

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des
Klinikums rechts der Isar

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

Szintigraphische Untersuchung des Einflusses einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten auf den Kieferknochenstoffwechsel bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom

Lilian Elisabeth Hahnefeld

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

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Disseration:

1. Prof. Dr. Dr. B. Hohlweg-Majert

2. Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde am 16.11.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2017 angenommen.

meinem Vater

Dr. med. Wolfgang Kühner (*20.06.1946 – †17.05.2012)

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
2. ZIELE	9
3. HINTERGRUND	10
3.1 WIRKUNG DER BISPHOSPHONATE	10
3.2 EINSATZ VON BISPHOSPHONATEN	17
3.2.1 ORAL ZUR VERFÜGUNG STEHENDE BISPHOSPHONATE.....	18
3.2.2 PARENTERAL ZUR VERFÜGUNG STEHENDE BISPHOSPHONATE.....	19
3.2.3 DENOSUMAB, EIN MONOKLONALER ANTIKÖRPER	20
3.3 NEBENWIRKUNGEN	22
3.3.1 AKUT PHASE REAKTION	22
3.3.2 RENALE TOXIZITÄT	22
3.3.3 GASTROINTESTINALE NEBENWIRKUNGEN	23
3.3.4 ATYPISCHE FRAKTUREN	23
3.3.5 NEKROSE DES KIEFERS	23
3.4 DAS MAMMAKARZINOM	30
3.5 DIE SZINTIGRAPHIE	31
4. MATERIAL UND METHODEN	32
4.1 PATIENTEN	32
4.2 NUKLEARMEDIZINISCHE BILDGEBUNG	35
4.3 BILDANALYSE	37
4.3.1 VERWENDETE SOFTWARE ZUR BERECHNUNG DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT	37
4.3.2 UNTERSUCHUNGSZEITRÄUME	37
4.3.3 BESTIMMUNG DER REGION OF INTEREST	38
4.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	41
4.4.1 DICHTEWERT DES HINTERGRUNDS	41
4.4.2 STOFFWECHSELWERT DES OBERKIEFERS	42
4.4.3 STOFFWECHSELWERT DES UNTERKIEFERS	42
4.4.4 STOFFWECHSELWERT DER FRONTOBASIS.....	43
4.4.5 STOFFWECHSELWERT DES FEMURKNOCHENS	43
5. ERGEBNISSE	44

5.1 STOFFWECHSELÄNDERUNGEN ZWISCHEN DEN UNTERSUCHUNGSZEITRÄUMEN.....	44
5.1.1 VERÄNDERUNG DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT DER MAXILLA.....	45
5.1.2 VERÄNDERUNG DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT DER MANDIBULA.....	45
5.1.3 VERÄNDERUNG STOFFWECHSELAKTIVITÄT DER FRONTOBASIS UND DES FEMURS	45
5.2 VERGLEICH DER VERSCHIEDENEN KÖRPERREGIONEN.....	46
5.2.1 VERGLEICH DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT VON OBER UND UNTERKIEFER	48
5.2.2 VERGLEICH DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT DES OBERKIEFERS UND DER FRONTOBASIS	49
5.2.3 VERGLEICH DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT DES OBERKIEFERS UND DES FEMURS	50
5.2.4 VERGLEICH DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT DES UNTERKIEFERS UND DER FRONTOBASIS.....	51
5.2.5 VERGLEICH DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT DES UNTERKIEFERS UND DES FEMURS	52
5.2.6 VERGLEICH DER STOFFWECHSELAKTIVITÄT DER FRONTOBASIS UND DER DES FEMURS	53
5.2.7 STOFFWECHSELAKTIVITÄT DER VERSCHIEDENEN KÖRPERREGIONEN DER KONTROLLGRUPPE VERGLICHEN MIT DER DENEN DER STUDIENGRUPPE	53
6. DISKUSSION	54
6.1 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	56
6.2 STUDIENLIMITATIONEN.....	58
6.3 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE IM KONTEXT DER VORHANDENEN LITERATUR ÜBER DIE STOFFWECHSELAKTIVITÄT DES UNTERKIEFERS	61
6.3.1 DURCHGEFÜHRTE STUDIEN ZUR STOFFWECHSELAKTIVITÄT MITTELS NUKLEARMEDIZINISCHER BILDGEBUNG	61
6.3.2 DURCHGEFÜHRTE STUDIEN ZUR STOFFWECHSELAKTIVITÄT MITTELS CTX	64
6.4 INTERPRETATION DER VERSCHIEDENEN PATHOGENESE THEORIEN IM KONTEXT ZU DEN VORLIEGENDEN ERGEBNISSEN.....	66
7. ZUSAMMENFASSUNG	73
8. LITERATURVERZEICHNIS	75
9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	83
10. TABELLENVERZEICHNIS	83
11. DANKSAGUNG	84

Abkürzungsverzeichnis:

BP Bisphosphonate

BRONJ bisphosphonatassoziierte Osteonekrose

cm Zentimeter

cm^2 Quadratzentimeter

CTX Carboxy-terminal cross-linking telopeptide des Kollagen Typ I

DMAPP: Dimethylallyldiphosphat

IORN infizierte Osteoradionekrose

IPP: Isopentenylidiphosphat

kCts kilo Counts

keV Kiloelektronenvolt

mBq Megabecquerel

MDP Methylendiphosphonat

min Minuten

mm Millimeter

mSv mili Sievert

ONJ Osteonekrose des Kiefers

ORN Osteoradionekrose

RANKL Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand

ROI region of interest

SD Standardabweichung

sec Sekunden

Tc Technetium

TU technische Universität

z.B. zum Beispiel

1. Einleitung

Bisphosphonate (BP) sind Medikamente, die zur Behandlung verschiedener Knochenerkrankungen verwendet werden. Beispiele sind die Osteoporose ([Diab and Watts 2012](#)), das Plasmozytom ([Berenson, Hillner et al. 2002](#)), sowie Tumorerkrankungen, die mit einem gehäuften Auftreten von Knochenmetastasen (z.B. Prostata- und das Mammakarzinom) einhergehen ([Hillner 2000](#), [Hillner, Ingle et al. 2000](#)), [Galvez-Munoz and Rodriguez-Lescure \(2010\)](#). Durch ihre Fähigkeit die Ab- und Umbauprozesse des Knochens zu unterdrücken, helfen Bisphosphonate pathologische Knochenbrüche zu verringern und Knochenschmerzen zu lindern ([Clines 2011](#)).

In den letzten 10 Jahren wurde eine besondere Nebenwirkung beobachtet, die Nekrose des Kieferknochens ([Marx 2003](#), [Migliorati 2003](#), [Wang, Goodger et al. 2003](#)). Im Englischen wird sie als „bisphosphonat related osteonecrosis of the jaw“ (BRONJ) bezeichnet.

Diese ist definiert durch freiliegenden Knochen und nicht abheilende mukosale Wunden über einen Zeitraum von 8 Wochen, im Rahmen einer laufenden oder stattgehabten Therapie mit Bisphosphonaten, oral oder intravenös, ohne dass eine Bestrahlung im Kopf-Halsbereich stattgefunden hat ([Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws and Maxillofacial 2007](#), [Ruggiero, Dodson et al. 2009](#), [Ruggiero, Dodson et al. 2014](#)).

Über die Ursache dieser unerwünschten Nebenwirkung, die in bis zu 20% auftritt ([King and Umland 2008](#)), existieren verschiedene Theorien. Eine bewiesene Erklärung der Pathomechanismen zur Entstehung der Nekrose und warum diese ausschließlich den Kieferknochen betrifft, existiert bisher nicht.

Die am häufigsten zitierte Hypothese basiert auf der Annahme, dass der Kieferknochen im Vergleich zum Rest des Skeletts eine erhöhte Stoffwechselrate aufweist ([Garetto and Tricker 1998](#), [Huja, Fernandez et al. 2006](#)).

Ferner wird vermutet, dass der Stoffwechsel des Unterkiefers durch Bisphosphonate stärker als in anderen Skelettabschnitten unterdrückt wird. Und dies hat eine Knochennekrose als Folge.

Diese Theorie wurde anhand von Zellkulturen und Tiermodellen in vivo aufgestellt ([Garetto and Tricker 1998](#), [Walter, Klein et al. 2010](#)). Ein Beweis, ob bei Menschen ähnliche Verhältnisse vorliegen, fehlt.

Die Frage, ob eine erhöhte Stoffwechselrate in einem Areal des Körpers durch die Bisphosphonat Einnahme auch zu vermehrter Hemmung in dieser Region führt, ist ebenfalls nicht beantwortet.

Knochenszintigraphie ist eine geeignete Methode, um Veränderungen des Knochenstoffwechsels darzustellen. Es existieren einige Studien, die mittels Knochenszintigraphie den Knochenstoffwechsel, speziell den des Unterkiefers, von Patienten während der intravenösen Bisphosphonat Einnahme untersuchen ([Van den Wyngaert, Huizing et al. 2010](#), [Morris, Hudis et al. 2011](#)). Allerdings wurden nur Patienten untersucht, die BP bereits über einen längeren Zeitraum eingenommen hatten. Somit konnten keine Rückschlüsse über die Veränderung des Stoffwechsels zu Beginn und im Verlauf einer Bisphosphonattherapie gezogen werden.

Bei Knochenszintigraphien wird das mit Bisphosphonaten als Trägersubstanz versehene Technetium-Isotop ^{99m}Tc standardisiert verwendet, welches sich spezifisch an den Knochen anlagert. Somit erhält man eine semiquantitative Auskunft über den Blutfluss und die Umsatzrate der Osteozyten ([Bares R. 2013](#)).

2. Ziele

Ziel dieser Studie ist es, im Rahmen einer retrospektiven Analyse der durchgeführten Knochenszintigraphien zu untersuchen, ob

1. der Stoffwechsel des Kieferknochens im Vergleich zum restlichen Skelett per se erhöht ist
2. der Stoffwechsel des Kiefers durch die Einnahme von intravenösen Bisphosphonaten anders als andere Skelettabschnitte verhält.

3. Hintergrund

Seit fast 40 Jahren werden Bisphosphonate zur Behandlung verschiedener Knochenerkrankungen vor allem der Osteoporose, Knochenmetastasen, M. Paget oder der Osteogenesis imperfecta eingesetzt ([Bartl 2007](#)). Bisphosphonate (BP) binden direkt an die Appatitbestandteile des Knochens und weisen folglich eine sehr hohe Organspezifität zum Knochen auf. Zusätzlich werden Bisphosphonate auch als Marker zur Diagnostik von Stoffwechselfvorgängen bei der Skelettszintigraphie verwendet.

3.1 Wirkung der Bisphosphonate

Bisphosphonate sind das synthetische Salz der Pyrophosphorsäure, während der Waschmittelzusatz noch eine P-O-P Bindung enthielt, wurde bei dem medikamentösen Wirkstoff das zentrale Sauerstoffatom durch ein Kohlenstoffatom ersetzt und somit resistent gegen enzymatische Hydrolyse gemacht. ([Fleisch 1997](#)) (siehe Abbildung 1)

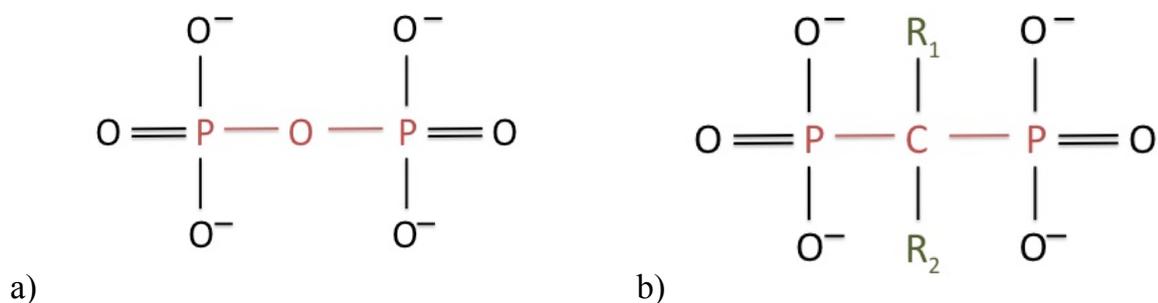


Abbildung 1: chemische Struktur des Pyrophosphats (a) und der Bisphosphonate (b)

Diese fehlende enzymatische Inaktivierung bewirkt eine unveränderte Aufnahme über den Darm oder das Blut, mit darauffolgender Speicherung im Knochen sowie Ausscheidung über die Niere bzw. den Darm ([Bartl 2007](#)). Allerdings werden oral verabreichte Bisphosphonate nur mit einer sehr niedrigen Bioverfügbarkeitsrate (>1%), über den Darm aufgenommen. Falls zusätzlich calciumhaltige Nahrungsmittel eingenommen werden, erniedrigt sich die intestinale Aufnahme nochmals ([Bartl 2007](#)). Im systemischen Kreislauf angekommene Bisphosphonate werden zu etwa 70 % in den Knochen eingebaut ([Lin 1996](#)). Parenteral dem Körper zugeführte Bisphosphonate binden durch die hohe Affinität schnell an der Knochenoberfläche und haben daher nur eine kurze Halbwertszeit im Blut. Der nicht eingelagerte Teil wird renal und in geringen Teilen biliär ausgeschieden ([Bartl, Bartl et al. 2007](#)). Die starke Bindung an den Knochen ist der Grund für die lange Halbwertszeit resorbierter Bisphosphonate ([Lin 1996](#)).(siehe Abbildung 2)

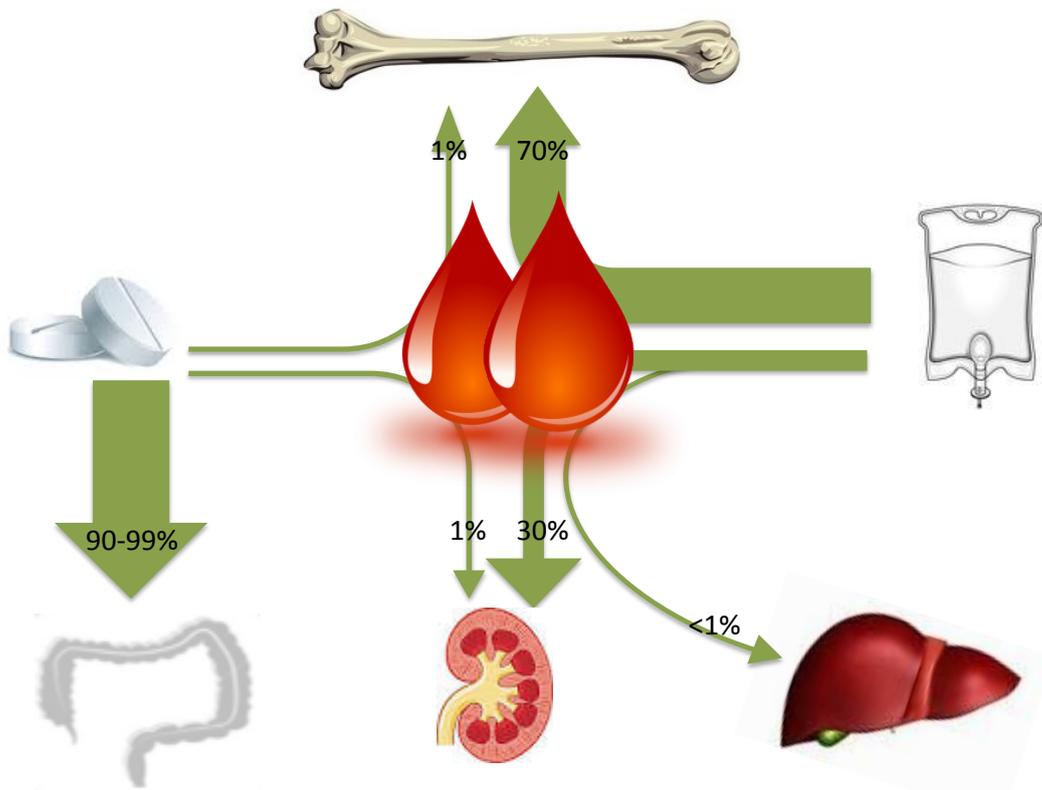


Abbildung 2: Verteilung der Bisphosphonate bei oraler und parenteraler Gabe
(modifiziert nach Reiner Bartl, Emmo von Tresckow, Christoph Bartl, Bisphosphonat-Manual:
Wirkungen - Indikationen – Strategien, Springer-Verlag 2006)

Man unterscheidet stickstoffhaltige Bisphosphonate (2. und 3. Generation) wie Alendronat, Ibandronat, Pamidronat, Risedronat und Zoledronat, von Alkylbisphosphonaten (1. Generation) wie Etidronat und Clodronat, ohne Aminogruppe. Durch die verschiedene chemische Struktur resultiert eine unterschiedliche intrazelluläre Wirkung im Mevalonatstoffwechsel

([Hughes, MacDonald et al. 1989](#)) (siehe Abbildung 3).

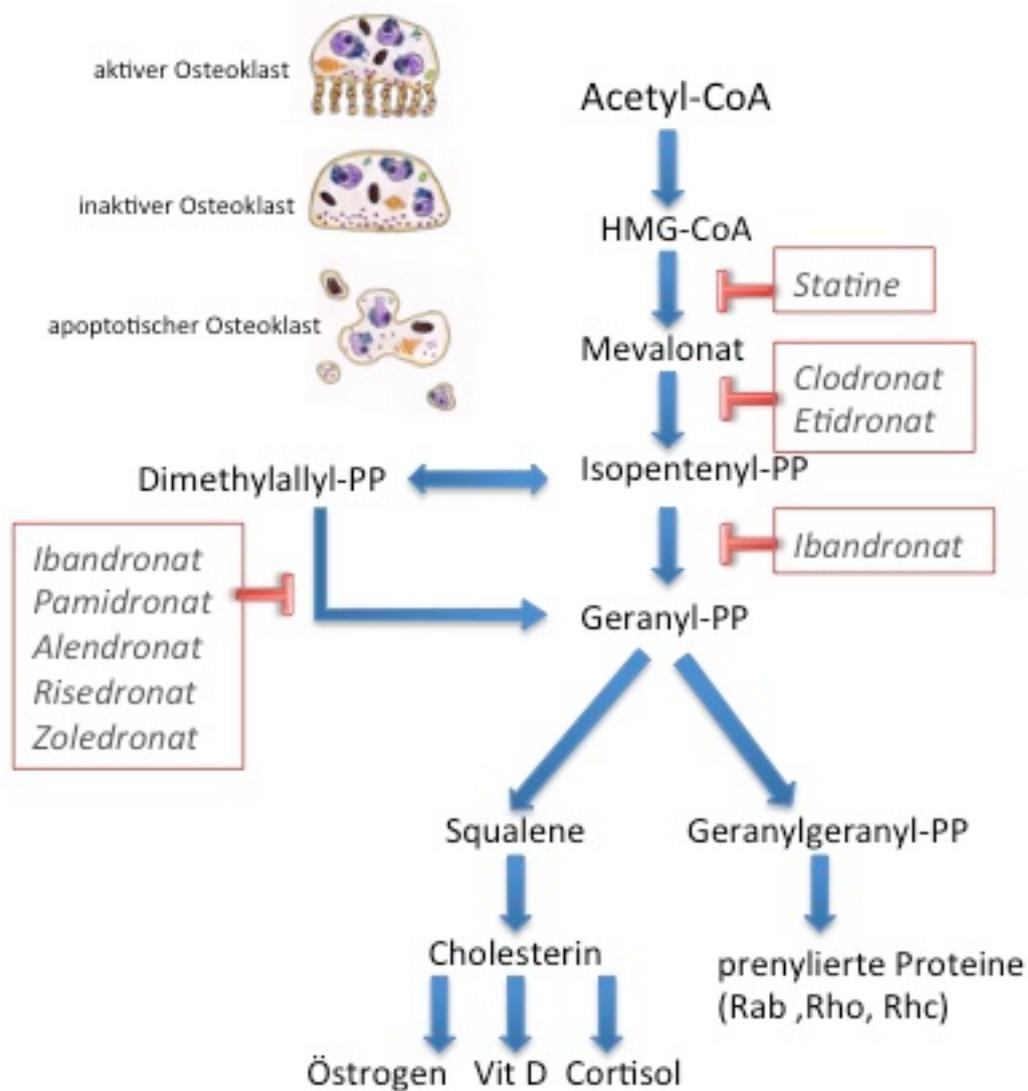


Abbildung 3: Wirkung der Bisphosphonate: Inhibition des Mevalonatstoffwechsels (modifiziert nach Bartl R, Frisch B.: Das Bisphosphonat-Manual. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin Wien 2001)

Bisphosphonate haben einen intrazellulären Wirkmechanismus. Indem sie im Mevalonatstoffwechsel interferieren, unterdrücken sie insgesamt den Zellstoffwechsel. Bisphosphonate lagern sich vorrangig an den Knochen an und haben eine allgemein geringe Toxizität. Die Bindung an das Hydroxylapatit des Knochens erfolgt abhängig vom pH Wert. Durch das von den Osteoklasten erzeugte saure Milieu in den Howship'schen Resorptionslakunen werden BP aus Ihrer

Knochenbindung gelöst. Im Gegensatz zu den chemisch inerten gebundenen BP sind gelöste BP, wie in Abb. 3 dargestellt, intrazellulär wirksam. Daher sind Osteoklasten die primären Zellen, bei denen die BP-Effekte als erstes eintreten. Bisphosphonate hemmen die Knochenresorption auf mehreren Ebenen des Knochenstoffwechsels. Zum einen reduzieren sie die absolute Anzahl der Osteoklasten ([Rogers, Gordon et al. 2000](#)) und zum anderen wird die Aktivität der verbliebenen vermindert ([Hughes, MacDonald et al. 1989](#)).

Da gelöste BP allerdings nicht nur für Osteoklasten, sondern auch für andere Zelltypen dosisabhängig toxisch sind, werden auch andere Zelltypen in Ihrer Proliferations- und Migrationsfähigkeit supprimiert ([Otto, Pautke et al. 2010](#), [Walter, Klein et al. 2010](#)). So werden auch Osteoblasten gehemmt, allerdings in geringerem Umfang. Hierdurch wird wiederum die Aktivierung und Rekrutierung von Osteoklasten gehemmt ([Bartl, Bartl et al. 2007](#)).

Einige neue Ergebnisse zeigen sogar auf einen stimulierenden Effekt der BP auf Osteoblasten ([Maruotti, Corrado et al. 2012](#)), so dass insgesamt eine positive Knochenbilanz resultiert. (Abbildung 4).

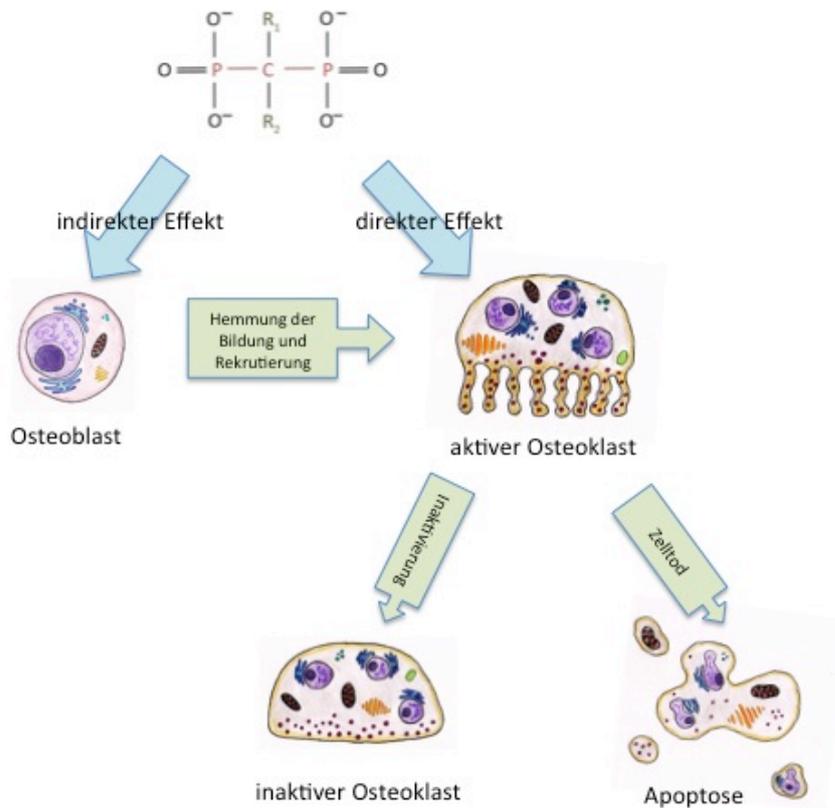


Abbildung 4: direkte und indirekte Osteoklastenhemmung durch die Wirkung der Bisphosphonate modifiziert nach Schmid P. Pharmakologie der Bisphosphonate, 2005([Schmid 2005](#))

Zusätzlich wird den Bisphosphonaten eine antiangiogenetische Wirkung nachgesagt. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht gänzlich verstanden, es deutet jedoch auf eine Unterdrückung des Insulin-like growth factors und damit des VEGF-Faktors in hypoxischem, damit saurem Milieu verschiedener Zellen ([Tang, Zhang et al. 2010](#)). Es wird vermutet, dass über die Hemmung der Angiogenese möglicherweise eine Verbreitung weiterer Knochenmetastasen minimiert werden könnte ([Hillner, Ingle et al. 2000](#), [Tang, Zhang et al. 2010](#)).

Auf Tumorzellen haben Bisphosphonate einen direkt apoptoseinduzierenden Effekt. Sie hemmen durch Aktivierung von γ - δ -T-Zellen intrazelluläre Signalwege die zur

Unterdrückung des Tumorwachstums führen ([Roelofs, Jauhiainen et al. 2009](#)). Die Aktivierung erfolgt über die Akkumulation von Dimethylallyldiphosphat (DMAPP) und Isopentylidiphosphat (IPP) durch BP ([Thompson, Roelofs et al. 2010](#)). Zusätzlich wird durch die Bindung an die Knochenmatrix die Anlagerung und Integration freier Tumorzellen vermindert. ([Bartl, Bartl et al. 2007](#))

3.2 Einsatz von Bisphosphonaten

Skeletterkrankungen sind weltweit die Hauptursache für chronische Schmerzen. Sie gehören auch zu den häufigsten Gründen für eine Berufsunfähigkeit ([Bartl, Bartl et al. 2007](#)). Bisphosphonate sind Arzneimittel mit breitem Therapiespektrum und aus der Therapie von Knochenerkrankungen, insbesondere der Osteoporose nicht mehr wegzudenken, sie senken die Sterblichkeit bei verbesserter Lebensqualität ([Black, Cummings et al. 1996](#)). Bisphosphonate reduzieren das Auftreten pathologischer Frakturen um etwa 20-50% ([Delmas 2005](#)), dadurch sind sie auch von sozioökonomischer Bedeutung, da der häufigste Grund einer Hospitalisierung älterer Menschen das Auftreten einer Fraktur ist ([Specht-Leible, Bender et al. 2003](#)).

Bisphosphonate stehen in oraler als auch parenteraler Form zur Verfügung. Die Osteoporose ([Diab and Watts 2012](#)) und der Morbus Paget ([Wendlova, Galbavy et al. 1999](#)) werden vor allem mit oralen Bisphosphonaten behandelt. Parenteral kommen Bisphosphonate zur Behandlung von Knochenmetastasen, dem multiplen Myelom und der malignen Hyperkalzämie ([Berenson, Hillner et al. 2002](#)) zum Einsatz. (siehe Tabelle 1).

Dennoch haben diese Medikamente nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen ([Pozzi and Raje 2011](#)). Daher werden eine begrenzte Verabreichung bzw. therapiefreie Intervalle diskutiert, um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren ([McClung, Harris et al. 2013](#)).

Tabelle 1: Überblick über häufig verschriebene Bisphosphonate, Handelsnamen, Einsatzgebiete und ihre Applikationsfrequenz

(i.v. = intravenös, p.o. = peroral; Quelle: Fachinformationen der Hersteller)

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiete	Darreichungsform
Zoledronat	z.B. Zometa (Novartis)	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hyperkalzämie	4 mg i.v. 1 x /Monat
	z.B. Aclasta (Novartis)	Osteoporose	5 mg i.v. 1 x / Jahr
Pamidronat	z.B. Aredia (Novartis)	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hyperkalzämie	90 mg i.v. 1 x /Monat
Ibandronat	z.B. Bondronat (Roche Pharma)	Knochenmetastasen Maligne Hyperkalzämie	6 mg i.v. 1 x /Monat
	z.B. Bonviva (Roche Pharma)	Osteoporose	3 mg i.v. 4 x /Jahr
Alendronat	z.B. Fosamax (Meck)	Osteoporose	70 mg p.o. 1 x /Woche
Risedronat	z.B. Actonel (Sanofi Aventis)	Osteoporose Morbus Paget	35 mg p.o. 1 x /Woche
Clodronat	z.B. Ostac (Roche Pharma)	Knochenmetastasen Maligne Hyperkalzämie	520 mg p.o. 1 x /Tag
Etidronat	z.B. Didronel (Procter & Gamble)	Osteoporose	200 mg p.o.
		Morbus Paget	1 x /Tag

3.2.1 Oral zur Verfügung stehende Bisphosphonate

Alendronat (z.B. Fosamax®) ist der bekannteste Vertreter der oralen Bisphosphonate zur Osteoporosetherapie. In einer großen follow up Studie mit über 2000 Patientinnen konnte gezeigt werden, dass das Frakturrisiko bereits nach einem Jahr Behandlung um die Hälfte gesenkt wird ([Black, Cummings et al. 1996](#)). Zur Osteoporosetherapie werden wöchentlich 70 mg Alendronsäure oral eingenommen. Als Alternative gibt es das Risedronat (z.B. Actonel®, 35 mg wöchentlich), welches zusätzlich zur Behandlung der Osteoporose, zur Behandlung des Morbus Pagets zugelassen ist ([Bartl, von Tresckow et al. 2006](#)). Zusätzlich wird Ibandronat (z.B. Bonviva®, 150 mg) als monatliche Applikation zur Behandlung der Osteoporose

eingesetzt, welches bei gleicher Wirkung keine Nachteile gegenüber der wöchentlichen Gabe zeigt ([Miller, Recker et al. 2012](#)). Ibandronat kann zusätzlich zu Behandlung von Knochenmetastasen und Hyperkalzämie oral verwendet werden. Hierzu werden täglich 5 mg (z.B. Bondronat®) eingenommen. In Studien konnte gezeigt werden, dass oral eingenommenes Ibandronat gleiche Wirksamkeit zeigt wie parenteral zugeführt ([Mystakidou, Stathopoulou et al. 2008](#))

Ebenfalls zur Therapie von Knochenmetastasen ist Clodronat (z.B. Ostac®, 520 mg), welches täglich eingenommen wird.

Vollständigkeitshalber muss noch das Etidronat (z.B. Didronel®) erwähnt werden, welches zu den BP der ersten Generation gehört und aufgrund der geringeren Wirksamkeit nur noch selten verwendet wird ([Bartl, von Tresckow et al. 2006](#)).

3.2.2 Parenteral zur Verfügung stehende Bisphosphonate

Parenteral applizierte Bisphosphonate werden hauptsächlich zur Therapie von Knochenmetastasen verwendet. Während der Therapie von Knochenmetastasen, kann der Einsatz von Bisphosphonaten tumorbedingte Knochenschmerzen verringern und das Auftreten von Hyperkalzämie vermindern ([Clines 2011](#)), aufgrund eines stabilen Turnovers des Knochens . Desweiteren haben BP zusammen mit Chemotherapeutika einen direkten apoptotischen Effekt auf Tumorzellen ([Green 2003](#)) ([Rogers and Holen 2011](#)) .

Zur Verfügung stehen verschiedene Wirkstoffe mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften. Ibandronat (z.B. Bondronat® / z.B. Bonviva®) gilt als nierenverträglichstes BP, es kann zusammen mit nephrotoxischen Substanzen und bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden ([Pecherstorfer and Diel 2004](#), [Jackson 2005](#)). Ebenso ist es eines der Medikamente, die zur parenteralen Behandlung der

Osteoporose verwendet werden (z.B. Bonviva®, 3 mg i.v., alle 3 Monate). Zusätzlich wird es in anderer Dosierung (z.B. Bondronat®, 6 mg i.v., monatlich) zur Behandlung von Knochenmetastasen, des Morbus Paget und der Hyperkalzämie eingesetzt. Ein weiteres Medikament mit ähnlichem Einsatzgebiet ist das Zoledronat (z.B. Aclasta® 5 mg i.v., jährlich). Der Vorteil liegt in der jährlichen Gabe bei der Osteoporosetherapie. Die ist vor allem für ältere multimorbide Patienten wichtig, die viele Medikamente täglich einnehmen müssen. Zur Behandlung von Knochenmetastasen, dem Multiplen Myelom und der Hyperkalzämie wird es unter anderem unter dem Handelsnamen Zometa® (4 mg i.v. monatlich) verwendet. Allerdings kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden ([Rakel, Boucher et al. 2011](#)). Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Kiefernekrose durch Zoledronat im Vergleich zu Ibandronat oder Pamidronat ([Bamias, Kastritis et al. 2005](#), [Dimopoulos, Kastritis et al. 2006](#), [Zervas, Verrou et al. 2006](#), [Vahtsevanos, Kyrgidis et al. 2009](#), [Hoff, Toth et al. 2011](#), [Kos 2015](#)). Pamidronat (z.B. Aredia®) ist ein länger auf dem Markt erhältliches BP, welches vor allem zur Behandlung von Knochenmetastasen, dem Multiplen Myelom und der Hyperkalzämie verwendet wird. Es wird als monatliche Infusion mit 90 mg verabreicht ([Bartl, von Tresckow et al. 2006](#)).

3.2.3 Denosumab, ein monoklonaler Antikörper

Seit 2010 ist in Deutschland Denosumab als weiterer Wirkstoff zugelassen, der den Knochenumbau beeinflusst ([Agency 17.12.2009](#)). Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an einer anderen Stelle als die BP in den Knochenstoffwechsel eingreift und die Interaktion von Osteoblasten mit Osteoklasten beeinflusst. Durch einen Eingriff in das RANKL-System (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B

Ligand) wird die Aktivierung der Osteoklasten durch Osteoblasten gehemmt. Dadurch wird der Knochenabbau, ähnlich wie bei den BP gehemmt ([McClung, Lewiecki et al. 2006](#)). Er steht in subkutaner Form zur Behandlung der Osteoporose mit dem Handelsnamen Prolia® zur Verfügung ([Agency 17.12.2009](#)). Zur Behandlung von Knochenmetastasen und Riesenzelltumoren ist Denosumab unter dem Handelsnamen Xgeva® ebenfalls zugelassen ([Agency 15.08.2011](#)). Die Nebenwirkungen sind aufgrund der ähnlichen Wirkungsweise mit denen der Bisphosphonate vergleichbar ([Fizazi, Carducci et al. 2011](#), [Peddi, Lopez-Olivo et al. 2013](#), [Ristow, Gerngross et al. 2014](#)).

3.3 Nebenwirkungen

3.3.1 Akut Phase Reaktion

Stickstoffhaltige Bisphosphonate lösen mit einer Inzidenz von 20- 40 % bei der Erstgabe eine Immunantwort in Form einer Akutphase-Reaktion aus. Das geschieht durch Ausschüttung von Zytokinen durch den Osteoklasten und Rekrutierung von Makrophagen und T-Zellen. Dadurch zeigt sich eine Flush Symptomatik mit Fieber, Müdigkeit sowie Muskel- und Gelenkschmerzen. Sie ist benigne und kommt nur in den Anfängen der Therapie vor ([Bartl, von Tresckow et al. 2006](#), [Olson and Van Poznak 2007](#)).

3.3.2 Renale Toxizität

Bisphosphonate werden renal ausgeschieden und können besonders im distalen Tubulus akkumulieren. Daher weisen BP eine Nephrotoxizität auf, die über irreversible Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen ([Papapetrou 2009](#)) führen kann. Eine Erhöhung des Kreatininwertes zeigt sich allerdings nur bei unter 10 % der intravenös behandelten Patienten ([Conte and Guarneri 2004](#)). Die Nephrotoxizität ist von der Art des verabreichten Bisphosphonats abhängig ([Jackson 2005](#)). Ibandronat ist weniger toxisch als Zoledronat ([Weide, Koppler et al. 2010](#)).

Diese Nebenwirkungen sind vor allem auf die Fähigkeit der Bisphosphonate, eine Apoptose zu bewirken, zurückzuführen. Die Apoptose wird nicht nur bei Osteoklasten sondern auch im Tubulussystem der Niere, den Epithelzellen der Speiseröhre, des Darms und der Blutzellen beobachtet ([Diel 2007](#)).

3.3.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen

In der Literatur wird das vermehrte Entstehen einer biliären Zirrhose beschrieben und kontrovers diskutiert ([Loke, Jeevanantham et al. 2009](#), [John Camm 2010](#), [Rudic, Giljaca et al. 2011](#)). Einige Daten beschreiben ein deutlich erhöhtes Risiko ([Wilkinson, Baillargeon et al. 2010](#)).

Während oral eingenommene Bisphosphonate zu Ösophagusreizungen führen können, ist eine Koinzidenz zum Karzinom der Speiseröhre sehr umstritten und in Studien nicht bewiesen ([Haber and McNatty 2012](#)). Gastrointestinale Beschwerden mit Ösophagitis, Gastritis und Durchfälle kommen allerdings gehäuft vor ([Bartl 2004](#)).

3.3.4 Atypische Frakturen

Zu den gesicherten aber nicht häufigen Komplikationen gehören atypische Frakturen, insbesondere des Femurschafts ([Meier, Perneger et al. 2012](#)). Sie entstehen meistens spontan oder nach Mikrotraumata ([Odvina, Levy et al. 2010](#)).

Atypische Frakturen werden erst bei Langzeitanwendung von Bisphosphonaten beobachtet ([Khosla, Bilezikian et al. 2012](#), [Salari and Abdollahi 2012](#)).

3.3.5 Nekrose des Kiefers

Die Osteonekrose des Kiefers wurde 2003 erstmals von Robert Marx bei 36 Fällen beschrieben ([Marx 2003](#)). Im selben Jahr bei 5 Fällen von Migliorati ([Migliorati 2003](#)) und in 3 Fällen von Wang ([Wang, Goodger et al. 2003](#)) beschrieben. Ein Jahr später veröffentlichte Ruggiero eine Studie mit 63 Fällen, in der er einen Zusammenhang zwischen der Osteonekrose des Kiefers und der Einnahme von parenteralen Bisphosphonaten herstellt ([Ruggiero, Mehrotra et al. 2004](#)).

Die Korrelation einer Kiefernekrose und oraler BP Gabe wurde lange bezweifelt ([Pazianas, Blumentals et al. 2008](#)). Im Jahr 2011 konnte in einer groß angelegten multizentrischen Studie ein Zusammenhang nachgewiesen werden ([Otto, Abu-Id et al. 2011](#)).

Der Häufigkeitsgipfel der BRONJ liegt bei über 60 Jahren ([Pazianas, Miller et al. 2007](#), [Fliefel, Troltzsch et al. 2015](#)). Die Nekrose tritt vor allem bei Patienten auf, die an malignen Grunderkrankungen mit knöcherner Beteiligung erkrankt sind. Es handelt sich dabei meistens um Mamma- und Prostatakarzinome sowie um das Plasmozytom ([Bamias, Kastritis et al. 2005](#), [Dimopoulos, Kastritis et al. 2006](#), [Wang, Kaban et al. 2007](#), [Walter, Al-Nawas et al. 2008](#), [Hoff, Toth et al. 2011](#), [Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#))

Die Häufigkeit der Entstehung einer BRONJ hängt vorwiegend von der Applikationsform des gewählten BP an ([Bamias, Kastritis et al. 2005](#), [Zervas, Verrou et al. 2006](#), [Vahtsevanos, Kyrgidis et al. 2009](#), [Lo, O'Ryan et al. 2010](#), [Hoff, Toth et al. 2011](#), [Otto, Abu-Id et al. 2011](#), [Lee, Chang et al. 2014](#), [Kos 2015](#)). Intravenös verabreichte BP weisen eine höhere Prävalenz von BRONJ auf ([Lo, O'Ryan et al. 2010](#), [Otto, Abu-Id et al. 2011](#), [Lee, Chang et al. 2014](#)). Innerhalb der parenteralen BP führt Zoledronat am häufigsten zu einer BRONJ, gefolgt von Pamidronat und Ibandronat ([Bamias, Kastritis et al. 2005](#), [Zervas, Verrou et al. 2006](#), [Vahtsevanos, Kyrgidis et al. 2009](#), [Hoff, Toth et al. 2011](#), [Kos 2015](#)).

Das Risiko für die Entstehung einer BRONJ wird durch die Dauer der BP Einnahme deutlich erhöht ([Abu-Id, Warnke et al. 2008](#), [Then, Horauf et al. 2012](#), [Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#), [Gunaldi, Afsar et al. 2015](#), [Kos 2015](#)). Ärztliche oder zahnärztliche Eingriffe im Kieferbereich während der BP Behandlung stellen ein

weiteres Risiko dar ([Abu-Id, Warnke et al. 2008](#), [Assael 2009](#), [Then, Horauf et al. 2012](#), [Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#), [Utreja, Almas et al. 2013](#), [Kos 2015](#)).

Es existieren noch weitere Faktoren, die zusätzlich zur Gabe von BP das Risiko einer BRONJ erhöhen. Dazu gehören Begleiterkrankungen wie Diabetes ([Urade 2009](#), [Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#), [Molcho, Peer et al. 2013](#)) , Hyperthyreose ([Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#)) und rheumatische Erkrankungen ([Conte-Neto, Bastos et al. 2011](#), [Otto, Schreyer et al. 2012](#), [Then, Horauf et al. 2012](#)) sowie Begleitmedikationen wie zum Beispiel Glukokortikoide ([Abu-Id, Warnke et al. 2008](#), [Taylor, Bryant et al. 2013](#)), Immunsuppressiva ([Abu-Id, Warnke et al. 2008](#)), Antiangiogenesehemmer ([Christodoulou, Pervera et al. 2009](#), [Guarneri, Miles et al. 2010](#)) und Thalidomid ([Zervas, Verrou et al. 2006](#), [Otto, Schreyer et al. 2012](#)) . Ebenso kann ein Niktionabusus das Risiko erhöhen ([Wessel, Dodson et al. 2008](#), [Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#)) .

Die in der Literatur angegebenen Daten für das Auftreten einer BRONJ variieren stark.

Bei Patienten, die an multiplen Myelom leiden, zeigten verschiedene retrospektiv angelegte Studien BRONJ Häufigkeiten zwischen 3,8% ([Wang, Kaban et al. 2007](#)), 7,2% ([Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#)), 10% ([Bamias, Kastritis et al. 2005](#)) , 15% ([Dimopoulos, Kastritis et al. 2006](#)) und 19 % ([Then, Horauf et al. 2012](#)) bei längerer BP Einnahme.

Bei Patienten mit ossär metastasierten Prostatakarzinomen lagen die angegebenen Häufigkeiten zur Entstehung einer BRONJ zwischen 2,4%, ([Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#)), 2,9% ([Wang, Kaban et al. 2007](#)) und 6,5 % ([Bamias, Kastritis et al. 2005](#)).

In einer prospektiv angelegten Studie wurde eine Prävalenz von 18,6 % mit dem Vorliegen einer BRONJ festgestellt ([Walter, Al-Nawas et al. 2008](#)).

Bei Patienten mit Mammakarzinom variieren die Daten für das Auftreten einer BRONJ zwischen 2,5 % ([Wang, Kaban et al. 2007](#)), 4,2% ([Thumbigere-Math, Tu et al. 2012](#)) und 11% ([Aguar Bujanda, Bohn Sarmiento et al. 2007](#)). Allerdings hängt das Auftreten einer BRONJ stark mit der Dauer der BP Gabe zusammen. Während es nach etwa einjähriger intravenöser BP Gabe bei 1,5 % der Patienten zu einer Kiefernekrose kam, war diese nach 4 Jahren bereits bei 7,7 % der Patienten beobachtet ([Bamias, Kastritis et al. 2005](#)). Bei einer Untersuchung von fast 2500 Mammakarzinompatienten, die zwischen 2003 und 2009 BP intravenös erhielten, konnte eine Prävalenz von 2,8 % gezeigt werden ([Varun, Sivakumar et al. 2012](#)).

Die bisphosphonat induzierte Osteonekrose des Kiefers wird derzeit von der AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) in 4 Stadien eingeteilt ([Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws and Maxillofacial 2007](#), [Colella, Campisi et al. 2009](#)). Bei jedem dieser Stadien wird eine spezielle Therapie empfohlen (siehe Tabelle 2).

Im Vergleich dazu definiert die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) ([Groetz, Piesold et al. 2012](#)) durch Trias. Diese sind seit 8 Wochen freiliegender Knochen, bei gleichzeitiger Einnahme von BP und fehlender Radiatio im Kopf-Hals Bereich. Zusätzlich werden dort Risikoprofile bestimmt und in niedrig-mittel-hoch Risikogruppen unterteilt Auf ein Stadium 0 (wie bei der AAOMS) - kein freiliegender Knochen, wird verzichtet.

Tabelle 2: Einteilung der BRONJ durch die AAOMS:

Salvatore L. Ruggiero, DMD et al. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update Approved by the Board of Trustees January 2009

	klinische Symptome	spezifische Therapie
Risiko gruppe	alle Patienten, die oral oder intravenös BP einnehmen ohne klinische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Aufklärung der Patienten • keine Therapie
0	<ul style="list-style-type: none"> • kein freiliegender Knochen • unspezifische Symptome (ausstrahlende Schmerzen im Kieferbereich / Zahnschmerzen ohne einen erkennbaren Fokus / Kieferhöhlenschmerz / Sensibilitätsstörungen des Nervus alveolaris: Vincent Zeichen / klinische oder radiologische Auffälligkeiten z.B. Zahnlockerungen, Fistelbildungen, im Opantomogramm ersichtlicher Knochenabbau, Verdichtung der Lamina dura, Verkleinerung des Nervkanals, Verschmälerung des Parodontalspalts.) 	symptomatische Schmerztherapie und Antibiotikagabe
1	<ul style="list-style-type: none"> • freiliegender, nekrotischer Knochen • keine Infektionszeichen • asymptomatischer Patient • die Symptome dauern länger als 8 Wochen an 	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung einer antibakteriellen Mundspülung • vierteljährige Kontrolluntersuchungen • Patientenaufklärung und Überprüfung der Indikation zur BP Gabe
2	<ul style="list-style-type: none"> • freiliegender nekrotischer Knochen • symptomatischer Patient • nachweisbare Infektion <p>(siehe Abbildung 5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung einer antibakteriellen Mundspülung • Symptomatische Schmerztherapie und Antibiotikagabe • Oberflächliches Debridement zur Reduktion der Weichgewebsveränderung
3	<p>Wie Stadium 2 mit mindestens einer der folgenden Komplikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Läsion breitet sich auf benachbarte Regionen, wie den aufsteigenden Unterkieferast, oder die Kieferhöhle aus • Mund-Antrum-Verbindung • pathologische Frakturen • intra- extraorale Fisteln <p>(Siehe Abbildung 6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung einer antibakteriellen Mundspülung • Symptomatische Schmerztherapie und Antibiotikagabe • Abtragung der Nekrose zur längerfristigen Infektions- und Schmerzlinderung



Abbildung 5: bisphosphonat assoziierte Osteonekrose im Stadium 2 nach AAOMS im Bereich des rechten Unterkiefers lingual mit freiliegendem Knochen, ohne Entzündungszeichen (mit freundlicher Bereitstellung von Prof. Dr. Dr. Pautke)



Abbildung 6: bisphosphonat assoziierte Osteonekrose im Stadium 3 nach AAOMS im Bereich des rechten Unterkiefers mit freiliegendem Knochen, mit Zeichen einer Infektion und einer pathologischen Fraktur (mit freundlicher Bereitstellung von Prof. Dr. Dr. Pautke)

3.3.5.1 Theorie der Pathogenese

Die ursächliche Beziehung zwischen der Osteonekrose des Kiefers und der Bisphosphonateinnahme ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es existieren verschiedene Hypothesen zur Pathogenese.

Die am plausibelsten geltende und am häufigsten zitierte BRONJ-Pathogenesetheorie basiert auf der Annahme eines erhöhten Knochenstoffwechsels der Kieferknochen im Vergleich zum restlichen Skelett. Da BP den Knochenstoffwechsel hemmen, geht man davon aus, dass Knochenbereiche mit erhöhtem Knochenstoffwechsel – wie der Kieferknochen - stärker oder sogar übermäßig gehemmt werden. Durch diese Übersuppression entstünde die Kieferknochennekrose ([Allen and Burr 2009](#), [Orriss, Key et al. 2009](#), [Huja, Mason et al. 2011](#)).

Durch die Untersuchung des Knochenstoffwechsels und dessen Veränderung während der BP Einnahme soll diese Studie die Theorie der Übersuppression durch BP zeigen oder widerlegen. Ebenfalls werden die erlangten Ergebnisse mit verschiedenen anderen Theorien zur Entstehung der BRONJ in einen Kontext gebracht.

3.4 Das Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor der Frauen in der westlichen Welt ([Diedrich, Holzgreve et al. 2007](#)). Man rechnet damit, dass jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt. Gleichzeitig ist das Mammakarzinom die zweithäufigste Todesursache für Frauen. ([Diedrich, Holzgreve et al. 2007](#))

Man unterscheidet zwischen dem duktalem und dem lobulären Karzinom. Familiäre und genetische Dispositionen sind bekannt. Eine Mutation des BRCA 1 / 2 Gens führt in etwa 80 % zur Entstehung eines Mammakarzinoms. Auch der Hormonrezeptorstatus ist bedeutend für den Verlauf der Erkrankung. Eine Überexpression des HER2/neu-Rezeptors gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen ([Petru, Jonat et al. 2011](#)).

Das Mammakarzinom kann bereits früh hämatogen und lymphogen metastasieren. Die häufigste Metastasierung betrifft den Knochen in etwa 50-85 % der Fälle, dann die Lunge, Leber und das zentrale Nervensystem ([Gätje 2011](#)). Nach der Entstehung einer Metastase ist eine kurative Therapie nicht mehr möglich ([Diedrich, Holzgreve et al. 2007](#)).

Die Metastasierung in den Knochen führt zur Entstehung von ossären Läsionen mit multiplen Folgen. Durch den Befall des Knochens mit Tumorzellen und einhergehendem Substanzverlust kommt es zu pathologischen Frakturen (10-30%), zu Kompressionen des Spinalkanals (10%), Osteoporose (40-50%) und am häufigsten zu Knochenschmerzen (60-80%) ([Zeimet, Frank et al. 2007](#)). Als Therapie neben Trastuzumab bei Rezeptor positiven Patienten, sowie eine Strahlentherapie, sind Bisphosphonate das Mittel der ersten Wahl ([Bartl 2007](#)) .

3.5 Die Szintigraphie

Szintigramme eignen sich dazu Stoffwechselprozesse des Körpers zu beurteilen. Tumorzellen teilen sich schneller als die restlichen Zellen des Körpers und weisen eine höhere Stoffwechselrate auf. Diesen erhöhten Stoffwechsel kann man mit Hilfe der Szintigraphie darstellen ([Bares R. 2013](#)).

Dazu werden radioaktive Isotope an eine chemische Substanz gekoppelt und dem Körper zugeführt. Das Radiopharmakon lagert sich entsprechend der biochemischen Eigenschaft der verwendeten Substanz in der entsprechenden Körperregion an. Bei der Skelettszintigraphie werden dafür Bisphosphonate verwendet, weil diese eine besonders hohe Knochenaffinität besitzen. Das angelagerte Radionuklid wird mit einer Gamma-Kamera erfasst und mit Hilfe eines Szintilisationskristalls wird die austretende Strahlung gemessen. Somit lässt sich eine erhöhte, oder erniedrigte Umsatzrate bildlich darstellen und vergleichen. Bei der Skelettszintigraphie wird das radioaktiv markierte Bisphosphonat entsprechend der Umsatzrate im Knochengewebe angereichert ([D'Addabbo, Rubini et al. 1992](#)) ([Kigami, Yamamoto et al. 1996](#)). Dadurch lässt sich farblich unterscheiden, in welchem Bereich eine erhöhte, oder erniedrigte Stoffwechsellage befindet.

Die Sensitivität ist mit über 90 % sehr hoch. Daher sind über 90 % der Knochenmetastasen im Szintigramm sichtbar. Die Spezifität ist allerdings gering, daher ist nicht jede Stelle die im Szintigramm eine erhöhte Stoffwechselaktivität zeigt auch eine Metastase ([Reiser, Kuhn et al. 2011](#)).

4. Material und Methoden

4.1 Patienten

Insgesamt wurden 630 Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom für die vorliegende Arbeit retrospektiv untersucht. Alle gewonnenen Daten stammen von Patienten die im Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden.

Anhand von Patientenerfassungsbüchern, der Bilderdatenbank (PACS, Version R 11.4.1, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) und der elektronischen Aktensammlung (SAP, release 6.0, Walldorf, Germany) der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar wurden all diejenigen Patienten mit Mammakarzinom ausgewählt, die zwischen 2010 und 2013 behandelt wurden und bei denen mindestens eine Szintigraphie durchgeführt wurde. In der Studie wurden nur Szintigraphien eingeschlossen, die im Rahmen von klinisch indizierten Staginguntersuchungen durchgeführt wurden.

In Patientenerfassungsbüchern der Nuklearmedizin wurde das Datum der Untersuchung, der Patientennamen, sowie die Indikation zur Durchführung der Untersuchung festgehalten. Auf diesem Wege konnten zuerst alle Patienten mit der Diagnose eines Mammakarzinoms und durchgeführter Szintigraphie bestimmt werden. Innerhalb dieser Patientengruppe wurden die Patienten mit Mammakarzinom ausgesucht, die eine Knochenszintigraphie erhielten.

Anhand der elektronisch erfassten Bilddaten sowie der Befundungen der Szintigraphien wurden Patienten ohne Knochenbefall und Patienten mit knöcherner Metastasierung und deren Verlaufskontrollszintigraphien detektiert.

In der elektronischen Patientenakte (SAP, release 6.0, Walldorf, Germany) wurden Diagnosen, Verläufe und Therapien dokumentiert. So wurde eine Bisphosphonateinnahme ermittelt.

Es wurden 67 Patienten mit diagnostizierten Knochenmetastasen und der Einnahme von parenteralem Zoledronat identifiziert.

45 dieser Patienten ließen alle in der Studie analysierten Szintigramme in dem Klinikum Rechts der Isar durchführen. Mindestens ein Szintigramm wurde vor der Einnahme von BP durchgeführt. Diese Patienten (n=45) wurden als Studiengruppe definiert.

Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die weder an Knochenmetastasen erkrankt sind noch Bisphosphonate einnahmen. Das Knochenszintigramm wurde in diesen Fällen im Rahmen eines Stagings zum Metastasenausschluss durchgeführt. Von 72 Patienten, die das Szintigramm im Klinikum Rechts der Isar erhielten, wurden die Daten von 45 Patienten ausgewertet.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten,

- die eine Bestrahlung im Bereich der Maxilla oder der Mandibula erhielten
- mit Knochenmetastasen im Kieferbereich
- mit Metastasen anderer Organe
- mit dentalen Foci während oder zu Beginn der Untersuchungen
- solche, die diffuse Tc99m Aufnahme aufwiesen.

Um eine größtmögliche Reliabilität zu erreichen, wurden nur Daten von Patienten gewählt, die Szintigramme im Klinikum Rechts der Isar erhielten.

Jeder Patient der Studiengruppe (n=45) erhielt in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar vor BP Einnahme ein Szintigramm, das als Ausgangswert (T0) definiert wurde. Ein Szintigramm wurde 12 (T1) und 24 Monate (T2) nach intravenöser BP Einnahme wiederholt. Diese Knochenszintigraphien wurden im Rahmen von klinisch indizierten Verlaufskontrollen angefertigt.

Die Kontrollgruppe (n=45) bestand aus Patientinnen mit Mammakarzinom, ohne Knochenmetastasen und ohne BP Einnahme, mit mindestens einem durchgeführten Knochenszintigramm in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar.

Insgesamt wurden 90 Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom als Ersterkrankung mit und ohne Knochenbefall in die Studie miteinbezogen. Das Alter der untersuchten Patientinnen war zwischen 34 und 81, der Mittelwert betrug 59,0 Jahre ($\pm 12,1$). Alle 45 Patienten der Studiengruppe erhielten 4mg Zoledronat intravenös alle 4 Wochen.

4.2 Nuklearmedizinische Bildgebung

Jede Aufnahme der vorliegenden Studie wurde mit einer Doppelkopfgammakamera (Symbia T6 oder e.cam, Siemens) mit hochauflösendem low-energie Parallel-Loch-Kollimator durchgeführt. Die Untersuchungen fanden im Rahmen von Staginguntersuchungen, Routinekontrollen oder Verlaufsbeurteilungen statt.

Die Skelettszintigraphie wird in 3 Phasen eingeteilt. Die erste (Perfusionsphase) gibt Auskunft über die Durchblutung (0-30 Sekunden nach Injektion), die zweite (Blutpoolphase) zeigt v.a. die Verteilung im Weichgewebe (2-5 Minuten nach Injektion). Die dritte Phase (ossäre Phase) zeigt die Aktivität der Zellen des Knochens (2-5 Stunden nach Injektion) ([Reiser, Kuhn et al. 2011](#)).

Zur Darstellung der spezifischen Knochenanlagerung wurde mit 700 MBq markiertes Tc-99m MDP (Methylendiphosphonat) intravenös verabreicht und nach 2 bis 4 Stunden wurden planare Aufnahmen für 15 Minuten in anterior posteriorer Darstellung angefertigt. Das entspricht einer effektiven Äquivalenzdosis von etwa 4,6 mSv.

Zur Ganzkörperszintigraphie wurde eine Matrixgröße von 256 x 1024 Pixel, eine Pixelgröße von 2,4 x 2,4 mm und eine Scangeschwindigkeit von 10 cm/min (>1,500 kCts) verwendet.

Eine Fensterbreite von 10 % wurde über den Photopeak bei 140 keV von Tc-99m eingestellt.

Mit einer Matrixgrösse von 256 x 256 wurden über 5 Minuten Bilder des Schädels inklusive Maxilla und Mandibula, in einer linken und einer rechten Seitenaufnahme angefertigt.

Somit wurden von jedem Patienten drei Aufnahmen bei jeder Knochenszintigraphie ausgewertet. Eine Ganzkörperaufnahme in anterior-posteriorer Darstellung, sowie zwei Seitenaufnahmen ausschließlich des Schädels.

4.3 Bildanalyse

Es wurden ausschließlich szintigraphische Bilder verwendet, die in Klinikum rechts der Isar der TU München durchgeführt wurden. Durch die Verwendung der immer gleichen Geräte (Symbia T6 oder E.cam, Siemens, Munich, Germany) zur Heranziehung der Daten, konnte ein Verfälschen der gewonnenen Werte durch verschiedene Geräte vermieden werden.

4.3.1 Verwendete Software zur Berechnung der Stoffwechselaktivität

Die Bildanalyse erfolgte mit der Osirix Bildanalyse Software in der Version 5.6 (Aycan Digital Systems Würzburg, Deutschland) für MAC OSX 10.7.5 (Apple Cupertino CA). Alle Bilder wurden mit einer region of interest (ROI) Funktion semiquantitativ ausgewertet. Die Aktivität des radioaktiv markierten Tracers beziehungsweise die Pixeldichten und Grauwerte, abgebildet als Signalintensitäten innerhalb der ROIs, korrelieren mit der Mineralisation und der Stoffwechselaktivität der Osteoblasten ([D'Addabbo, Rubini et al. 1992](#)). Dadurch konnte man Dichtewerte verschiedener Patienten miteinander vergleichen und Dichteänderungen verschiedener Szintigraphien eines Patienten bestimmen ([Imbriaco, Larson et al. 1998](#), [Chiandussi, Biasotto et al. 2006](#), [Van den Wyngaert, Huizing et al. 2010](#)).

4.3.2 Untersuchungszeiträume

Innerhalb der Studiengruppe wurden von jedem Patienten mindestens 3 Szintigramme zu verschiedenen Zeiten der BP Einnahme untersucht. Die erste Szintigraphie bestimmt den Ausgangswert vor BP Einnahme (T0), danach wurde eine Szintigraphie nach 12 Monaten BP Einnahme (T1) und eine nach 24 Monaten

(T2) nach Beginn der BP Therapie untersucht. Die Szintigramme der Kontrollgruppe ohne BP Einnahme wurden als standardisierte Routinestaginguntersuchungen gewonnen.

4.3.3 Bestimmung der region of interest

Die Aktivität des Knochenstoffwechsels wird durch verschiedene Grauwerte (Pixeldichten) im Szintigramm abgebildet ([D'Addabbo, Rubini et al. 1992](#)). Definierte Bereiche wurden als region of interest (ROI) deklariert. Innerhalb dieses Bereiches wurde die Anzahl der Pixel gemessen.

Verwendet wurden von jedem Patienten ein Ganzkörperscan in anterior-posteriorer Darstellung und zwei seitliche Bilder, die ausschließlich den Schädel und die Mandibula, in rechter und linker Seitendarstellung zeigten. Es wurden 6 ROI innerhalb der Aufnahmen bestimmt (Abbildung 4 und 5) (seitliche Aufnahmen: 0=Hintergrund, 1=posteriore Maxilla, 2=anteriore Maxilla, 3=anteriore Mandibula, 4=posterior Mandibula, 5=frontobasaler Schädel, Ganzkörperaufnahme 6=Femur). Diese ROI's wurden mit einer Fläche von 1.001cm^2 , einer Breite von 10.0 mm und einer Höhe von 10.00 mm definiert. Minimale, maximale und mittlere Pixelwerte innerhalb der ROIs wurden auf den Szintigrammen festgelegt.

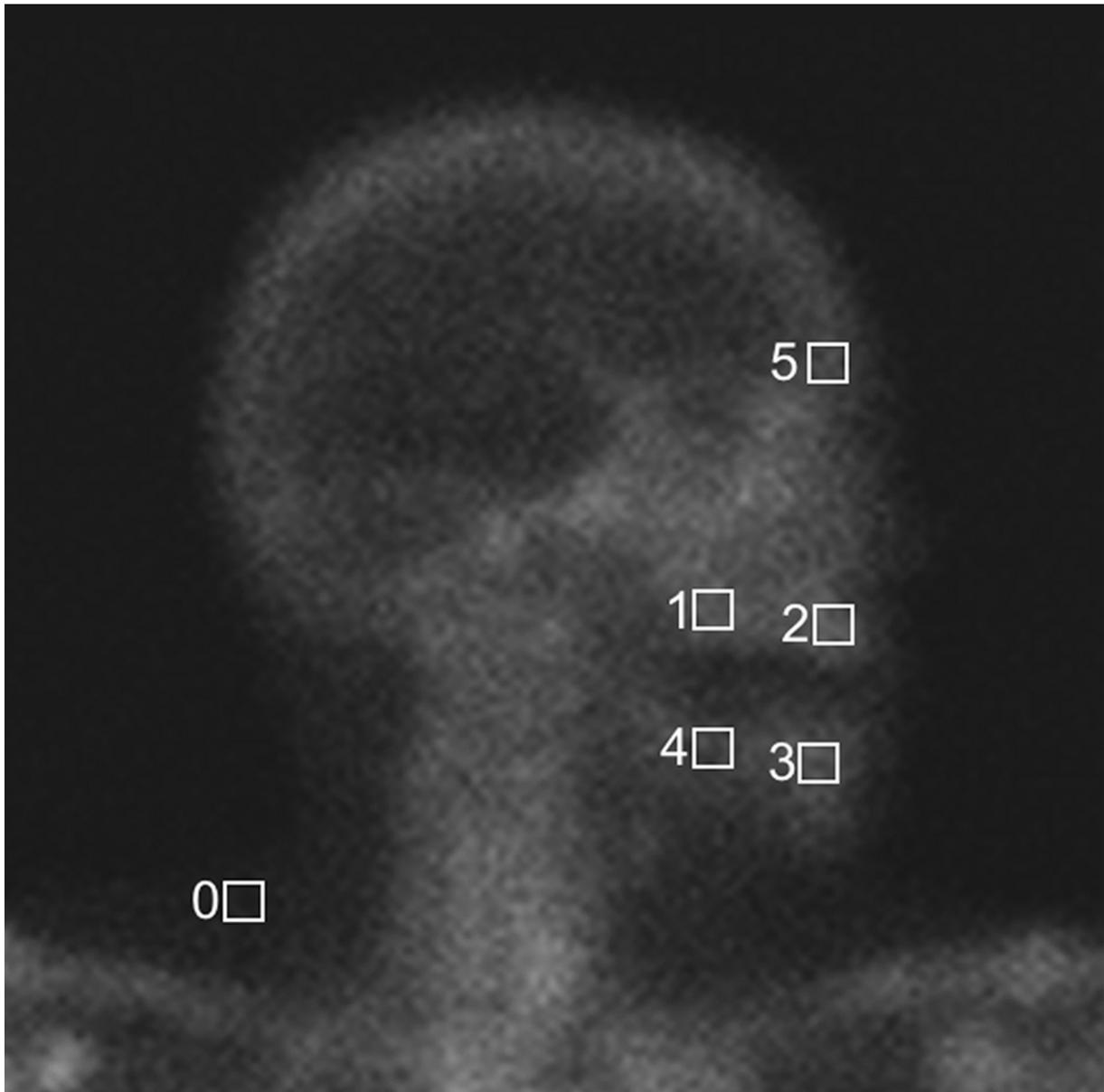


Abbildung 7: Darstellung der ROI 1-5

Zur Berechnung des Knochenstoffwechsels wurden 6 regions of interest (ROI 1-6) bestimmt. Der Hintergrund wurde als Dichtewert 0 festgelegt

1, posteriore Maxilla; 2, anteriore Maxilla; 3, anteriore Mandibula; 4, posteriore Maxilla; 5, Frontobasis. Größe des gemessenen mittleren Knochenstoffwechsels der ROIs:

1.001 cm²; Breite, 10.0 mm; Höhe, 10.0 mm.

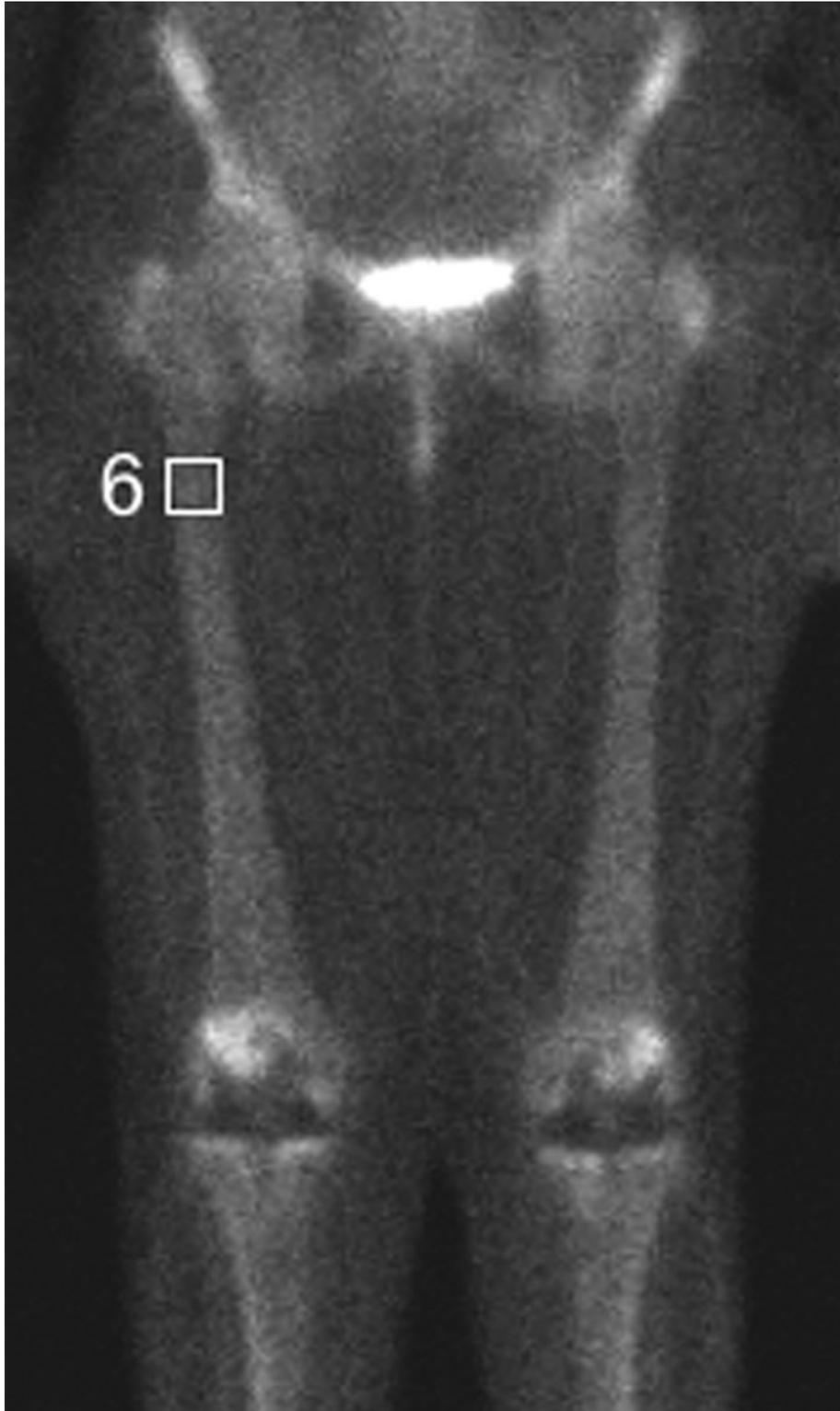


Abbildung 8: Darstellung der ROI 6

Die regions of interest des Oberschenkelknochens innerhalb der Ganzkörperaufnahme in anterior-posteriorer Darstellung.

Größe des gemessenen mittleren Knochenstoffwechsels der ROIs:

1.001 cm²; Breite, 10.0 mm; Höhe, 10.0 mm.

4.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der IBM SPSS-Software Version 21.0 (Armonk, NY) durchgeführt. Um zu untersuchen, ob sich die Stoffwechselwerte der einzelnen Regionen untereinander unterscheiden und ob eine Veränderung der Werte während der BP Einnahme stattfand, wurde, beim Nachweis einer Normalverteilung, ein abhängiger Zweistichproben-t-test (two tailed paired sample t-test) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte durch den Kolmogorov-Smirnov Test. Die verwendeten Daten zeigten sich alle normalverteilt.

4.4.1 Dichtewert des Hintergrunds

Da auch der Hintergrund einen Dichtewert besitzt muss dieser in die Berechnung mit eingehen. Der Wert des Hintergrundes wurde als ROI (region of interest) 0 definiert. Um jeder ROI einen Wert zuordnen zu können, musste der Wert des Hintergrund (ROI 0), von jedem gemessenen Wert (ROI 1-6) subtrahiert werden.

4.4.2 Stoffwechselwert des Oberkiefers

Um einen durchschnittlichen Wert des Oberkiefers zu erhalten, wurden pro Aufnahme 2 Werte für den Oberkiefer (ROI 1 und ROI 2) gemittelt. Danach wurden die Werte der beiden Seitenaufnahmen (rechts und links) ebenfalls gemittelt.

Folgende Berechnungen Oberkiefer wurden für den durchschnittlichen Stoffwechselwert des Oberkiefers aufgestellt:

$$\left(\frac{\text{ROI1 rechts} + \text{ROI2 rechts}}{2} + \frac{\text{ROI1 links} + \text{ROI2 links}}{2} \right) / 2$$

4.4.3 Stoffwechselwert des Unterkiefers

Um den Stoffwechselwert des Unterkiefers zu bestimmen wurde analog zur Berechnung des Oberkiefers verfahren. Hierzu wurden ebenfalls 2 Werte für den Unterkiefer (ROI 3 und ROI 4) bestimmt und gemittelt, danach erfolgte eine weitere Mittelung der Werte von rechts und von links.

Die Berechnung für den durchschnittlichen Stoffwechselwert des Unterkiefers:

$$\left(\frac{\text{ROI3 rechts} + \text{ROI4 rechts}}{2} + \frac{\text{ROI3 links} + \text{ROI4 links}}{2} \right) / 2$$

4.4.4 Stoffwechselwert der Frontobasis

Für die Berechnung des Stoffwechselwerts der Frontobasis wurde ein Wert (ROI 5) bestimmt und über die beiden seitlichen Aufnahmen (ROI 5 rechts, ROI 5 links) gemittelt:

$$\left(\frac{\text{ROI5 rechts} + \text{ROI5 links}}{2} \right)$$

4.4.5 Stoffwechselwert des Femurknochens

Analog zur Berechnung der Frontobasis wurde die Berechnung der Dichtewerte des Femurknochens in der antero-posterioren Darstellung durchgeführt:

$$\left(\frac{\text{ROI6 anterior} + \text{ROI6 posterior}}{2} \right)$$

5. Ergebnisse

5.1 Stoffwechseländerungen zwischen den Untersuchungszeiträumen

Um zu betrachten, ob sich der Knochenstoffwechsel während der Einnahme von BP verändert, wurden die Veränderungen der Werte vor (T0) und nach BP Einnahme (T1, T2) untersucht. Diese Untersuchung erfolgte in der Studiengruppe der 45 Patienten, die alle 4 Wochen 4 mg Zoledronat erhielten. Die Werte aller Studienteilnehmer wurden gemittelt.

Es wurden die Werte vor der Einnahme mit denen nach 12 monatiger Gabe verglichen (T0–T1). Ebenso die Werte vor und nach 24 monatiger Einnahme und die Veränderung zwischen der 12 und der 24 monatigen Gabe von BP.

Keine der untersuchten Körperbereiche zeigte zu irgendeinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung des Stoffwechsels (p- Wert jeweils >0,05).

(Tabelle 3)

Tabelle 3: Veränderungen der Stoffwechselaktivität verschiedener Körperregionen vor und nach 12 monatiger Einnahme (T0–T1), vor und nach 24 monatiger Einnahme (T0–T2) und zwischen 12 und 24 monatiger Einnahme (T1–T2) von BP. (SD=Standardabweichung)

Stoffwechsel- aktivität	T0-T1		T0-T2		T1-T2		p Wert
	Durchschnitt	SD	Durchschnitt	SD	Durchschnitt	SD	
Maxilla	-0,4	±10,8	-1,9	±14,5	-1,6	±11,1	>0,05
Mandibula	-0,1	±7,4	-1,8	±10,9	-1,6	±10,3	>0,05
Frontobasis	-0,4	±13,3	-1,5	±14,6	-1,1	±12,5	>0,05
Femur	-0,7	±9,2	-0,5	±8,1	1,9	±8,8	>0,05

5.1.1 Veränderung der Stoffwechselaktivität der Maxilla

Die Stoffwechselaktivität des Oberkiefers (ROI 1 und ROI 2) zeigte vor der Einnahme von BP und nach 12 monatiger Gabe keine signifikante Veränderung (T0-T1: $-0,1 \pm 7,4$, $p > 0,05$). Ebenso zeigte sich keine Änderung der Aktivität nach insgesamt 2 Jahren (T0-T2: $-1,9 \pm 14,5$, $p > 0,05$). Auch der Vergleich nach ein und nach zwei jähriger Gabe zeigte keine signifikanten Änderungen (T1-T2: $-1,6 \pm 11,1$, $p > 0,05$).

5.1.2 Veränderung der Stoffwechselaktivität der Mandibula

Die Stoffwechselaktivität der Mandibula (ROI 3 und 4) zeigte ebenfalls keine Veränderung vor der Gabe von BP und nach 12 monatiger Einnahme (T0-T1: $-0,1 \pm 7,4$, $p > 0,05$). Nach weiterer Applikation von insgesamt 24 Monaten (T2) zeigte sich im Vergleich zum Ausgangswert (T0) keine Veränderung der Aktivität (T0-T2: $-1,8 \pm 10,9$, $p > 0,05$). Ebenso der Vergleich der Aktivitäten zwischen 12 und 24 monatiger Gabe zeigten keine signifikanten Änderungen (T1-T2: $-1,6 \pm 10,3$, $p > 0,05$).

5.1.3 Veränderung Stoffwechselaktivität der Frontobasis und des Femurs

Sowohl die Frontobasis (ROI 5) als auch der Femur (ROI 6) zeigten vor der BP Applikation und nach 12 monatiger Gabe keine signifikanten Änderungen der Stoffwechselaktivität (Frontobasis: T0-T1: $-0,4 \pm 13,3$, $p > 0,05$, Femur: T0-T1: $-0,7 \pm 9,2$, $p > 0,05$) Nach Gabe von BP für weitere 12 Monate (T2) zeigte sich weder im Bereich der Frontobasis noch im Bereich des Femurs eine Veränderung der Aktivität des Stoffwechsels (T0-T2: $-1,5 \pm 14,6$, $p > 0,05$, T0-T2: $-0,5 \pm 8,1$, $p > 0,05$). Zwischen der 12 und der 24 monatigen Gabe von BP zeigten sich ebenfalls keine Aktivitätsänderungen in den Gebieten der Frontobasis (T1-T2: $-1,1 \pm 12,5$, $p > 0,05$) und des Femurs (T1-T2: $1,9 \pm 8,8$, $p > 0,05$).

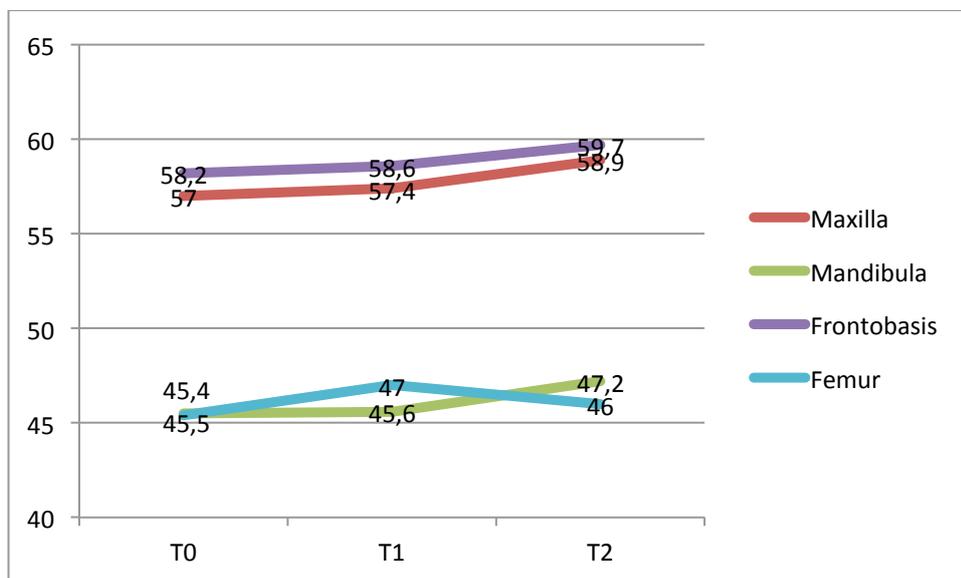


Abbildung 9: Durchschnittliche Änderung der Stoffwechselaktivität der verschiedenen Körperregionen aller untersuchten Patienten vor (T0), 12 (T1) und 24 (T2) Monate nach BP Einnahme. Es zeigen sich während keiner Zeitspanne eine signifikante Veränderung ($p > 0,05$) der Stoffwechselaktivität.

5.2 Vergleich der verschiedenen Körperregionen

Die Ergebnisse aller 45 Studienteilnehmerinnen wurden gemittelt. So erhielt man innerhalb der Bisphosphonatgruppe einen Wert für jeden Untersuchungszeitpunkt. T0 wurde als Ausgangswert vor der BP Einnahme definiert, T1 12 Monate und T2 24 Monate nach der Einnahme. Die Werte der verschiedenen Körperregionen wurden miteinander anhand eines abhängigen Zweistichproben-t-tests (two tailed paired sample t-test, Signifikanzniveau 5%) verglichen (Tabelle 4)

Tabelle 4: Die durchschnittlichen Werte der Stoffwechselaktivität zu unterschiedlichen Zeitpunkten
T0: vor der BP Einnahme, T1: 12 Monate, T2: 24 Monate nach BP Einnahme (SD= Standardabweichung).

Stoffwechsel- aktivität	T0		T1		T2	
	Durchschnitt	SD	Durchschnitt	SD	Durchschnitt	SD
Maxilla	57	±16,2	57,4	±17,0	58,9	±17,5
Mandibula	45,5	±13,2	45,6	±14,5	47,2	±15,6
Frontobasis	58,2	±20,9	58,6	±25,2	59,7	±20,9
Femur	45,4	±15,1	47	±14,5	46	±12,6

5.2.1 Vergleich der Stoffwechselaktivität von Ober und Unterkiefer

Der Vergleich der Stoffwechselaktivität der Maxilla mit der Aktivität der Mandibula wurde zu 3 verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (T0, T1 und T2) durchgeführt. Der Stoffwechsel des Oberkiefers war, im Vergleich zu dem des Unterkiefers, zu jedem Untersuchungszeitpunkt signifikant erhöht (p-Wert jeweils < 0,01). Sowohl vor, als auch nach 12 monatiger und nach 24 monatiger Gabe ergab sich eine signifikante Erhöhung der Stoffwechselaktivität der Maxilla im Vergleich zur Mandibula (Maxilla: T0: $57,0 \pm 16,2$, T1: $57,4 \pm 17,0$, T2: $58,9 \pm 17,5$, Mandibula: T0: $45,5 \pm 13,2$, T1: $45,6 \pm 14,5$, T2: $47,2 \pm 15,6$).

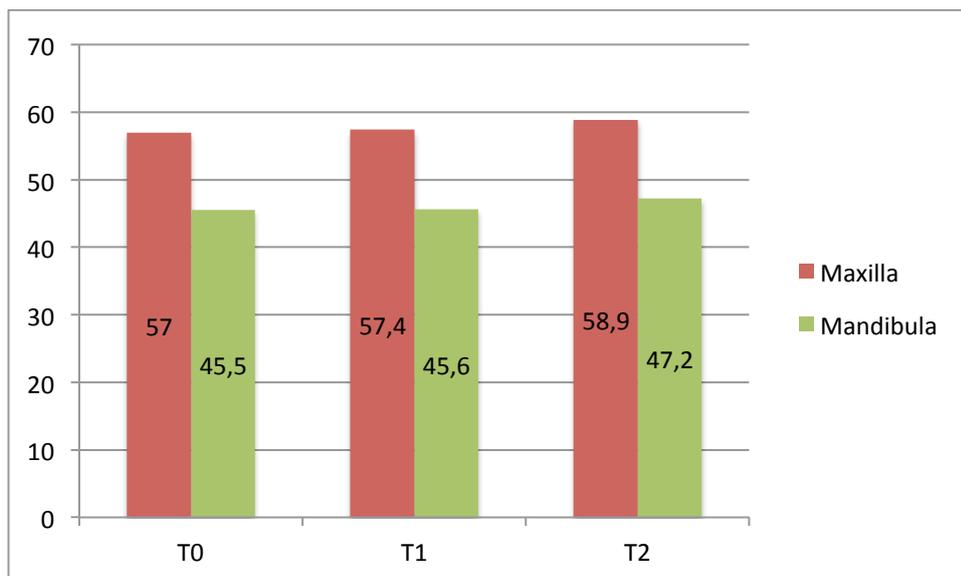


Abbildung 10: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Maxilla und der Mandibula vor (T0), nach 12 monatiger (T1) und nach 24 monatiger Einnahme von BP. Es zeigten sich an T0, T1 und T2 eine signifikant erhöhte Stoffwechselaktivität der Maxilla im Vergleich zur Mandibula (p-Wert jeweils <0.01).

5.2.2 Vergleich der Stoffwechselaktivität des Oberkiefers und der Frontobasis

Die Stoffwechselaktivität des Oberkiefers zeigte sich im Vergleich zur Aktivität der Frontobasis zu keinem Untersuchungszeitpunkt (T0, T1, T2) signifikant ($p > 0,05$) verändert (Maxilla: T0: $57,0 \pm 16,2$, T1: $57,4 \pm 17,0$, T2: $58,9 \pm 17,5$, Frontobasis: T0: $58,2 \pm 20,9$, T1: $58,6 \pm 25,2$, T2: $59,7 \pm 20,9$).

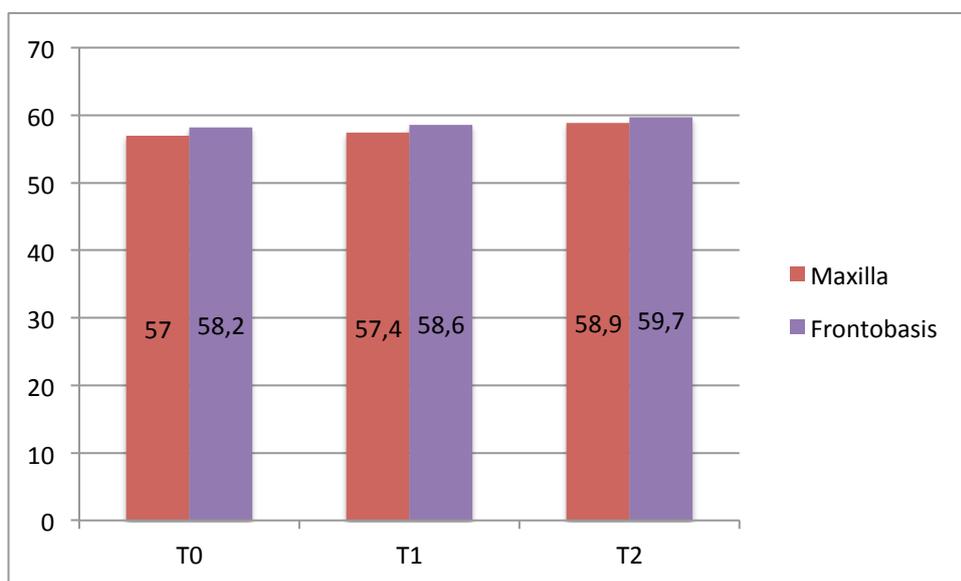


Abbildung 11: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Maxilla und der Frontobasis vor (T0), nach 12 monatiger (T1) und nach 24 monatiger Einnahme von BP. Es zeigten sich an T0, T1 und T2 eine keine signifikant erhöhte Stoffwechselaktivität der Maxilla im Vergleich zur Frontobasis (p -Wert jeweils $> 0,05$).

5.2.3 Vergleich der Stoffwechselaktivität des Oberkiefers und des Femurs

Der Stoffwechsel des Oberkiefers zeigte sich im Vergleich zu dem des Femurs zu jedem Untersuchungspunkt (T0, T1, T2) als jeweils signifikant ($p < 0,01$) erhöht (Maxilla: T0: $57,0 \pm 16,2$, T1: $57,4 \pm 17,0$, T2: $58,9 \pm 17,5$, Femur: T0: $45,4 \pm 15,1$, T1: $47 \pm 14,5$, T2: $46 \pm 12,6$).

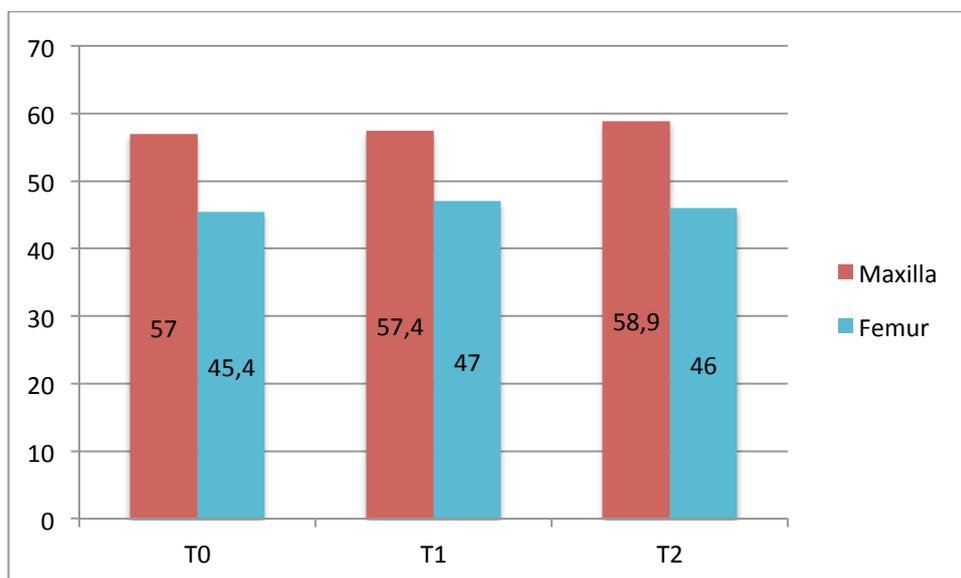


Abbildung 12: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Maxilla und des Femurs vor (T0), nach 12 monatiger (T1) und nach 24 monatiger Einnahme von BP. Es zeigten sich an T0, T1 und T2 eine signifikant erhöhte Stoffwechselaktivität der Maxilla im Vergleich zum Femur (p -Wert jeweils $< 0,01$).

5.2.4 Vergleich der Stoffwechselaktivität des Unterkiefers und der Frontobasis

Der Stoffwechsel der Frontobasis erwies sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt als jeweils signifikant erhöht ($p < 0,01$) im Vergleich zum Stoffwechsel des Unterkiefers (Frontobasis: T0: $58,2 \pm 20,9$, T1: $58,6 \pm 25,2$, T2: $59,7 \pm 20,9$, Mandibula: T0: $45,5 \pm 13,2$, T1: $45,6 \pm 14,5$, T2: $47,2 \pm 15,6$)

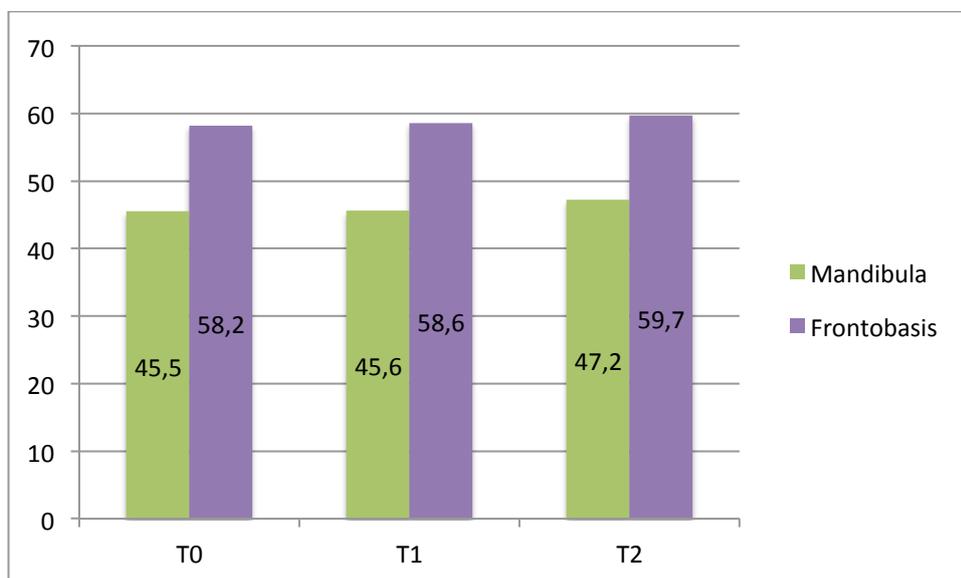


Abbildung 13: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Mandibula und der Frontobasis vor (T0), nach 12 monatiger (T1) und nach 24 monatiger Einnahme von BP. Es zeigten sich an T0, T1 und T2 eine signifikant erhöhte Stoffwechselaktivität der Frontobasis im Vergleich zur Mandibula (p -Wert jeweils $< 0,01$).

5.2.5 Vergleich der Stoffwechselaktivität des Unterkiefers und des Femurs

Keine signifikanten ($p > 0,05$) Unterschiede ergaben sich jeweils zwischen den Werten der Mandibula und des Femurs (Mandibula: T0: $45,5 \pm 13,2$, T1: $45,6 \pm 14,5$, T2: $47,2 \pm 15,6$, Femur: T0: $45,4 \pm 15,1$, T1: $47 \pm 14,5$, T2: $46 \pm 12,6$).

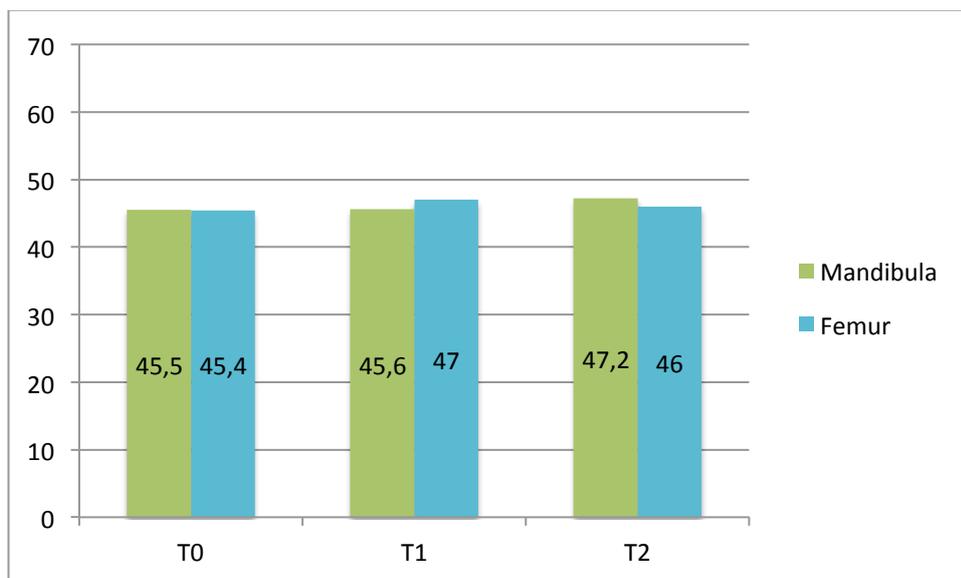


Abbildung 14: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Mandibula und des Femurs vor (T0), nach 12 monatiger (T1) und nach 24 monatiger Einnahme von BP. Es zeigten sich an T0, T1 und T2 eine keine signifikant erhöhte Stoffwechselaktivität der Mandibula im Vergleich zum Femur (p -Wert jeweils $>0,05$).

5.2.6 Vergleich der Stoffwechselaktivität der Frontobasis und der des Femurs

Der Vergleich der Werte der Frontobasis und des Femurs zeigten zu jedem Untersuchungspunkt signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) (Frontobasis: T0: $58,2 \pm 20,9$, T1: $58,6 \pm 25,2$, T2: $59,7 \pm 20,9$, Femur: T0: $45,4 \pm 15,1$, T1: $47 \pm 14,5$, T2: $46 \pm 12,6$). Die Aktivität der Frontobasis erwies sich hierbei als signifikant erhöht.

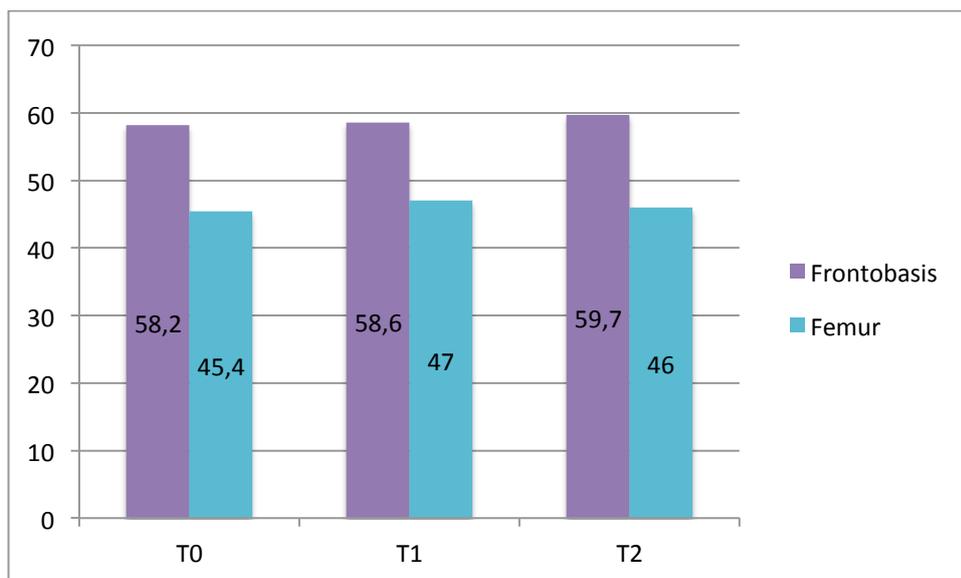


Abbildung 15: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Frontobasis und des Femurs vor (T0), nach 12 monatiger (T1) und nach 24 monatiger Einnahme von BP. Es zeigten sich an T0, T1 und T2 eine signifikant erhöhte Stoffwechselaktivität der Frontobasis im Vergleich zum Femur (p -Wert jeweils $< 0,01$).

5.2.7 Stoffwechselaktivität der verschiedenen Körperregionen der Kontrollgruppe verglichen mit der denen der Studiengruppe

Ein Vergleich der Stoffwechselaktivitäten der Mandibula, der Maxilla, der Frontobasis und des Femurs der Kontrollgruppe (T0) lieferten zu keinen signifikanten ($p > 0,05$) Unterschied zu den Werten der Studiengruppe (T0, T1 oder T2).

6. Diskussion

Über die Entstehung der bisphosphonat assoziierten Osteonekrose existieren verschiedene Theorien. Der genaue Pathomechanismus ist bis heute nicht hinreichend geklärt.

Die am häufigsten zitierte Theorie basiert auf der Annahme, dass der Stoffwechselumsatz des Kieferknochens höher ist als der anderer Skelettabschnitte ([Vignery and Baron 1980](#), [Huja, Fernandez et al. 2006](#)). Ticker und Garetto et al. führten hierzu Versuche mit dem Alveolarknochen von Hunden durch. Sie verglichen den knöchernen Stoffwechselumsatz des Unterkiefers mit dem der Tibia. Deren Ergebnisse zeigten eine zehnfach höhere Stoffwechselrate im Bereich der Mandibula, im Vergleich zur Tibia ([Garetto and Tricker 1998](#), [Tricker ND 2002](#)). Huja et al. führten ebenfalls Studien zur Stoffwechselrate des Kieferknochens an Hunden durch. Sie verglichen den Stoffwechsel der Mandibula mit dem des Femurs und kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Der Stoffwechsel der Mandibula zeigte sich drei bis sechsfach erhöht im Vergleich zum Femur ([Huja, Fernandez et al. 2006](#)).

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien wird vermutet, dass in Knochenregionen, die von erhöhten Umbauraten betroffen sind, auch mehr BP verstoffwechselt werden. Da BP den Knochenstoffwechsel hemmen, erwartet man einerseits durch erhöhte Werte von BP eine lokale Toxizität und andererseits eine verstärkte Hemmung der Knochenregeneration ([Orriss, Key et al. 2009](#)).

Durch die Ergebnisse wird allerdings nicht beantwortet, ob durch einen eventuell erhöhten Stoffwechsel BP sich vermehrt an den Kieferknochen anlagern und ob der Kieferknochen dadurch einer stärkeren Hemmung ausgesetzt ist.

Neuere Tierstudien über die Aufnahme von BP zeigen keine vermehrte BP Aufnahme in den Kieferknochen im Vergleich zu den langen Röhrenknochen ([Bauss, Pfister et al. 2008](#)) .

Bauss et al. führten dazu eine in vivo Studie an Ratten durch, in der sie den Tieren Ibandronat verabreichten und die Aufnahme des BP in den verschiedenen Regionen (Wirbelsäule, Femur, Mandibula) untersuchten. Deren Ergebnisse ergaben keine vermehrte Aufnahme von Ibandronat in den Unterkiefer ([Bauss, Pfister et al. 2008](#)).

Fraglich ist, ob sich der Stoffwechsel des Menschen ähnlich verhält und ob diese Ergebnisse übertragbar sind. Es ist nicht geklärt, wie sich der Stoffwechsel des menschlichen Kieferknochens verhält und ob er sich durch die Gabe von BP verändert.

6.1 Interpretation der Ergebnisse

Es war Ziel der vorliegenden Studie herauszufinden, ob in Ober- und Unterkiefer ein erhöhter Knochenstoffwechsel im Vergleich zu anderen Skelettabschnitten stattfindet und ob der Stoffwechsel durch die Gabe von BP tatsächlich unterdrückt wird.

Die Messung der Stoffwechselaktivität fand mit Hilfe von Knochenszintigraphien statt. In jeder Körperregion eines definierten Bereich (ROI 1-6) wurde die Stoffwechselaktivität verglichen. Um herauszufinden, ob durch die Gabe von BP die Stoffwechselaktivität verändert wird, wurde die Aktivität zu drei verschiedenen Zeitpunkten (T0, T1, T2) untersucht. T0 war vor Bisphosphonateinnahme, T1 nach 12 und T2 nach 24 Monaten Therapie mit Bisphosphonaten.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten (T0, T1, T2) die Stoffwechselaktivität des Unterkieferknochens im Vergleich zu der des Oberschenkelknochens nicht signifikant verändert ist. Im Vergleich zur Frontobasis zeigt sich die Aktivität der Mandibula als signifikant verringert. Ebenso verhält es sich mit der Aktivität des Unterkiefers verglichen mit der Aktivität des Oberkiefers, die Aktivität des Unterkiefers ist vermindert. Äquivalent ist die Stoffwechselaktivität des Femurs zur Aktivität der Frontobasis und der des Oberkiefers vermindert.

Nachdem etwa zweidrittel der BRONJ Fälle im Bereich der Mandibula ([Abu-Id, Warnke et al. 2008](#), [Otto, Schreyer et al. 2012](#)) auftreten und die Mandibula in dieser Studie eine erniedrigte Stoffwechselaktivität im Vergleich zur Maxilla aufweist, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Knochenstoffwechsel an sich eine ursächliche Schlüsselrolle für die Pathogenese der BRONJ spielt.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass während der 3 Untersuchungszeitpunkte unter BP Therapie keine signifikante Änderung des Knochenstoffwechsels in allen untersuchten Knochenregionen stattfand. Sowohl der Unterkiefer als auch der Oberkiefer veränderten ihre Stoffwechselaktivität während der BP Einnahme nicht. Ebenso verhält es sich mit den Stoffwechselaktivitäten des Oberschenkelknochens und der Frontobasis. Auch deren Knochenstoffwechsel wurde durch die BP Einnahme nicht verändert.

Diese Studie liefert keine Anhaltspunkte, dass die spezifische Übersuppression des Stoffwechsels der Kieferknochen durch BP für die Entstehung der BRONJ ursächlich ist.

6.2 Studienlimitationen

Allerdings hatte die vorliegende Studie einige Limitierungen, auf die hingewiesen werden sollte. Eine davon zeigte sich in der angewandten semiquantitativen Technik der szintigraphischen Untersuchung, bei der es nicht möglich ist definitive Aussagen über die gemessenen Stoffwechselwerte der untersuchten knöchernen Regionen zu treffen. Dies beruht auf dem Einfluss von Unterschiede in Knochendichten, Unterschiede zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen und Unterschiede durch Dämpfungen auf Grund der individuellen Weichgewebesituationen ([Tow, Garcia et al. 1978](#), [Ackerman and Shirazi 1997](#), [Boyle, Simonet et al. 2003](#)). Um Verfälschungen durch umliegende Strukturen zu vermeiden und um zu gewährleisten, dass die verwendeten ROIs innerhalb der verschiedenen Patienten stets gleich angeordnet bleiben, wurden absolute und im Vorfeld festgelegte ROIs verwendet.

In der hier vorliegenden Studie wurden nur Patienten untersucht, die nicht an einer BRONJ erkrankt sind. Somit werden Rückschlüsse auf ein Krankheitsbild gezogen, ohne dass die untersuchten Patienten an diesem Krankheitsbild leiden. Eine Knochennekrose (z.B. BRONJ) weist keine Stoffwechselaktivität mehr auf, so dass Ergebnisse der Knochenszintigraphie in diesem Gebiet zu stark beeinflusst wären. In vielen Studien zu der BRONJ, wurden Knochenszintigraphien dazu verwendet um BRONJ Erkrankungen zu erkennen, zu klassifizieren und Prognosen über den Krankheitsverlauf zu geben ([Van den Wyngaert, Huizing et al. 2011](#), [Hakim 2012](#), [Joshi, Kushner et al. 2013](#), [Ohbayashi, Miyake et al. 2013](#)).

Ziel dieser Studie war nicht, den Nutzen oder die Vor- und Nachteile der Knochenszintigraphie in Bezug auf die Diagnostik des Auftretens der BRONJ darzustellen. Vielmehr diente die Studie dazu, die bekannteste und am meisten

zitierte Erklärung ([Allen and Burr 2009](#), [Orriss, Key et al. 2009](#), [Huja, Mason et al. 2011](#)) der Übersuppression des Knochens durch BP als ursächlich für die Entstehung der BRONJ zu unterstützen oder zu widerlegen. Es wurden Knochenszintigraphien verwendet, um den Knochenstoffwechsel zu beurteilen und quantitative Veränderungen während der BP Einnahme zu erfassen ([Morris, Poznak et al. 2010](#), [Van den Wyngaert, Huizing et al. 2011](#)).

Eine weitere Einschränkung der Studie war, dass die Untersuchung der Kontrollgruppe nur zu einem Untersuchungszeitpunkt stattfand, daher nur eine Szintigraphie pro Patient in dieser Gruppe vorlag und somit keine Aussage über den Verlauf möglicher Stoffwechseländerungen in dieser Gruppe möglich war. Eine solche Erweiterung der Daten innerhalb der Kontrollgruppe ist bei diesem Studiendesign nicht möglich zu erhalten, da keine follow-up Kontrollen mit einer Strahlenbelastung ohne Zeichen von Metastasenbildung durchgeführt werden würde. Dennoch gehen wir von der Richtigkeit unserer Thesen zu den Veränderungen der Knochenstoffwechselaktivität über die Zeit und den Unterschieden innerhalb der verschiedenen Regionen aus, weil jeder Patient der Studiengruppe als seine eigene Kontrolle diente.

Ein anderer Kritikpunkt ist die Inhomogenität der untersuchten Gruppen. Sowohl die Kontroll- wie auch in der Studiengruppe bestand aus Mammakarzinompatienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung. Alle Patientinnen erhielten zusätzliche Therapien, welche sich auf das Ergebnis der Untersuchung niederschlagen könnten. Vor allem in der Studiengruppe, in der sich die Patienten mit bestehenden ossären Metastasen befanden, erhielten einige Patienten zusätzliche Medikation, welche den Knochenstoffwechsel weiter beeinträchtigen könnte. Nachdem als Ergebnis der Studie der Stoffwechsel zu keiner Zeit innerhalb der 24 monatigen Untersuchung verändert erscheint, ist dies als unwahrscheinlich anzusehen.

Eine weitere Einschränkung ist, dass nur weibliche Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom in die Studie miteingeschlossen wurden um bestmögliche Kongruenz zu erreichen.

6.3 Interpretation der Ergebnisse im Kontext der vorhandenen Literatur über die Stoffwechselaktivität des Unterkiefers

6.3.1 Durchgeführte Studien zur Stoffwechselaktivität mittels nuklearmedizinischer Bildgebung

Einige Studien untersuchten bereits die Möglichkeit von Knochenszintigraphien mit ^{99m}Tc-methylierten BP zur Darstellung der Pathogenese der BRONJ ([Van den Wyngaert, Huizing et al. 2010](#), [Morris, Hudis et al. 2011](#)). Allerdings existiert keine Studie, welche die Veränderungen des Knochenstoffwechsels vor und während der Einnahme von BP über einen längeren Zeitraum erfasst.

Van den Wyngaert et al. verglichen mit ^{99m}Technetium durchgeführte Knochenszintigraphien von Patienten mit intravenöser Zoledronat Therapie bei Knochenmetastasen (n=40) mit Patienten mit malignen Erkrankungen ohne BP Therapie (n=40) und einer Kontrollgruppe ohne maligne Erkrankung und ohne BP Therapie (n=40) ([Van den Wyngaert, Huizing et al. 2010](#)). Sie definierten ebenfalls Regions of interest und verglichen die Stoffwechselaktivität des Unterkiefers mit der des Oberschenkels der verschiedenen Gruppen. Keiner der Patienten litt an einer BRONJ. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass der Stoffwechsel des Unterkieferknochens im Vergleich zum Stoffwechsel des Femurs durch BP stärker gehemmt wird. Es konnte keine vermehrte Hemmung des Stoffwechsels bei Patienten mit vermehrter Gabe von BP festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterstützten deren Hypothese, dass die Stoffwechselunterdrückung ein entscheidender Faktor in der Entstehung der BRONJ sei ([Van den Wyngaert, Huizing et al. 2010](#)). Jedoch erklären die Ergebnisse nicht, warum eine BRONJ erst nach vermehrter BP Gabe entsteht, da eine dosisabhängige Beziehung zwischen BP

und Stoffwechselhemmung des Knochens in der Untersuchung nicht vorlag. Zusätzlich wurde diese Studie als Querschnittsstudie und nicht als Longitudinalstudie (über die Zeit) angelegt. Querschnittsstudien erfassen nur den Moment der Untersuchung, es ist nicht möglich die individuelle Veränderung des Stoffwechsels jeder Person einzeln vor und während der BP Therapie zu erfassen. Auch in der hier vorliegenden Studie konnte keine vermehrte Hemmung durch häufigere Gabe von BP festgestellt werden.

Morris et al. untersuchten den Knochenstoffwechsel von 8 an Mammakarzinomen erkrankten Patienten. Alle Patienten hatten im Durchschnitt 3 ossäre Metastasen und erhielten alle intravenös Zoledronat im Durchschnitt für 13 Monate. Untersucht wurde der Knochenstoffwechsel vor und 72 Stunden nach BP Gabe ([Morris, Hudis et al. 2011](#)). Ebenfalls litt keiner der Patienten an einer BRONJ. Ihre Ergebnisse widersprechen denen von Wyngaert et al. Die Ergebnisse von Morris et al. zeigten bei 4 der 8 Patienten eine erhöhte Stoffwechselaktivität, mit vermehrter Aufnahme von ^{99m}Tc-mdp in den Bereich der Mandibula, bei den restlichen 4 Patienten zeigte sich eine erniedrigte Aufnahme. Zusätzlich zeigte die Untersuchung des Knochenstoffwechsels eine gleichmäßige Hemmung des Unterkiefers und des Oberschenkelknochens. Daraus schlossen sie, dass die akute BP Aufnahme nicht unbedingt den Kieferknochen bevorzugt betrifft ([Morris, Hudis et al. 2011](#)). Die Ergebnisse von Morris et al. Decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Morris et al. und van den Wyngaert et al. verwendeten eine bereits beschriebene Technik, um den Knochenstoffwechsel darzustellen, indem sie Quotienten also Verhältniswerte von Patienten mit BP Einnahme und Patienten ohne BP Einnahme benutzten und diese ROIs miteinander verglichen ([D'Addabbo, Rubini et al. 1992](#),

[Kigami, Yamamoto et al. 1996](#)). In der vorliegenden Studie jedoch wurden Veränderungen des Knochenstoffwechsels über einen langen Zeitraum untersucht. Es wurde der Ansatz der Darstellung der knöchernen Veränderungen durch ROIs benutzt. Im Gegensatz zu den anderen Studien wurden nicht nur Verhältniswerte untersucht. Durch Quotientenbildung zu einem bestimmten Zeitpunkt kann zwar eine Aussage über die Aktivität der einzelnen Regionen an sich getätigt werden und miteinander verglichen werden, eine Aussage über die Veränderung des Stoffwechsels während der BP Einnahme, also zu verschiedenen Zeitpunkten, kann mit diesem Ansatz nicht getroffen werden.

In dieser Studie wurden die verschiedenen Regionen zu definierten Untersuchungszeitpunkten untersucht und dadurch konnte der Stoffwechsel von Patienten mit und Patienten ohne BP Einnahme als Verhältniswerte miteinander verglichen werden. Zusätzlich wurde die Stoffwechseländerungen der ROIs der verschiedenen Körperregionen im Verlauf der BP Einnahme über 2 Jahre untersucht (T0: vor BP Therapie, T1: nach 12 Monaten, T2: nach 24 Monaten). Dadurch gelang der individuelle Verlauf des Stoffwechsels der einzelnen Körperregionen miteinander.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die Erkenntnisse von Morris et al., allerdings zeigte sich zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine signifikant erhöhte Aufnahme des Tracers in der Mandibula, obwohl die Maxilla einen signifikant erhöhten Stoffwechsel im Vergleich zeigt. Eine Erklärung wäre die erhöhte Blutversorgung des Oberkiefers im Vergleich zum Unterkiefer. Die erhöhte Stoffwechselaktivität der Frontobasis und die verminderte Aktivität des Femurs im Vergleich zum Oberkiefer, wäre durch die erhöhte Durchblutung des Schädels erklärbar.

Die Messung des Knochenstoffwechsels mit Hilfe eines Szintigramms ist einfach durchzuführen, da nach Tracergabe keine sofortige Analyse der Szintigraphie nötig ist. Darüber hinaus erlaubt die Szintigraphie die Quantifizierung des Knochenstoffwechsels verschiedener Regionen. Zusätzlich ist es möglich verschiedene Skelettabschnitte miteinander zu vergleichen ([Bares R. 2013](#)).

Im Gegensatz zu anderen Studien bietet die Methode der Szintigraphie keine absolute Messung der Aufnahme des Tracers ins Knochengewebe, oder der Plasmaclearance des Tracers ([Moore, Blake et al. 2008](#), [Van den Wyngaert, Huizing et al. 2010](#)).

6.3.2 Durchgeführte Studien zur Stoffwechselaktivität mittels CTX

Andere Studienansätze zur Untersuchung der Knochenstoffwechselaktivität sind selten. Es existieren einige Versuche einen Marker zur Erfassung der Aktivitätsänderung durch BP Einnahme zu bestimmen ([Marx, Cillo et al. 2007](#), [Moore, Blake et al. 2008](#), [Flichy-Fernandez, Alegre-Domingo et al. 2012](#)).

Hierzu führten Marx et al. 2007 eine Untersuchung des Knochenstoffwechsels zur Vorhersehbarkeit des Auftretens der BRONJ durch. Sie konnten eine Korrelation zwischen erniedrigten Werten von CTX (Carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I Kollagen) und einem damit verbundenen erhöhten Risiko eine BRONJ zu entwickeln zeigen ([Marx, Cillo et al. 2007](#)). Des Weiteren zeigten sie, dass erhöhte Dosen von BP zu erniedrigten Werten von CTX führen. CTX wird während des Abbaus von Typ-I- Kollagen in den Kreislauf freigesetzt und dient als Marker der Knochenresorption ([Reichel, Roth et al. 2004](#)).

Ergebnisse der Studien bezüglich der Messung von CTX als Indikator für Stoffwechselveränderungen durch BP zeigten sich als kontrovers.

Eine Studie von Flichy-Fernandez et al. Zeigte, bei ähnlichem Studiendesign, keine Korrelation zwischen erniedrigten CTX Werten und erhöhtem Risiko für das Entstehen einer BRONJ ([Flichy-Fernandez, Alegre-Domingo et al. 2012](#)). Ebenso konnte keine dosisabhängige CTX Veränderung festgestellt werden.

Aus diesem Grund existiert ein anhaltender Bedarf, zusätzliche Techniken zu suchen und anzuwenden, um verlässliche Ergebnisse über Veränderung des Knochenstoffwechsels nach BP Einnahme zu erhalten.

6.4 Interpretation der verschiedenen Pathogenesetheorien im Kontext zu den vorliegenden Ergebnissen

Neben der Theorie der Stoffwechselsuppression durch BP werden viele weitere Theorien und Untersuchungen zur Pathogenese der BRONJ diskutiert ([Vignery and Baron 1980](#), [Sonis, Elting et al. 2004](#), [Hansen, Kunkel et al. 2006](#), [Reid, Bolland et al. 2007](#), [Scavelli, Di Pietro et al. 2007](#), [Cetinkaya, Keles et al. 2008](#), [Landesberg, Cozin et al. 2008](#), [Russell, Watts et al. 2008](#), [Sedghizadeh, Kumar et al. 2008](#), [Otto, Pautke et al. 2010](#), [Yoshimura, Miyamoto et al. 2012](#)) .

Eine Theorie vermutet eine lokale Toxizität durch orale oder parenterale Einnahme von BP auf die Mukosa der Mundschleimhaut primär als Ursache für die bisphosphonat-induzierte Osteonekrose. Man vermutet hierbei eine toxische Wirkung auf die Mundschleimhaut und eine sekundäre Nekrose des Knochens ([Reid, Bolland et al. 2007](#), [Landesberg, Cozin et al. 2008](#))

Landesberg et al. vermuten eine knochenunabhängige, direkte Schädigung der oralen Mukosa durch BP. In einer in vitro durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass Pamidronat, ein stickstoffhaltiges BP, zu einer verminderten Wundheilung nach Verletzung des Zellrasens führt ([Landesberg, Cozin et al. 2008](#)). Dies würde erklären, warum die Entstehung einer BRONJ vor allem nach zahnärztlichen Eingriffen mit Verletzung von Schleimhaut auftritt. Allerdings wird dadurch nicht geklärt, warum die Mukosa nur in Bereichen beschädigt erscheint, in denen Knochen darunter liegt. Im Bereich des Mundes entstehen ständig Mikroläsionen der Schleimhaut während des Kauaktes, jedoch weisen diese Patienten keine vermehrten Ulzerationen auf. Warum speziell die befestigte Gingiva des Mundes irreversibel betroffen ist und die restliche Mundschleimhaut nie betroffen ist, wird durch diese Theorie nicht hinreichend geklärt.

Reid et al. erklären sich die toxische Schädigung der oralen Mukosa nicht durch die Übersuppression sondern durch eine vermehrte BP Einlagerung in den Knochen mit dadurch entstehender toxischer Schädigung der Schleimhaut und sekundärer Entstehung der Nekrose ([Reid, Bolland et al. 2007](#)). Dadurch wäre erklärt, warum die Mukosaschädigung nur dort auftritt, wo Knochen in engem Kontakt zu Schleimhaut liegt. Ebenfalls wäre erklärt, warum nicht BP haltige Medikamente, die den Knochen turnover verringern, nicht zu einer Nekrose führen. Allerdings erklärt diese Theorie nicht, warum nur der Kieferknochen befallen ist und warum eine BRONJ vermehrt nach zahnärztlichen Eingriffen entsteht.

Auch in der Diskussion steht ein möglicher negativer Effekt der BP auf die Gefäßbildung. Eine dadurch entstehende Unterversorgung des Gewebes könnte eine mögliche Ursache sein ([Scavelli, Di Pietro et al. 2007](#)). Verschiedene Studien weisen auf einen antiangiogenetischen Effekt der BP hin ([Deckers, Van Beek et al. 2002](#), [Scavelli, Di Pietro et al. 2007](#), [Cetinkaya, Keles et al. 2008](#)).

Cetinkaya et al untersuchten die Auswirkung vom BP auf die Angiogenese anhand eines Tiermodells mit Ratten ([Cetinkaya, Keles et al. 2008](#)). Bei den Tieren wurde zuvor eine Parodontitis induziert. Die Anzahl von Blutgefäßen wurde vor und nach 8 wöchiger Gabe von Risedronat gemessen. Es zeigte sich eine Abnahme der Anzahl von Gefäßen.

Deckers et al. führten eine Studie über die Angiogenese von heranwachsenden Mäusen, welche mit Clodronat behandelt wurden, durch. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich keinerlei Wirkung der BP auf die Angiogenese ([Deckers, Van Beek et al. 2002](#)).

Scavelli et al. konnten sowohl in vivo als auch in vitro einen antiangiogenetischen Effekt der BP, hier Zoledronat, bei Patienten mit multiplen Myelom zeigen. Sie vermuten einen Teil der erwünschten therapeutischen Wirksamkeit der BP in diesem Effekt. Eine Tumorneubildung, welche mit vermehrter Angiogenese einher geht, würde durch einen negativen Effekt auf die Gefäßneubildung verhindert oder zumindest vermindert werden ([Scavelli, Di Pietro et al. 2007](#)).

Die meisten der durchgeführten Studien zu dieser Thematik belegen eine negative Wirkung auf die Angiogenese ([Scavelli, Di Pietro et al. 2007](#), [Cetinkaya, Keles et al. 2008](#)) Allerdings kann keine dieser Studien erklären, warum eine dadurch resultierende knöchernen Nekrose ausschließlich den Kieferknochen betrifft. Lediglich Cetinkaya et al. zeigten eine lokale antiangiogenetische Wirkung im Bereich der Kieferknochen. Es wird allerdings nicht bewiesen, warum diese nur in diesem Bereich auftritt ([Cetinkaya, Keles et al. 2008](#)). Andere Studien vermuten eine ubiquitäre Wirkung der BP auf die Bildung der Gefäße und sehen darin einen der therapeutischen Effekte der BP ([Scavelli, Di Pietro et al. 2007](#)).

Ebenfalls diskutiert wird, ob BP die Immunantwort auf die normal in der Mundhöhle lebenden Keime reduziert und die Nekrose des Knochens eine Antwort auf die Infektion ist ([Hansen, Kunkel et al. 2006](#), [Sedghizadeh, Kumar et al. 2008](#), [Roelofs, Jauhainen et al. 2009](#)).

Sedghizadeh et al. untersuchten Knochenproben von Patienten mit BRONJ und konnten dort einen Befall des Knochens mit spezifischen Bakterien nachweisen ([Sedghizadeh, Kumar et al. 2008](#)). Die Autoren wiesen dem Vorliegen eines Biofilms eine entscheidende Rolle in der Entstehung der BRONJ zu. Interessanterweise

stimmen die nachgewiesenen Bakterien zu einem großen Teil mit den Bakterien, die ursächlich für die Entstehung einer Parodontitis gelten überein ([Thurnheer, Belibasakis et al. 2014](#)).

Gesichert ist dieser Pathomechanismus der Gewebedestruktion durch die Bildung eines Mikrofilms bei der Entstehung der Endokarditis ([Brogden, Guthmiller et al. 2005](#)). Ursächlich für die Destruktion der Herzklappe sind auch hier Bakterien, die an der Entstehung einer Parodontitis beteiligt sind ([Douglas, Heath et al. 1993](#), [Martin, Longman et al. 2007](#)).

Hansen et al. ([Hansen, Kunkel et al. 2006](#)) verglichen die infizierte Osteoradionekrose, eine durch Bestrahlung im Bereich der Kiefer hervorgerufene Erkrankung, mit der BRONJ. Alle untersuchten Fälle wiesen eine Besiedelung des osteolytisch veränderten Knochens mit Aktinomyceten, einem anaeroben Bakterium, auf. Dadurch gehen die Autoren von einem eventuellen kausalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Osteolyse und einem spezifischen Bakterienbefall aus. Diese Theorie liefert eine mögliche Erklärung, warum die BRONJ ausschließlich den Kieferknochen betrifft, da nur im Bereich des Mundes eine direkte Nähe von Bakterien und knöcherner Struktur besteht. Da viele der identifizierten Keime in der Mundhöhle anzutreffen sind, könnte diese Theorie auch erklären, warum gerade nach zahnärztlichen Eingriffen vermehrt eine BRONJ entsteht. Die Möglichkeit der bakteriellen Besiedelung wird bei freiliegendem Knochen durch Maßnahmen wie einer Zahnextraktion besonders begünstigt. Interessanterweise werden auch bei einer Osteoradionekrose diese Keime nachgewiesen, so dass die Rolle der BP nicht abschließend geklärt werden kann.

Roelofs et al. vermuten einen kausalen Zusammenhang zwischen stickstoffhaltigen BP, in diesem Fall Zoledronat, und einer dadurch veränderten Immunreaktion auf

bakteriellen Befall ([Roelofs, Jauhiainen et al. 2009](#)). Deren Ergebnisse gehen von einer durch Monozyten getriggerten Aktivierung von γ - δ -T-Zellen aus. Durch Akkumulierung von Dimethylallyldiphosphat (DMAPP) und Isopentenylidiphosphat (IPP) in Monozyten werden γ - δ -T-Zellen aktiviert ([Thompson, Roelofs et al. 2010](#)). Diese können die Ausbreitung eines Tumors oder einer Infektion verhindern, indem sie eine Lysierung der betroffenen Zellen induzieren ([Sato, Kimura et al. 2005](#)).

Diese Theorie legt eine veränderte Immunantwort durch BP nahe. Ob die Aktivierung von γ - δ -T-Zellen ursächlich an der Entstehung der BRONJ beteiligt ist, wird jedoch nicht beantwortet.

Eine weitere Annahme ist, dass Infektionen zu einer erhöhten lokalen Konzentration der BP führen ([Sato, Grasser et al. 1991](#), [Nancollas, Tang et al. 2006](#), [Otto, Hafner et al. 2010](#)). Die Konzentrationserhöhung der BP könnte durch direkte toxische Effekte auf Zellen des Kieferknochens zur Osteonekrose des Kiefers führen ([Agis, Blei et al. 2010](#), [Otto, Pautke et al. 2010](#), [Walter, Klein et al. 2010](#)).

In infiziertem Gewebe sinkt der pH Wert, da durch die Ödembildung und verminderte Sauerstoffpermeabilität das Gewebe minderperfundiert wird. Es entsteht eine Hypoxie mit einem anaeroben Stoffwechsel, anaerober Glykolyse. Durch die entstehende Laktatbildung wird das Gewebe angesäuert ([Hays and Mandell 1974](#), [Wiese 1994](#), [Yoshimura, Miyamoto et al. 2012](#)). In saurem Milieu ändert sich die Affinität der BP zum Knochen ([Russell, Watts et al. 2008](#)).

Sato et al. konnten anhand eines Tiermodells mit Ratten zeigen dass Aminobisphosphonate sehr spezifisch auf pH Wert Veränderungen reagieren. Bei pH-Erniedrigungen dissoziieren Hydroxylapatit und Bisphosphonat ([Sato, Grasser et al. 1991](#)).

Nancollas et al. konnte zeigen, dass vor allem stickstoffhaltige BP diese Eigenschaft der pH abhängigen Dissoziation zeigen. Es kommt dadurch zu einem lokal erhöhten Wert freier BP ([Nancollas, Tang et al. 2006](#)).

Um die pH abhängige Wirkung zu untersuchen, führten Otto et al. eine in vitro Studie mit Zoledronat und Ibandronat behandelten mesenchymalen Stammzellen durch. Diese Zellen wurden verschiedenen pH Werten ausgesetzt. Gemessen wurde die Anzahl und Vermehrungsfähigkeit der Zellen. Es zeigte sich eine deutlich veränderte Anzahl und Regenerationsfähigkeit der Zellen abhängig von dem verwendeten Milieu und der Dosis der BP. Unter sauren pH Werten waren die Anzahl und die Mitosefähigkeit der Zellen deutlich vermindert. Dieser Effekt wurde durch Dosissteigerung der BP noch verstärkt. ([Otto, Pautke et al. 2010](#)).

Otto et al. sehen darin den Grund für die Entstehung der BRONJ im Bereich des Mundes und der häufigen Erstmanifestation nach dentalen Eingriffen ([Abu-Id, Warnke et al. 2008](#), [Otto, Hafner et al. 2010](#)). Der Grund für deren Annahme liegt in der einzigen Besonderheit des Kieferknochens im Vergleich zu anderen Knochen des Skeletts. Diese Besonderheit besteht in der direkten Nähe zu diversen Epithelien, wie dem Parodont, den Zähnen selbst, dem Speichel und den darin enthaltenen Bakterien. Im Rahmen einer Parodontitis beherrschen bestimmte Bakterien den Zahnhalteapparat ([Thurnheer, Belibasakis et al. 2014](#)). Einige dieser Bakterien werden auch häufig im Rahmen einer BRONJ nachgewiesen ([Pushalkar, Li et al. 2014](#)). Durch den pH Abfall und damit verbundene Dissoziation der BP entsteht eine hohe lokale Konzentration an freier BP. Diese hohe Konzentration freier BP hat einen toxischen Effekt für verschiedene Zellen ([Agis, Blei et al. 2010](#), [Walter, Klein et al. 2010](#)). Durch den toxischen Effekt auf den Kieferknochen, speziell auf die

knochenbildende Zellen, hätte das eine Apoptose der Osteoblasten zur Folge und führt somit zur Entstehung der BRONJ ([Otto, Pautke et al. 2010](#)).

Diese Theorie könnte erklären, warum alleinig der Kieferknochen Ziel der Nekrose ist und warum bei zahnärztlichen Eingriffen präventive Maßnahmen eine deutliche Reduktion des Auftretens der BRONJ erzielen ([Otto, Hafner et al. 2010](#), [Otto, Pautke et al. 2010](#), [Otto, Troltsch et al. 2015](#)).

Dass vor allem der Unterkiefer von der Nekrose betroffen ist, könnte an der vermehrten Durchblutung des Oberkiefers im Vergleich zum Unterkiefer liegen. Dadurch werden Metabolite schneller abtransportiert und der pH-Wert steigt schneller wieder an. Somit liegt das BP im Bereich des Oberkiefers kürzer in dissoziierter Form vor und kann somit eine kürzere Zeit direkt toxisch auf die Osteoblasten wirken. Die in dieser Studie gezeigte höhere Stoffwechselaktivität im Oberkiefer unterstützt die Schlussfolgerungen von Otto et al..

Nachdem das Risiko, nach intravenöser Gabe von BP an BRONJ zu erkranken, hoch ist, sollten zukünftige Studien stattfinden.

7. Zusammenfassung

Bisphosphonate (BP) werden zur Behandlung von Knochenerkrankungen eingesetzt. Vor allem nach zahnärztlichen Eingriffen kommt es gehäuft zu einer Komplikation, der Osteonekrose des Kiefers (BRONJ) ([Abu-Id, Warnke et al. 2008](#), [Lo, O’Ryan et al. 2010](#)). Die Pathogenese ist nicht gänzlich verstanden.

Ziel dieser Studie war, zu untersuchen ob die am häufigsten zitierte Theorie unterstützt oder widerlegt werden kann. Diese vermutet, dass der Kieferknochen eine erhöhte Stoffwechselrate im Vergleich zum restlichen Skelett aufweist und durch BP vermehrt unterdrückt wird ([Garetto and Tricker 1998](#), [Huja, Fernandez et al. 2006](#)).

Es wurden retrospektiv Knochenszintigramme von 90 an Brustkrebs erkrankten Patientinnen untersucht. 45 Patienten der Studiengruppe, welche auf Grund von Knochenmetastasen mit Zoledronat behandelt wurden, erhielten vor, nach 12 und nach 24 Monaten eine Knochenszintigraphie. Die 45 Patienten der Kontrollgruppe ohne Knochenmetastasen erhielten keine Bisphosphonate und es wurde mindestens ein Szintigramm durchgeführt. 6 Regionen innerhalb jedes Szintigramms wurden vermessen. Im Bereich des Ober- und Unterkiefers jeweils zwei, im Bereich des Femurs und der Schädelbasis je eine. Diese Regionen wurden quantitativ miteinander verglichen und Veränderungen des Stoffwechsels über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht.

Dabei zeigte sich der Stoffwechsel des Unterkiefers im Vergleich zu dem des Oberkiefers zu jedem Untersuchungszeitpunkt als signifikant erniedrigt ($p < 0,01$). Der Stoffwechsel des Femurs zeigte sich ebenfalls als signifikant erniedrigt ($p < 0,01$) zu dem der Frontobasis. Zwischen den Stoffwechselaktivitäten des Unterkiefers und des Femurs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$), ebenso zwischen der

Frontobasis und des Oberkiefers. Es zeigte sich keine Veränderung des Stoffwechsels ($p > 0,05$) während des Untersuchungszeitraumes von 24 Monaten in den untersuchten Regionen.

Es existieren bereits Studien, welche mit Hilfe von Knochenszintigrammen die Wirkung der Bisphosphonate auf den Knochenstoffwechsel untersuchten. Deren Ergebnisse erwiesen sich aber als inkonsistent ([Van den Wyngaert, Huizing et al. 2010](#), [Morris, Hudis et al. 2011](#)). Es existiert bislang keine Studie, die Auswirkungen der BP Einnahme über einen gewissen Zeitraum untersucht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Knochenstoffwechselaktivität des Unterkiefers vergleichbar zur Aktivität anderer Skelettabschnitte (hier des Femurs) ist und signifikant erniedrigt im Vergleich zur Knochenstoffwechselaktivität des Oberkiefers. In 2/3 aller beobachteten Fälle ist der Unterkiefer von der BRONJ betroffen, daher erscheint es unwahrscheinlich, dass Unterschiede der Knochenstoffwechselaktivität der einzig auslösende Faktor in der Pathogenese der BRONJ ist. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der Knochenstoffwechsel der Kieferknochen, im Vergleich zu anderen Skelettabschnitten durch die Gabe von BP nicht vermehrt unterdrückt wurde. Das betrifft sowohl den Ober- als auch den Unterkiefer. Deshalb erscheint eine Übersuppression im Bereich der Kiefer im Vergleich zum Rest des Körpers nicht entscheidend für das Entstehen der BRONJ. Es sind weitere Studien nötig um die komplexe Pathogenese der BRONJ endgültig zu klären.

8. Literaturverzeichnis

- Abu-Id, M. H., P. H. Warnke, J. Gottschalk, I. Springer, J. Wiltfang, Y. Acil, P. A. Russo and T. Kreusch (2008). "Bis-phosphy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw." *J Craniomaxillofac Surg* **36**(2): 95-103.
- Ackerman, L. and P. Shirazi (1997). "Abnormal skull uptake on bone scan." *Semin Nucl Med* **27**(2): 190-193.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, A. A. o. O. and S. Maxillofacial (2007). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." *J Oral Maxillofac Surg* **65**(3): 369-376.
- Agency, E. M. (15.08.2011). "Assessment report for XGEVA."
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002173/WC500110384.pdf.
- Agency, E. M. (17.12.2009). "Committee for Medical Products for human use, summary of positive opinion for Prolia."
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001120/WC500073654.pdf.
- Agis, H., J. Blei, G. Watzek and R. Gruber (2010). "Is zoledronate toxic to human periodontal fibroblasts?" *J Dent Res* **89**(1): 40-45.
- Aguiar Bujanda, D., U. Bohn Sarmiento, M. A. Cabrera Suarez and J. Aguiar Morales (2007). "Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis." *Ann Oncol* **18**(3): 556-560.
- Allen, M. R. and D. B. Burr (2009). "The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data." *J Oral Maxillofac Surg* **67**(5 Suppl): 61-70.
- Assael, L. A. (2009). "Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies." *J Oral Maxillofac Surg* **67**(5 Suppl): 35-43.
- Bamias, A., E. Kastritis, C. Bamia, L. A. Moulopoulos, I. Melakopoulos, G. Bozas, V. Koutsoukou, D. Gika, A. Anagnostopoulos, C. Papadimitriou, E. Terpos and M. A. Dimopoulos (2005). "Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors." *J Clin Oncol* **23**(34): 8580-8587.
- Bares R., B. W., Kirsch C.-M. (2013) "AWMF S1 Leitlinie Skelettszintigraphie." *Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin*.
- Bartl, R. (2004). *Osteoprose Manual Diagnostik, Prävention und Therapie*. Heidelberg Berlin, Springer Verlag.
- Bartl, R. (2007). "Anti-Osteoporotika; Osteologische Grundlagen, Pharmakologische Anwendung." Stuttgart: Verlag WVG.
- Bartl, R., C. Bartl, B. Frisch and E. v. Tresckow (2007). *Bisphosphonates in Medical Practice : Actions - Side Effects - Indications - Strategies*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag GmbH.
- Bartl, R., E. von Tresckow and C. Bartl (2006). *Bisphosphonat-Manual*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Bauss, F., T. Pfister and S. Papapoulos (2008). "Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat." *J Bone Miner Metab* **26**(4): 406-408.
- Berenson, J. R., B. E. Hillner, R. A. Kyle, K. Anderson, A. Lipton, G. C. Yee, J. S. Biermann and P. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert (2002). "American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma." *J Clin Oncol* **20**(17): 3719-3736.
- Black, D. M., S. R. Cummings, D. B. Karpf, J. A. Cauley, D. E. Thompson, M. C. Nevitt, D. C. Bauer, H. K. Genant, W. L. Haskell, R. Marcus, S. M. Ott, J. C. Torner, S. A. Quandt, T. F. Reiss and K. E. Ensrud (1996). "Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group." *Lancet* **348**(9041): 1535-1541.

Boyle, W. J., W. S. Simonet and D. L. Lacey (2003). "Osteoclast differentiation and activation." Nature **423**(6937): 337-342.

Brogden, K. A., J. M. Guthmiller and C. E. Taylor (2005). "Human polymicrobial infections." Lancet **365**(9455): 253-255.

Cetinkaya, B. O., G. C. Keles, B. Ayas and P. Gurgor (2008). "Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats." J Periodontol **79**(10): 1950-1961.

Chiandussi, S., M. Biasotto, F. Dore, F. Cavalli, M. A. Cova and R. Di Lenarda (2006). "Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws." Dentomaxillofac Radiol **35**(4): 236-243.

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

Clines, G. A. (2011). "Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy." Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes **18**(6): 339-346.

Colella, G., G. Campisi and V. Fusco (2009). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update: the need to refine the BRONJ definition." J Oral Maxillofac Surg **67**(12): 2698-2699.

Conte, P. and V. Guarneri (2004). "Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens." Oncologist **9 Suppl 4**: 28-37.

Conte-Neto, N., A. S. Bastos, L. C. Spolidorio, R. A. Marcantonio and E. Marcantonio, Jr. (2011). "Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rheumatoid arthritis patients: a critical discussion and two case reports." Head Face Med **7**: 7.

D'Addabbo, A., G. Rubini, M. Mele and F. Lauriero (1992). "A new method for assessing 99Tcm-MDP bone uptake from a bone scan image: quantitative measurement of radioactivity in global skeletal regions of interest." Nucl Med Commun **13**(1): 55-60.

Deckers, M. M., E. R. Van Beek, G. Van Der Pluijm, A. Wetterwald, L. Van Der Wee-Pals, M. G. Cecchini, S. E. Papapoulos and C. W. Lowik (2002). "Dissociation of angiogenesis and osteoclastogenesis during endochondral bone formation in neonatal mice." J Bone Miner Res **17**(6): 998-1007.

Delmas, P. D. (2005). "The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis." Curr Opin Rheumatol **17**(4): 462-466.

Diab, D. L. and N. B. Watts (2012). "Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis." Endocrinol Metab Clin North Am **41**(3): 487-506.

Diedrich, K., W. Holzgreve, W. Jonat, K.-T. M. Schneider, A. Schultze-Mosgau and J. M. Weiss (2007). Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg, Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Diel, I. J. (2007). "Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review." Support Care Cancer **15**(11): 1243-1249.

Dimopoulos, M. A., E. Kastritis, A. Anagnostopoulos, I. Melakopoulos, D. Gika, L. A. Moulopoulos, C. Bamia, E. Terpos, K. Tsionos and A. Bamias (2006). "Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid." Haematologica **91**(7): 968-971.

Douglas, C. W., J. Heath, K. K. Hampton and F. E. Preston (1993). "Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis." J Med Microbiol **39**(3): 179-182.

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

Fleisch, H. (1997). "Bisphosphonates: mechanisms of action and clinical use in osteoporosis--an update." Horm Metab Res **29**(3): 145-150.

Flichy-Fernandez, A. J., T. Alegre-Domingo, S. Gonzalez-Lemonnier, J. Balaguer-Martinez, M. Penarrocha-Diago, Y. Jimenez-Soriano, D. Penarrocha-Oltra and J. V. Bagan (2012). "Study of serum

CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **17**(3): e367-370.

Fliefel, R., M. Troltzsch, J. Kuhnisch, M. Ehrenfeld and S. Otto (2015). "Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review." Int J Oral Maxillofac Surg **44**(5): 568-585.

Galvez-Munoz, E. and A. Rodriguez-Lescure (2010). "[The role of bisphosphonates of adjuvant therapy in breast cancer]." Med Clin (Barc) **135**(2): 70-74.

Garetto, L. P. and N. D. Tricker (1998). Remodeling of bone surrounding the implant interface. . Bridging the Gap Between Dental & Orthopaedic Implants. L. P. Garetto, C. H. Turner, R. L. Duncan and D. B. Burr. Indianapolis, IN.

Gätje, R. (2011). Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe : 158 Tabellen. Stuttgart [u.a.], Thieme.

Green, J. R. (2003). "Antitumor effects of bisphosphonates." Cancer **97**(3 Suppl): 840-847.

Groetz, K. A., J.-U. Piesold and B. Al-Nawas (2012). Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF online (<http://www.awmf.org>).

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

Gunaldi, M., C. U. Afsar, B. B. Duman, I. O. Kara, U. Tatli and B. Sahin (2015). "Effect of the cumulative dose of zoledronic acid on the pathogenesis of osteonecrosis of the jaws." Oncol Lett **10**(1): 439-442.

Haber, S. L. and D. McNatty (2012). "An evaluation of the use of oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer." Ann Pharmacother **46**(3): 419-423.

Hakim, S. G. (2012). "Prognostic value of bone scintigraphy in cancer patients with osteonecrosis of the jaw: is there something missing?" Clin Nucl Med **37**(9): 874.

Hansen, T., M. Kunkel, A. Weber and C. James Kirkpatrick (2006). "Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis." J Oral Pathol Med **35**(3): 155-160.

Hays, R. C. and G. L. Mandell (1974). "PO₂, pH, and redox potential of experimental abscesses." Proc Soc Exp Biol Med **147**(1): 29-30.

Hillner, B. E. (2000). "The role of bisphosphonates in metastatic breast cancer." Semin Radiat Oncol **10**(3): 250-253.

Hillner, B. E., J. N. Ingle, J. R. Berenson, N. A. Janjan, K. S. Albain, A. Lipton, G. Yee, J. S. Biermann, R. T. Chlebowski and D. G. Pfister (2000). "American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel." J Clin Oncol **18**(6): 1378-1391.

Hoff, A. O., B. Toth, M. Hu, G. N. Hortobagyi and R. F. Gagel (2011). "Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients." Ann N Y Acad Sci **1218**: 47-54.

Hughes, D. E., B. R. MacDonald, R. G. Russell and M. Gowen (1989). "Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow." J Clin Invest **83**(6): 1930-1935.

Huja, S. S., S. A. Fernandez, K. J. Hill and Y. Li (2006). "Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs." Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol **288**(12): 1243-1249.

Huja, S. S., A. Mason, C. E. Fenell, X. Mo, S. Hueni, A. M. D'Atri and S. A. Fernandez (2011). "Effects of short-term zoledronic acid treatment on bone remodeling and healing at surgical sites in the maxilla and mandible of aged dogs." J Oral Maxillofac Surg **69**(2): 418-427.

Imbriaco, M., S. M. Larson, H. W. Yeung, O. R. Mawlawi, Y. Erdi, E. S. Venkatraman and H. I. Scher (1998). "A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index." Clin Cancer Res **4**(7): 1765-1772.

Jackson, G. H. (2005). "Renal safety of ibandronate." Oncologist **10 Suppl 1**: 14-18.

John Camm, A. (2010). "Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis." Clin Ther **32**(3): 426-436.

Joshi, J. K., G. M. Kushner, G. Bhatt, A. D. Bhatt and A. C. Civelek (2013). "Role of nuclear medicine imaging in recognizing different causes of osteonecrosis of the jaw." Clin Nucl Med **38**(1): 40-43.

Khosla, S., J. P. Bilezikian, D. W. Dempster, E. M. Lewiecki, P. D. Miller, R. M. Neer, R. R. Recker, E. Shane, D. Shoback and J. T. Potts (2012). "Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis." *J Clin Endocrinol Metab* **97**(7): 2272-2282.

Kigami, Y., I. Yamamoto, H. Ohnishi, H. Miura, Y. Ohnaka, T. Ota, I. Yuu, K. Masuda and R. Morita (1996). "Age-related change of technetium-99m-HMDP distribution in the skeleton." *J Nucl Med* **37**(5): 815-818.

King, A. E. and E. M. Umland (2008). "Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates." *Pharmacotherapy* **28**(5): 667-677.

Kos, M. (2015). "Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates." *Arch Med Sci* **11**(2): 319-324.

Landesberg, R., M. Cozin, S. Cremers, V. Woo, S. Kousteni, S. Sinha, L. Garrett-Sinha and S. Raghavan (2008). "Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates." *J Oral Maxillofac Surg* **66**(5): 839-847.

Lee, S. H., S. S. Chang, M. Lee, R. C. Chan and C. C. Lee (2014). "Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis." *Osteoporos Int* **25**(3): 1131-1139.

Lin, J. H. (1996). "Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties." *Bone* **18**(2): 75-85.

Lo, J. C., F. S. O'Ryan, N. P. Gordon, J. Yang, R. L. Hui, D. Martin, M. Hutchinson, P. V. Lathon, G. Sanchez, P. Silver, M. Chandra, C. A. McCloskey, J. A. Staffa, M. Willy, J. V. Selby and A. S. Go (2010). "Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure." *J Oral Maxillofac Surg* **68**(2): 243-253.

Lo, J. C., F. S. O'Ryan, N. P. Gordon, J. Yang, R. L. Hui, D. Martin, M. Hutchinson, P. V. Lathon, G. Sanchez, P. Silver, M. Chandra, C. A. McCloskey, J. A. Staffa, M. Willy, J. V. Selby, A. S. Go and I. Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (2010). "Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure." *J Oral Maxillofac Surg* **68**(2): 243-253.

Loke, Y. K., V. Jeevanantham and S. Singh (2009). "Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis." *Drug Saf* **32**(3): 219-228.

Martin, M. V., L. P. Longman, M. P. Forde and M. L. Butterworth (2007). "Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association." *Br Dent J* **203**(1): E1; discussion 38-39.

Maruotti, N., A. Corrado, A. Neve and F. P. Cantatore (2012). "Bisphosphonates: effects on osteoblast." *Eur J Clin Pharmacol* **68**(7): 1013-1018.

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

Marx, R. E., J. E. Cillo, Jr. and J. J. Ulloa (2007). "Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment." *J Oral Maxillofac Surg* **65**(12): 2397-2410.

McClung, M., S. T. Harris, P. D. Miller, D. C. Bauer, K. S. Davison, L. Dian, D. A. Hanley, D. L. Kendler, C. K. Yuen and E. M. Lewiecki (2013). "Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday." *Am J Med* **126**(1): 13-20.

McClung, M. R., E. M. Lewiecki, S. B. Cohen, M. A. Bolognese, G. C. Woodson, A. H. Moffett, M. Peacock, P. D. Miller, S. N. Lederman, C. H. Chesnut, D. Lain, A. J. Kivitz, D. L. Holloway, C. Zhang, M. C. Peterson and P. J. Bekker (2006). "Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density." *New England Journal of Medicine* **354**(8): 821-831.

Meier, R. P., T. V. Perneger, R. Stern, R. Rizzoli and R. E. Peter (2012). "Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use." *Arch Intern Med* **172**(12): 930-936.

Migliorati, C. A. (2003). "Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis." *J Clin Oncol* **21**(22): 4253-4254.

Miller, P. D., R. R. Recker, J. Y. Reginster, B. J. Riis, E. Czerwinski, D. Masanouskaite, A. Kenwright, R. Lorenc, J. A. Stakkestad and P. Lakatos (2012). "Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study." *Osteoporos Int* **23**(6): 1747-1756.

Molcho, S., A. Peer, T. Berg, B. Futerman and M. Khamaisi (2013). "Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study." J Clin Endocrinol Metab **98**(11): E1807-1812.

Moore, A. E., G. M. Blake and I. Fogelman (2008). "Quantitative measurements of bone remodeling using 99mTc-methylene diphosphonate bone scans and blood sampling." J Nucl Med **49**(3): 375-382.

Morris, P. G., C. Hudis, J. Carrasquillo, S. Larson, R. K. Grewal and C. Van Poznak (2011). "Bone scans, bisphosphonates, and a lack of acute changes within the mandible." J Oral Maxillofac Surg **69**(1): 114-119.

Morris, P. G., C. V. Poznak, S. Modi, A. F. Mak, S. Patil, S. Larson, C. A. Hudis, C. Divgi and R. K. Grewal (2010). "Intravenous bisphosphonate therapy does not acutely alter nuclear bone scan results." Clin Breast Cancer **10**(1): 33-39.

Mystakidou, K., E. Stathopoulou, E. Parpa, V. Kouloulis, E. Kouskouni and L. Vlahos (2008). "Oral versus intravenous ibandronic acid: a comparison of treatment options for metastatic bone disease." J Cancer Res Clin Oncol **134**(12): 1303-1310.

Nancollas, G. H., R. Tang, R. J. Phipps, Z. Henneman, S. Gulde, W. Wu, A. Mangood, R. G. Russell and F. H. Ebetino (2006). "Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite." Bone **38**(5): 617-627.

Odvina, C. V., S. Levy, S. Rao, J. E. Zerwekh and D. S. Rao (2010). "Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy." Clin Endocrinol (Oxf) **72**(2): 161-168.

Ohbayashi, Y., M. Miyake, F. Sawai, Y. Minami, A. Iwasaki and Y. Matsui (2013). "Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **115**(4): e31-37.

Olson, K. and C. Van Poznak (2007). "Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses." J Oncol Pharm Pract **13**(4): 223-229.

Orriss, I. R., M. L. Key, K. W. Colston and T. R. Arnett (2009). "Inhibition of osteoblast function in vitro by aminobisphosphonates." J Cell Biochem **106**(1): 109-118.

Otto, S., M. H. Abu-Id, S. Fedele, P. H. Warnke, S. T. Becker, A. Kolk, T. Mucke, G. Mast, R. Kohnke, E. Volkmer, F. Haasters, O. Lieger, T. Iizuka, S. Porter, G. Campisi, G. Colella, O. Ploder, A. Neff, J. Wiltfang, M. Ehrenfeld, T. Kreusch, K. D. Wolff, S. R. Sturzenbaum, M. Schieker and C. Pautke (2011). "Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study." J Craniomaxillofac Surg **39**(4): 272-277.

Otto, S., S. Hafner, G. Mast, T. Tischer, E. Volkmer, M. Schieker, S. R. Sturzenbaum, E. von Tresckow, A. Kolk, M. Ehrenfeld and C. Pautke (2010). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle?" J Oral Maxillofac Surg **68**(5): 1158-1161.

Otto, S., C. Pautke, C. Opelz, I. Westphal, I. Drosse, J. Schwager, F. Bauss, M. Ehrenfeld and M. Schieker (2010). "Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism." J Oral Maxillofac Surg **68**(11): 2837-2845.

Otto, S., C. Schreyer, S. Hafner, G. Mast, M. Ehrenfeld, S. Sturzenbaum and C. Pautke (2012). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment." J Craniomaxillofac Surg **40**(4): 303-309.

Otto, S., M. Troltsch, V. Jambrovic, S. Panya, F. Probst, O. Ristow, M. Ehrenfeld and C. Pautke (2015). "Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?" J Craniomaxillofac Surg **43**(6): 847-854.

Papapetrou, P. D. (2009). "Bisphosphonate-associated adverse events." Hormones (Athens) **8**(2): 96-110.

Pazianas, M., W. A. Blumentals and P. D. Miller (2008). "Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker." Osteoporos Int **19**(6): 773-779.

Pazianas, M., P. Miller, W. A. Blumentals, M. Bernal and P. Kothawala (2007). "A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics." Clin Ther **29**(8): 1548-1558.

Pecherstorfer, M. and I. J. Diel (2004). "Rapid administration of ibandronate does not affect renal functioning: evidence from clinical studies in metastatic bone disease and hypercalcaemia of malignancy." *Support Care Cancer* **12**(12): 877-881.

Peddi, P., M. A. Lopez-Olivo, G. F. Pratt and M. E. Suarez-Almazor (2013). "Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis." *Cancer Treat Rev* **39**(1): 97-104.

Petru, E., W. Jonat, D. Fink and O. Köchli (2011). *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Pozzi, S. and N. Raje (2011). "The role of bisphosphonates in multiple myeloma: mechanisms, side effects, and the future." *Oncologist* **16**(5): 651-662.

Pushalkar, S., X. Li, Z. Kurago, L. V. Ramanathapuram, S. Matsumura, K. E. Fleisher, R. Glickman, W. Yan, Y. Li and D. Saxena (2014). "Oral microbiota and host innate immune response in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." *Int J Oral Sci* **6**(4): 219-226.

Rakel, A., A. Boucher and L. G. Ste-Marie (2011). "Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis." *Clin Interv Aging* **6**: 89-99.

Reichel, H., H. J. Roth and H. Schmidt-Gayk (2004). "Evaluation of serum beta-carboxy-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen as marker of bone resorption in chronic hemodialysis patients." *Nephron Clin Pract* **98**(4): c112-118.

Reid, I. R., M. J. Bolland and A. B. Grey (2007). "Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?" *Bone* **41**(3): 318-320.

Reiser, M., F.-P. Kuhn and J. Debus (2011). *Duale Reihe Radiologie*. Stuttgart, Thieme.

Ristow, O., C. Gerngross, M. Schwaiger, B. Hohlweg-Majert, V. Kehl, H. Jansen, L. Hahnefeld, S. Koerdts, S. Otto and C. Pautke (2014). "Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates." *Br J Oral Maxillofac Surg* **52**(4): 308-313.

Roelofs, A. J., M. Jauhainen, H. Monkkonen, M. J. Rogers, J. Monkkonen and K. Thompson (2009). "Peripheral blood monocytes are responsible for gammadelta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP." *Br J Haematol* **144**(2): 245-250.

Rogers, M. J., S. Gordon, H. L. Benford, F. P. Coxon, S. P. Luckman, J. Monkkonen and J. C. Frith (2000). "Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates." *Cancer* **88**(12 Suppl): 2961-2978.

Rogers, T. L. and I. Holen (2011). "Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates." *J Transl Med* **9**: 177.

Rudic, J. S., V. Giljaca, M. N. Krstic, G. Bjelakovic and C. Glud (2011). "Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis." *Cochrane Database Syst Rev*(12): CD009144.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, L. A. Assael, R. Landesberg, R. E. Marx, B. Mehrotra, A. A. o. O. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws and S. Maxillofacial (2009). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update." *Aust Endod J* **35**(3): 119-130.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, J. Fantasia, R. Goodday, T. Aghaloo, B. Mehrotra, F. O'Ryan, O. American Association of and S. Maxillofacial (2014). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update." *J Oral Maxillofac Surg* **72**(10): 1938-1956.

Ruggiero, S. L., B. Mehrotra, T. J. Rosenberg and S. L. Engroff (2004). "Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases." *J Oral Maxillofac Surg* **62**(5): 527-534.

Russell, R. G., N. B. Watts, F. H. Ebetino and M. J. Rogers (2008). "Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy." *Osteoporos Int* **19**(6): 733-759.

Salari, P. and M. Abdollahi (2012). "Long term bisphosphonate use in osteoporotic patients; a step forward, two steps back." *J Pharm Pharm Sci* **15**(2): 305-317.

Sato, K., S. Kimura, H. Segawa, A. Yokota, S. Matsumoto, J. Kuroda, M. Nogawa, T. Yuasa, Y. Kiyono, H. Wada and T. Maekawa (2005). "Cytotoxic effects of gammadelta T cells expanded ex vivo by a third generation bisphosphonate for cancer immunotherapy." *Int J Cancer* **116**(1): 94-99.

Sato, M., W. Grasser, N. Endo, R. Akins, H. Simmons, D. D. Thompson, E. Golub and G. A. Rodan (1991). "Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure." *J Clin Invest* **88**(6): 2095-2105.

Scavelli, C., G. Di Pietro, T. Cirulli, M. Coluccia, A. Boccarelli, T. Giannini, G. Mangialardi, R. Bertieri, A. M. Coluccia, D. Ribatti, F. Dammacco and A. Vacca (2007). "Zoledronic acid affects over-angiogenic phenotype of endothelial cells in patients with multiple myeloma." *Mol Cancer Ther* **6**(12 Pt 1): 3256-3262.

Schmid , P. (2005). *Pharmakologie der Bisphosphonate*.

Sedghizadeh, P. P., S. K. Kumar, A. Gorur, C. Schaudinn, C. F. Shuler and J. W. Costerton (2008). "Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy." *J Oral Maxillofac Surg* **66**(4): 767-775.

Sonis, S. T., L. S. Elting, D. Keefe, D. E. Peterson, M. Schubert, M. Hauer-Jensen, B. N. Bekele, J. Raber-Durlacher, J. P. Donnelly and E. B. Rubenstein (2004). "Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients." *Cancer* **100**(9 Suppl): 1995-2025.

Specht-Leible, N., M. Bender and P. Oster (2003). "[Causes for in-hospital treatment of nursing home residents]." *Z Gerontol Geriatr* **36**(4): 274-279.

Tang, X., Q. Zhang, S. Shi, Y. Yen, X. Li, Y. Zhang, K. Zhou and A. D. Le (2010). "Bisphosphonates suppress insulin-like growth factor 1-induced angiogenesis via the HIF-1alpha/VEGF signaling pathways in human breast cancer cells." *Int J Cancer* **126**(1): 90-103.

Taylor, T., C. Bryant and S. Papat (2013). "A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital." *Br Dent J* **214**(7): E18.

Then, C., N. Horauf, S. Otto, C. Pautke, E. von Tresckow, T. Rohnisch, P. Baumann, R. Schmidmaier, I. Bumered and F. S. Oduncu (2012). "Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation." *Onkologie* **35**(11): 658-664.

Thompson, K., A. J. Roelofs, M. Jauhiainen, H. Monkkonen, J. Monkkonen and M. J. Rogers (2010). "Activation of gammadelta T cells by bisphosphonates." *Adv Exp Med Biol* **658**: 11-20.

Thumbigere-Math, V., L. Tu, S. Huckabay, A. Z. Dudek, S. Lunos, D. L. Basi, P. J. Hughes, J. W. Leach, K. K. Swenson and R. Gopalakrishnan (2012). "A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates." *Am J Clin Oncol* **35**(4): 386-392.

Thurnheer, T., G. N. Belibasakis and N. Bostanci (2014). "Colonisation of gingival epithelia by subgingival biofilms in vitro: role of "red complex" bacteria." *Arch Oral Biol* **59**(9): 977-986.

Tow, D. E., D. A. Garcia, D. Jansons, T. M. Sullivan and R. Niederman (1978). "Bone scan in dental diseases." *J Nucl Med* **19**(7): 845-847.

Tricker ND, D. R., Garetto LP (2002). " T Cortical bone turnover and mineral apposition in dentate bone mandible. In: GarettoLP, Turner CH, Duncan RL, Burr DB, eds. *Bridging the Gap Between Dental and Orthopaedic Implants*." Indianapolis, Ind: School of Dentistry Indiana University; 2002:226–227.

Urade, M. (2009). "[Diabetes mellitus and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws]." *Clin Calcium* **19**(9): 1332-1338.

Utreja, A., K. Almas and F. Javed (2013). "Dental extraction as a risk factor for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: an update." *Odontostomatol Trop* **36**(142): 38-46.

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

Van den Wyngaert, T., M. T. Huizing, E. Fossion and J. B. Vermorcken (2010). "Scintigraphic evaluation of mandibular bone turnover in patients with solid tumors receiving zoledronic acid." *Oral Oncol* **46**(3): 214-218.

Van den Wyngaert, T., M. T. Huizing, E. Fossion and J. B. Vermorcken (2011). "Prognostic value of bone scintigraphy in cancer patients with osteonecrosis of the jaw." *Clin Nucl Med* **36**(1): 17-20.

Varun, B., T. Sivakumar, B. J. Nair and A. P. Joseph (2012). "Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaw in breast cancer patients: A systematic review." *J Oral Maxillofac Pathol* **16**(2): 210-214.

Vignery, A. and R. Baron (1980). "Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat." *Anat Rec* **196**(2): 191-200.

Walter, C., B. Al-Nawas, K. A. Grotz, C. Thomas, J. W. Thuroff, V. Zinser, H. Gamm, J. Beck and W. Wagner (2008). "Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate." *Eur Urol* **54**(5): 1066-1072.

Walter, C., M. O. Klein, A. Pabst, B. Al-Nawas, H. Duschner and T. Ziebart (2010). "Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells." *Clin Oral Investig* **14**(1): 35-41.

Wang, E. P., L. B. Kaban, G. J. Strewler, N. Raje and M. J. Troulis (2007). "Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy." *J Oral Maxillofac Surg* **65**(7): 1328-1331.

Wang, J., N. M. Goodger and M. A. Pogrel (2003). "Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy." *J Oral Maxillofac Surg* **61**(9): 1104-1107.

Weide, R., H. Koppler, L. Antras, M. Smith, M. P. Chang, J. Green, N. Wintfeld, M. P. Neary and M. S. Duh (2010). "Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review." *J Cancer Res Ther* **6**(1): 31-35.

Wendlova, J., S. Galbavy and J. Paukovic (1999). "[Paget's disease of bone--treatment with alendronate, calcium and calcitriol]." *Vnitr Lek* **45**(10): 602-605.

Wessel, J. H., T. B. Dodson and A. I. Zavras (2008). "Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study." *J Oral Maxillofac Surg* **66**(4): 625-631.

Wiese, K. G. (1994). "[Electrolyte concentration, real and osmotic pressure in abscesses]." *Zentralbl Chir* **119**(1): 54-59.

Wilkinson, G. S., J. Baillargeon, Y. F. Kuo, J. L. Freeman and J. S. Goodwin (2010). "Atrial fibrillation and stroke associated with intravenous bisphosphonate therapy in older patients with cancer." *J Clin Oncol* **28**(33): 4898-4905.

Yoshimura, K., Y. Miyamoto and R. Kamijo (2012). "[Mechanisms for bone resorption induced by periodontal pathogens]." *Clin Calcium* **22**(11): 1685-1692.

Zeimet, A., A. Frank, P. Wiesbauer, S. Schwarzl and ebrary Inc (2007). *Systemische malignomtherapie in der gynäkologische onkologie : ein leitfaden für arzte und pflegepersonen*. Berlin ;Heidelberg, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

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

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: chemische Struktur des Pyrophosphats (a) und der Bisphosphonate (b)	10
Abbildung 2: Verteilung der Bisphosphonate bei oraler und parenteraler Gabe.....	12
Abbildung 3: Wirkung der Bisphosphonate: Inhibition des Mevalonatstoffwechsels.....	13
Abbildung 4: direkte und indirekte Osteoklastenhemmung durch die Wirkung der Bisphosphonate	15
Abbildung 5: bisphosphonat assoziierte Osteonekrose im Stadium 2 nach AAOMS	28
Abbildung 6: bisphosphonat assoziierte Osteonekrose im Stadium 3 nach AAOMS	28
Abbildung 7: Darstellung der ROI 1-5	39
Abbildung 8: Darstellung der ROI 6	40
Abbildung 9: Durchschnittliche Änderung der Stoffwechselaktivität der verschiedenen Körperregionen aller untersuchten Patienten	46
Abbildung 10: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Maxilla und der Mandibula	48
Abbildung 11: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Maxilla und der Frontobasis.....	49
Abbildung 12: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Maxilla und des Femurs	50
Abbildung 13: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Mandibula und der Frontobasis	51
Abbildung 14: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Mandibula und des Femurs.....	52
Abbildung 15: graphische Darstellung der Stoffwechselaktivität der Frontobasis und des Femurs	53

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über häufig verschriebene Bisphosphonate, Handelsnamen, Einsatzgebiete und ihre Applikationsfrequenz.....	18
Tabelle 2: Einteilung der BRONJ durch die AAOMS:	27
Tabelle 3: Veränderungen der Stoffwechselaktivität verschiedener Körperregionen	44
Tabelle 4: Die durchschnittlichen Werte der Stoffwechselaktivität zu unterschiedlichen Zeitpunkten	47

11. Danksagung

Zum Abschluss meiner Dissertation gilt mein großer Dank meiner Doktormutter Prof. Dr. Dr. Bettina Hohlweg-Majert für Ihre Korrektur, Ihre Geduld, Ihre fachliche Beratung zu jeder Zeit und Ihre Fähigkeit mich immer wieder zu motivieren.

Ebenfalls Danke ich von Herzen meinen Betreuern Prof. Dr. Dr. Christoph Pautke und Dr. Dr. Oliver Ristow für Ihr außerordentliches Engagement bei der Betreuung der Arbeit, mit ständiger Hilfsbereitschaft, schneller Korrektur, viel Zuspruch und großer Ausdauerfähigkeit.

Mein außerordentlicher Dank gilt der nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, die mir unkompliziert Ihre Daten zur Verfügung gestellt haben, insbesondere Dr. Carlos Gerngroß, der mir in fachlichen Fragen jederzeit zur Verfügung stand. Genauso Danke ich der Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, die mit ebenfalls in der Akquisition der Fülle der Daten halfen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann Dr. med. Anton Hahnefeld, ohne den die Fertigstellung nie möglich gewesen wäre, da er mir zum einen die nötige Zeit verschafft hat, zum anderen hatte er jeder Zeit ein offenes Ohr für alle Fragen hatte. Ich bedanke mich für seinen kritischen Blick und seinen andauernden Zuspruch.

Des weiteren Danke ich meiner Mutter und meinem zu früh verstorbenen Vater, denen ich Alles auf dieser Welt verdanke.