Scully C. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015; 53:257–262.
4. Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J. Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* 2017; 22:582-5.
5. Bähr JD, Stoll P, Bach G. Bisphosphonattherapie und Osteonekrose des Kiefers. *Implantologie Journal* 2013; 3:30-36.
6. Bartl R, von Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonat-Manual*. Springer, 2006.
7. Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* 2016; 121:367-372.
8. Bojer S, Holtmann H, Wilhelm SB. Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose. *Medizin-Lexikon im UKS-Report* 2012.
9. Comas-Calonge A, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 2017; 9:302-7.

10. Demir A, Pekiner FN. Radiographic Findings of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Comparison with Cone-Beam Computed Tomography and Panoramic Radiography . Nigerian Journal of Clinical Practice 2017; 20:346-54.
11. Doenecke C, Schaumburger J. Skelettsystemerkrankungen des Erwachsenen. In: Grifka J, Kuster M. Orthopädie und Unfallchirurgie. Springer, 2011.
12. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 2015; 44: 568-585.
13. Fung PPL, Bedogni G, Bedogni A, Petrie A, Porter S, Campisi G, Bagan J, Fusco V, Saia G, Acham S, Musto P, Petrucci MT, Diz P, Colella G, Mignogna MD, Pentenero M, Arduino P, Lodi G, Maiorana C, Manfredi M, Hallberg P, Wadelius M, Takaoka K, Leung YY, Bonacina R, Schiødt M, Lakatos P, Taylor T, De Riu G, Favini G, Rogers SN, Pirmohamed M, Nicoletti P, GENVABO Consortium, Fedele S. Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study . Oral Diseases 2017; 23:477–483.
14. Goldschmidt H. Bisphosphonate beim Multiplen Myelom: Wirkung auf Knochen und Tumorzellen. Myelomtage 2010 Heidelberg, 22.10.2010.
15. Goodwin JS, Zhou J, Kuo YF, Baillargeon J. Risk of Jaw Osteonecrosis After Intravenous Bisphosphonates in Cancer Patients and Patients Without Cancer. Mayo Clinic Proceedings 2017; 92:106-113.
16. Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B. Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen, AWMF-Register Nr. 007/091.
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012_ungueltig.pdf. 2012.
17. Graefe KH. Knochenstoffwechselstörungen. In: Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Thieme, 2011.

18. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, Gennai S, Goia F, Miccoli M, Peluso F, Scoletta M, Solazzo L, Colella G. Resective Surgical Approach Shows a High Performance in the Management of Advanced Cases of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Retrospective Survey of 347 Cases. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2012; 70:2501-2507.
19. Guo Y, Wang D, Wang Y, Peng X, Guo C. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology* 2016; 122:69-76.
20. Gutwald R, Gellrich NC, Schmelzeisen R. Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie - Für Studium und Beruf. Deutscher Zahnärzte Verlag, 2010.
21. Hallmer F, Bjørnland T, Nicklasson A, Becktor JP, Andersson G. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden . *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology* 2014; 118:202-208.
22. Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, Stack Jr BC. Is Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw an Infection? A Histological and Microbiological Ten-Year Summary. *International Journal of Dentistry (Hindawi Publishing Corporation)* 2014; Article ID 452737, 7 pages.
23. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2011; 69:362-80.
24. Hoefert S, Reinert S. Die Kieferosteonekrose als Komplikation der antiresorptiven Therapie. In: Stenzl A, Fehm T, Hofbauer LC, Jakob F. *Knochenmetastasen*. Springer, 2014.
25. Jakob F, Ebert R. Antiresorptiva in der Behandlung von Knochenmetastasen. In: Stenzl A, Fehm T, Hofbauer LC, Jakob F. *Knochenmetastasen*. Springer, 2014.
26. Janhsen K, Strube H, Starker A. Hypertonie. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Robert Koch-Institut)* 2008; 43:3-28.
27. Kim HJ, Park TJ, Ahn KM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 2016; 38:6.

28. Kim HY, Lee SJ, Kim SM, Myoung H, Hwang SJ, Choi JY, Lee JH, Choung PH, Kim MJ, Seo BM. Extensive Surgical Procedures Result in Better Treatment Outcomes for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2017; 75:1404-1413.
29. Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, Kwon TG, Lee JK, Kim DY. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of Bone Metabolism* 2015; 22:151-65.
30. Kim TH, Seo WG, Koo CH, Lee JH. Evaluation of the predisposing factors and involved outcome of surgical treatment in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw cases including bone biopsies. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2016; 42:193-204.
31. Koerdt S, Dax S, Grimaldi H, Ristow O, Kuebler AC, Reuther T. Histomorphologic characteristics of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2014; 43: 448-453.
32. Kos M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Archives of Medical Science* 2015; 2:319-324.
33. Koy S, Schubert M, Koy J, Ney M, Lauer G, Sabatowski R. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen. *Schmerz* 2015; 29:171-178.
34. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2015; 73:1288-1295.
35. Mücke T, Jung M, Mitchell DA, Wolff KD, Wagenpfeil S, Stockmann P, Kesting MR, Deppe H. Do measurements of inflammatory mediators in blood predict recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws? *The British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2016; 54:286-289.
36. Manrique N, Pereira CC, Luvizuto ER, Sánchez Mdel P, Okamoto T, Okamoto R, Sumida DH, Antoniali C. Hypertension modifies OPG, RANK, and RANKL expression during the dental socket bone healing process in spontaneously hypertensive rats. *Clinical Oral Investigations* 2015; 19:1319-27.
37. Marx RE. Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer. *Quintessenz*, 2013.

38. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Ramaglia L, Graziani F, Gabriele M. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a series of 120 patients. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2016; 54:930-935.
39. Offermanns S. Ca²⁺- und Knochenstoffwechsel. In: Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie & Toxikologie*. Springer, 2012.
40. Paulo S, Abrantes AM, Laranjo M, Carvalho L, Serra A, Botelho MF, Ferreira MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: specificities. *Oncology Reviews* 2014; 8:254.
41. Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, García-Martínez L, Cutilli T, Olay S. Epidemiology, Pharmacology and Clinical Characterization of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw. A Retrospective Study of 70 Cases. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2015; 66:139-147.
42. Pichardo SEC, Kuijpers SCC, van Merkesteyn JPR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Cohort study of surgical treatment results in seventy-four stage II/III patients. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2016; 44:1216-1220.
43. Pigrau-Serrallach C, Cabral-Galeano E, Almirante-Gragera B, Sordé-Masip R, Rodríguez-Pardo D, Fernandez-Hidalgo N, Larrosa-Escartín N, Bescos-Atín S, Pahissa-Berga A. Long-term follow-up of jaw osteomyelitis associated with bisphosphonate use in a tertiary-care center. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2014; 32:18-22.
44. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *International Journal of Dentistry* 2014: 1-9.
45. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws — 2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67:2-12
46. Scriba GKE. Bisphosphonate im Überblick. *Pharmazie in unserer Zeit* 2000; 29: 50-56

47. Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H, Akagi E, Hoshino M, Ishida Y, Hamana T, Okamoto K, Kanda T, Koizumi K, Yoshioka Y, Tani R, Toratani S, Okamoto T. Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2015; 44: 840–844.
48. Spanel-Borowski K, Mayerhofer A. Zytologie und Histologie - Grundlagen. In: Aumüller G, Kirsch J, Mense S, Mayerhofer A, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Aust G, Engele J, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Wolff W, Wennemuth G, Wurzinger LJ, Zilch HG. *Duale Reihe Anatomie*. Thieme, 2014.
49. Stockmann P, Burger M, von Wilmowsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, Nkenke E, Neukam FW, Wehrhan F. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw—results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clinical Oral Investigations* 2014; 18:1299–1304.
50. Stockmann P, Wehrhan F, Fenner M, Nkenke E. Systemische Bisphosphonatapplikation als Risikofaktor in der dentalen Implantologie. *Implantologie* 2010; 18:23-32.
51. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland . *Deutsches Ärzteblatt* 2016; 113:177–82.
52. Tsurushima H, Kokuryo S, Sakaguchi O, Tanaka J, Tominaga K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013; 42:1481–87.
53. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the Jaws - Clinicopathologic and Radiologic Characteristics, Preventive and Therapeutic Strategies. *Strahlentherapie und Onkologie* 2010; 186:367-373.
54. Veelken R, Ditting T. Nephrologie Elektrolythaushalt. In: Arastéh K, Baenkler HW. *Duale Reihe Innere Medizin*. Thieme, 2009.
55. Vidal-Real C, Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* 2015; 20:e267-72.

56. Voigt K, Gerlach K, Riemenschneider H, Voigt R, Bergmann A.
Sprechstundenprävalenz von Schilddrüsenerkrankungen in der
Allgemeinarztpraxis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2011; 87:208-215.
57. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, Lemound J, Metzger MC, Schmelzeisen R. Surgical treatment of
bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Technical report and follow
up of 21 patients . *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012; 40:719-725.
58. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate and other risk factors associated
with osteonecrosis of the jaw in cancer patients: a case-control study. *Journal of
Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 66:625–631.

7 DANKSAGUNG

Zunächst einmal möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wolfgang J. Spitzer bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, eine wissenschaftliche Arbeit zur Promotion an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar zu verfassen.

Ein besonderer Dank für die sehr ausgiebige, hilfreiche Unterstützung und konstruktive Kritik gilt Frau Dr. med. dent. Anke Rondorf. Sie war mir stets eine wertvolle Ansprechpartnerin, worüber ich sehr dankbar bin.

PD Dr. med. Stefan Gräber vom Institut für Biometrie gilt mein Dank für die freundliche Unterstützung bei der Entwicklung und statistischen Auswertung der Fragebögen.

Außerdem danke ich dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, dem Institut für Pathologie, dem Institut für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie und dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin für das freundliche Einverständnis zur Datenerhebung.

Für die freundliche Korrekturlesung bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Manfred Haak, Irene George und Dr. med. Dominic N. Millenaar.

Außerdem möchte ich mich gerne bei meinen Eltern Stefan und Stefanie Heindl für die vielseitige Unterstützung bedanken, ohne die ein Studium und eine Dissertation niemals möglich gewesen wäre.

Ein letzter Dank gilt meinem Ehemann Enrico George, der mich in all dieser Zeit stets bestärkt, unterstützt und aufgemuntert hat, auch wenn mal Zweifel aufkamen.

8 LEBENSLAUF

9 ANHANG

9.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Zusammensetzung des Knochens.....	5
Tab. 2: Tabelle der verschiedenen Bisphosphonate	9
Tab. 3: Inzidenz ossärer Metastasen.....	13
Tab. 4: Einteilung in Risikogruppen für die Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose.....	18
Tab. 5: Altersdurchschnitt.....	25
Tab. 6: Häufigkeitsverteilung der Gründe für die Überweisung in die Klinik	27
Tab. 7: Kreuztabelle zum Geschlecht und Applikationsform.....	28
Tab. 8: Altersdurchschnitt im Bezug zur Applikationsform.....	28
Tab. 9: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen.....	32
Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der Begleitmedikation.....	34, 35
Tab. 11: Vergleich der Applikationsform und dem Zeitraum zwischen auslösender Ursache bis zur ambulanten Klinikvorstellung.....	37
Tab. 12: Häufigkeitsverteilung der Nekrosen in den Kieferquadranten.....	39
Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Nekrosen nach Zahnregionen.....	40
Tab. 14: Häufigkeitsverteilung der Sensibilitätsstörungen	42
Tab. 15: Häufigkeitsverteilung der Fisteln.....	43
Tab. 16: Häufigkeitsverteilung der radiologischen Diagnostik.....	43
Tab. 17: Häufigkeitsverteilung der radiologischen Befunde.....	44
Tab. 18: Häufigkeitsverteilung der histologischen Befunde	45
Tab. 19: Häufigkeitsverteilung der mikrobiologischen Befunde.....	46
Tab. 20: Häufigkeitsverteilung der präoperativen Leukozytenwerte.....	48
Tab. 21: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Therapiemaßnahmen.....	51
Tab. 22: Häufigkeitsverteilung zusätzlicher Therapiemaßnahmen.....	52
Tab. 23: Häufigkeitsverteilung der antibiotischen Monotherapien.....	56
Tab. 24: Häufigkeitsverteilung der verabreichten antibiotischen Präparate	57
Tab. 25: Häufigkeitsverteilung der Resultate	59
Tab. 26: Faktoren mit signifikanten Zusammenhang zum Resultat	61
Tab. 27: Faktoren ohne signifikanten Zusammenhang zum Resultat.....	62, 63, 64

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Mechanismen des Knochenstoffwechsels.....	7
Abb. 2: Chemische Strukturformel von Pyrophosphat und Bisphosphonaten.....	8
Abb. 3: Pharmakokinetik der Bisphosphonate.....	10
Abb. 4: Zelluläre und biochemische Hemmungsmechanismen der Bisphosphonate im Osteoklasten	11
Abb. 5: Bisphosphonatwirkung bei malignen Tumoren	14
Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des Geschlechts	25
Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der überweisenden Fachärzte	26
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Applikationsform der Bisphosphonate.....	27
Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Bisphosphonat-Präparate.....	29
Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der Dignität der Grunderkrankung.....	30
Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen.	31
Abb. 12: Häufigkeitsverteilung des Nikotinkonsums	35
Abb. 13: Häufigkeitsverteilung des Body-Mass-Indexes.....	36
Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Ursachen der Kiefernekrose	37
Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Anzahl freiliegender Kieferareale	38
Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Nekrosen in Unter- und Oberkiefer.....	39
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung des Zahnersatzes.....	41
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Begleitsymptome.....	42
Abb. 19: Höhe der prä- und postoperativ bestimmten CRP-Werte.....	47
Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Stadien.....	48
Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Therapie.....	49
Abb. 22: Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Therapiemaßnahmen.....	50
Abb. 23: Häufigkeitsverteilung der Anästhesieform	53
Abb. 24: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Ernährungsart.....	53
Abb. 25: Verweildauer der Ernährungssonden	54
Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der Applikationsform der Antibiose.....	55
Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der eingesetzten Analgetika.....	58

9.3 Fragebögen

Medizinische Vorgeschichte

<u>Laufende Nr.:</u>	
<u>Geburtsdatum:</u>	
<u>Geschlecht:</u>	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
<u>Versicherung</u>	<input type="checkbox"/> PKV <input type="checkbox"/> GKV <input type="checkbox"/> Sonstige KV:
<u>Überweisung durch:</u>	<input type="checkbox"/> Hausarzt <input type="checkbox"/> Zahnarzt (Allgemein) <input type="checkbox"/> Onkologe <input type="checkbox"/> MKG-Chirurg <input type="checkbox"/> Zahnarzt (Oralchirurg) <input type="checkbox"/> Sonstige:
<u>Überweisung wegen:</u>	<input type="checkbox"/> Schmerzen <input type="checkbox"/> Wundheilungsstörung <input type="checkbox"/> Schwellung <input type="checkbox"/> Entzündung <input type="checkbox"/> Zufallsbefund <input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> Sonstiges:
<u>Erstvorstellung MKG Homburg:</u>	

<u>Grunderkrankung:</u>	<input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> Knochenmetastasen <input type="checkbox"/> Morbus Paget <input type="checkbox"/> Plasmozytom <input type="checkbox"/> Osteogenesis imperfecta <input type="checkbox"/> Hyperkalzämie <input type="checkbox"/> Sonstiges:
-------------------------	--

Bisphosphonat – Einnahme:

Präparat	Einnahme	Dosis	Beginn	Ende	Gesamtdauer
<input type="checkbox"/> Aclasta	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Actonel	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Aredia	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Bondronat	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Bonviva	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Didronel	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Fosamax	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Ostac	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Zometa	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				
<input type="checkbox"/> Sonstiges:	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral				

<u>Begleiterkrankungen:</u>	<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> Arterielle Hypertonie	<input type="checkbox"/> KHK
	<input type="checkbox"/> Asthma	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	
<u>Sonstige Medikamente:</u>	<input type="checkbox"/> Sonstiges:		

<u>Risikofaktoren:</u>	<input type="checkbox"/> Adipositas	<input type="checkbox"/> Nikotinabusus
	BMI:	Pack Years:
	<input type="checkbox"/> Normalgewicht	<input type="checkbox"/> kein Nikotinabusus
	<input type="checkbox"/> keine Angabe	<input type="checkbox"/> keine Angabe

Ursache der infizierten Kiefernekrose:

Ursache	Zeitintervall Ursache und Erstkontakt MKG	Zeitpunkt Ursache	Erstkontakt MKG
<input type="checkbox"/> Zahnextraktion			
<input type="checkbox"/> Prothesendruckstelle			
<input type="checkbox"/> Implantation			
<input type="checkbox"/> Parodontal geschädigtes Gebiss			
<input type="checkbox"/> Sonstiges:			
<input type="checkbox"/> Nicht bekannt			

Diagnostik

<u>Laufende Nr.:</u>	
----------------------	--

Zahnstatus:

<input type="checkbox"/> Erfolgt Datum:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
--	--

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

C = Karies, F = fehlend, G = gefüllt, I = Implantat, K = Krone, B = Brücke, T = Teleskop,
W = Wurzelrest, WR = Wurzelresektion, R= Retiniert

<u>Zahnersatz:</u>	<input type="checkbox"/> nicht vorhanden	<input type="checkbox"/> festsitzend	<input type="checkbox"/> herausnehmbar
	<input type="checkbox"/> kombiniert		
<u>Freiliegender Knochen:</u>	<input type="checkbox"/> solitär	<input type="checkbox"/> multilokulär	

Lokalisation der Nekrose(n):

<input type="checkbox"/> Quadrant 1				<input type="checkbox"/> Quadrant 2			
MR	PR	ER	SR	SR	ER	PR	MR
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MR	PR	ER	SR	SR	ER	PR	MR
<input type="checkbox"/> Quadrant 4				<input type="checkbox"/> Quadrant 3			

MR = Molarenregion, PR = Prämolarenregion, ER = Eckzahnregion, SR = Schneidezahnregion

<u>Begleitsymptome:</u>	<input type="checkbox"/> Abszess	<input type="checkbox"/> Störung Motorik	<input type="checkbox"/> Sinusitis maxillaris
	Wo?:		
	<input type="checkbox"/> Fistel	<input type="checkbox"/> Störung Sensibilität	<input type="checkbox"/> Sonstiges:
Wo?:			
Bemerkungen:			

Radiologische Diagnostik:

	OPG	ZF	CT	DVT	MRT	Okk	Sonst.:
Durchgeführt	<input type="checkbox"/> ja						
Datum							
Persistierende Extraktionsalveole	<input type="checkbox"/>						
Sklerosierung	<input type="checkbox"/>						
Erweiterungen Parodontalspalt	<input type="checkbox"/>						
Osteolysen	<input type="checkbox"/>						
Sequestrationen	<input type="checkbox"/>						
Periapikale Aufhellungen	<input type="checkbox"/>						
Pathologische Frakturen	<input type="checkbox"/>						
Sonstiges:	<input type="checkbox"/>						
Bemerkungen:							

OPG = Orthopantomogramm, ZF = Zahnfilm, DVT = digitale Volumentomographie, MRT = Magnetresonanztomographie, Okk = Okklusalaufnahme, Sonst. = Sonstiges

<u>Histologie:</u>	<input type="checkbox"/> Nekrose	<input type="checkbox"/> unspezifische Entzündung	<input type="checkbox"/> bakterielle Entzündung
	<input type="checkbox"/> Malignität	<input type="checkbox"/> chronische Osteomyelitis	<input type="checkbox"/> Markraumfibrose
Datum:	<input type="checkbox"/> Infiltrat	<input type="checkbox"/> Fibrosierung Weichgewebe	<input type="checkbox"/> Knochenneubildung
	<input type="checkbox"/> Sonstiges:		

Bemerkungen:

<u>Mikrobiologie:</u>	<input type="checkbox"/> Streptokokken	<input type="checkbox"/> Staphylokokken	<input type="checkbox"/> Prevotella
	<input type="checkbox"/> Neisserien	<input type="checkbox"/> Propionibakterien	<input type="checkbox"/> Corynebakterien
Datum:	<input type="checkbox"/> Klebsiellen	<input type="checkbox"/> Aktinomyeten	
	<input type="checkbox"/> Sonstige:		

Bemerkungen:

<u>Labor:</u>	<input type="checkbox"/> CRP Prä-OP:	<input type="checkbox"/> 1. CRP Post-OP:	<input type="checkbox"/> 2. CRP Post-OP
		(.Tag)	(.Tag)
	Datum:	Datum:	Datum:
	<input type="checkbox"/> 3. CRP Post-OP	<input type="checkbox"/> Leukozytose	<input type="checkbox"/> Thrombozytopenie
	(.Tag)	Datum:	Datum:
Datum:			
<input type="checkbox"/> Sonstiges:			
Datum:			

Bemerkungen:

Stadieneinteilung
nach Ruggiero et al.
(2009):

0 1 2 3

Therapie

<u>Laufende Nr.:</u>	
----------------------	--

	<input type="checkbox"/> ambulant	<input type="checkbox"/> stationär
Von... Bis...		
Gesamtdauer		

<u>Intervention:</u>	<input type="checkbox"/> konservativ Datum:	<input type="checkbox"/> Orale Kost <input type="checkbox"/> Ernährungssonde Dauer:
	<input type="checkbox"/> operativ Datum:	<input type="checkbox"/> LA <input type="checkbox"/> ITN <input type="checkbox"/> Orale Kost <input type="checkbox"/> Ernährungssonde Dauer:

Konservativ:

Antibiotikatherapie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
---------------------	-----------------------------	-------------------------------

Präparat	Einnahme	Beginn	Ende	Gesamtdauer
<input type="checkbox"/> Clindamycin	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral			
<input type="checkbox"/> Penicillin V	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral			
<input type="checkbox"/> Penicillin G	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral			
<input type="checkbox"/> Amoxicillin	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral			
<input type="checkbox"/> Ampicillin/Sulbactam	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral			
<input type="checkbox"/> Augmentan	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral			
<input type="checkbox"/> Sonstiges:	<input type="checkbox"/> i.v. <input type="checkbox"/> oral			

Schmerzmedikation:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
--------------------	-----------------------------	-------------------------------

<input type="checkbox"/> Diclofenac	<input type="checkbox"/> Paracetamol	<input type="checkbox"/> Ibuprofen
<input type="checkbox"/> Metamizol	<input type="checkbox"/> ASS	<input type="checkbox"/> Indometacin
<input type="checkbox"/> Codein	<input type="checkbox"/> Buprenorphin	<input type="checkbox"/> Morphin
Sonstiges:		

<u>Weitere konservative Maßnahmen:</u>	<input type="checkbox"/> Mundspülung
	<input type="checkbox"/> Sonstiges:

Operativ:

<input type="checkbox"/> minimal-invasives Debridement	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Antibiotikakette	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Teil-/Segmentresektion	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Kontinuitätsresektion	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Membranapplikation	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Osteosynthese	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Osteoplastik	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> lokale Knochenglättung	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Sequestrotomie	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> modellierende Osteotomie	Bemerkungen:
<input type="checkbox"/> Sonstiges:	Bemerkungen:

ResultatLaufende Nr.:Resultat: Ausheilung Dehiszenz Rezidiv Exitus

Wann?:

Bemerkungen: