



Dr. Horst Schmidt Klinik

Nebenwirkungsmanagement bei Therapie mit Bisphosphonaten

Kiefernekrose unter Bisphosphonattherapie - eine Standortbestimmung

Expertenworkshop „Supportivtherapie in der Onkologie“, Rottach-Egern, 12. - 14.01.2007

Knut A. Grötz



Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. Dr. med. K. A. Grötz

Bisphosphonate – Indikationen

- Plasmozytom (multiples Myelom)
- ossäre Metastasierung gynäkolog., urolog. etc. Tumore
- Osteoporose

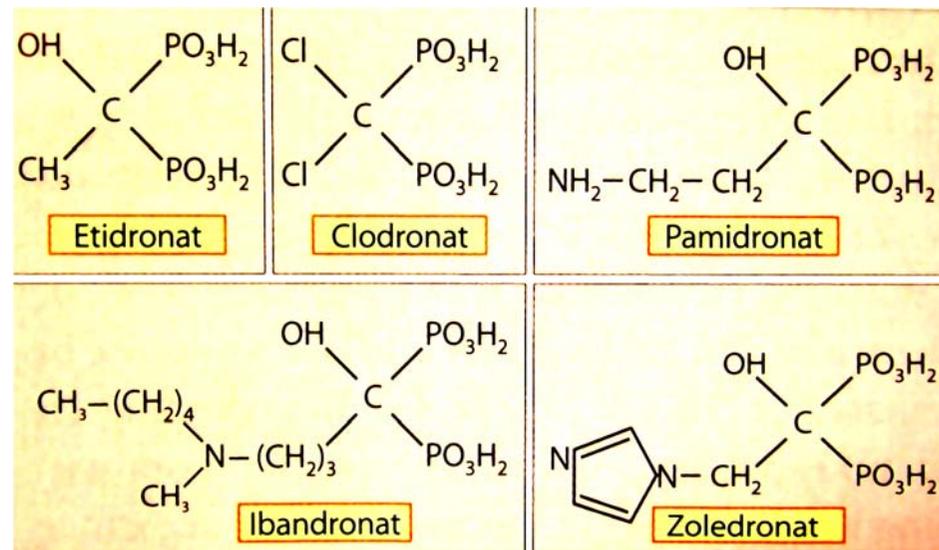
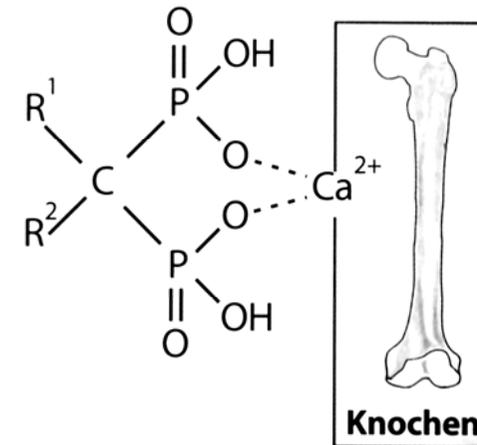
- Minderung der Häufigkeit skelettaler Komplikationen (skeletal related events = SRE)
 - Frakturen (vertebral, nicht vertebral)
 - Notwendigkeit einer Strahlentherapie
 - Notwendigkeit stabilisierender Operationen
- Schmerzreduktion
- Vermeidung hyperkalzämischer Episoden
- Verbesserung der Lebensqualität

Bisphosphonate – Pharmakologie

- hohe Affinität zur Mineralsubstanz

BP:

- Phosphatgruppen bilden Komplexe mit zweiwertigen Kationen (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+})
- Steigerung der Bindung an Ca^{2+} durch Hydroxyl-Gruppe (R^1)
- Steigerung des antiresorptiven Effektes durch Länge der Alkyl-Seitenkette oder durch Aminogruppen (R^2)



Bisphosphonate – Pharmakologie

- Wirkmechanismen:
 - Hemmung der resorptiven Aktivität der Osteoklasten:
 - ↓ Osteoklastenzahl: ↓ Zell-Differenzierung u. ↑ Apoptose
 - ↓ Osteoklastenfunktion: ↓ Chemotaxis, Zelladhäsion u. Zellaktivität
 - Hemmung von Mineralisation und Kristallisation:
 - ↓ Bildung, Aggregation und Auflösung von Kalziumphosphatkristallen
rein physikalisch-chemisch, effektive Dosis: 5 – 20 mg/kg KG
bei neueren BP keine klinische Relevanz!
 - weitere potenzielle Wirkungen:
 - ↓ Adhäsion und Invasion von TU-Zellen
 - ↓ Proliferation und ↑ Apoptose von TU-Zellen
 - ↓ Wachstumsfaktoren (TGF-β)
 - ↓ Gefäßneubildung
 - Δ zelluläres Immunsystem (↗ Akute-Phase-Reaktion)

- BP-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ)

Erstbeschreibungen der BP-ONJ

- Marx (2003), n = 36
- Migaliorati (2003), n = 5
- Tarassof & Csermak (2003)
- Ruggiero et al. (2004)
n = 63 in 34 Mo.
 - 44 % Plasmocytom
 - 32 % Mamma-Ca
 - 5 % Prostata-Ca
 - 6 % sonst. TU
 - 13 % Osteoporose

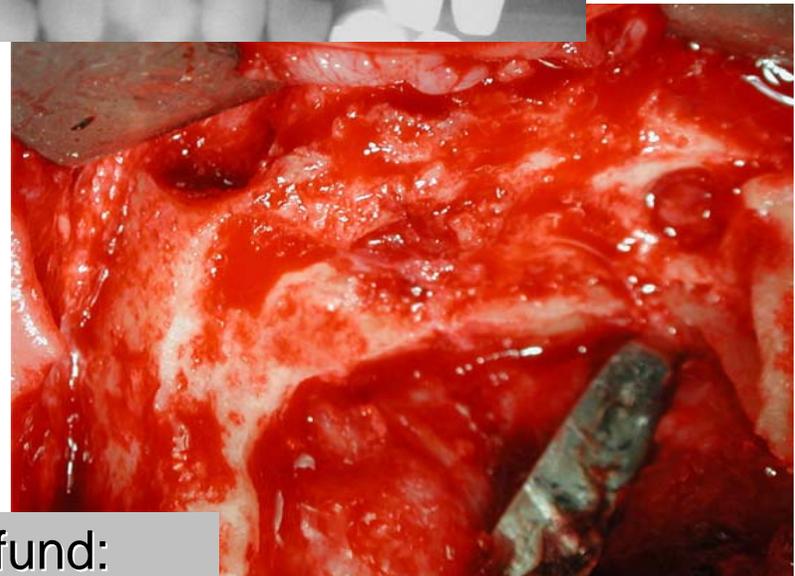
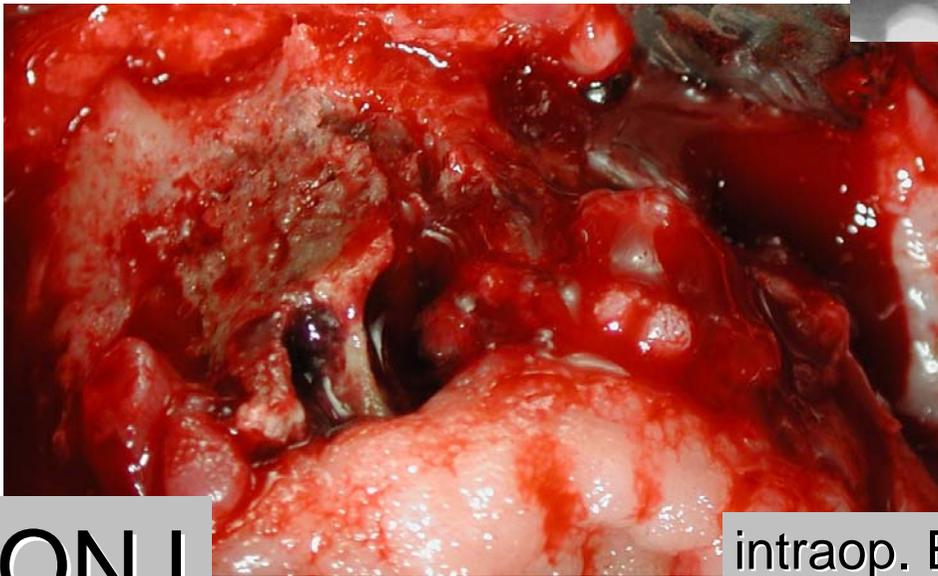
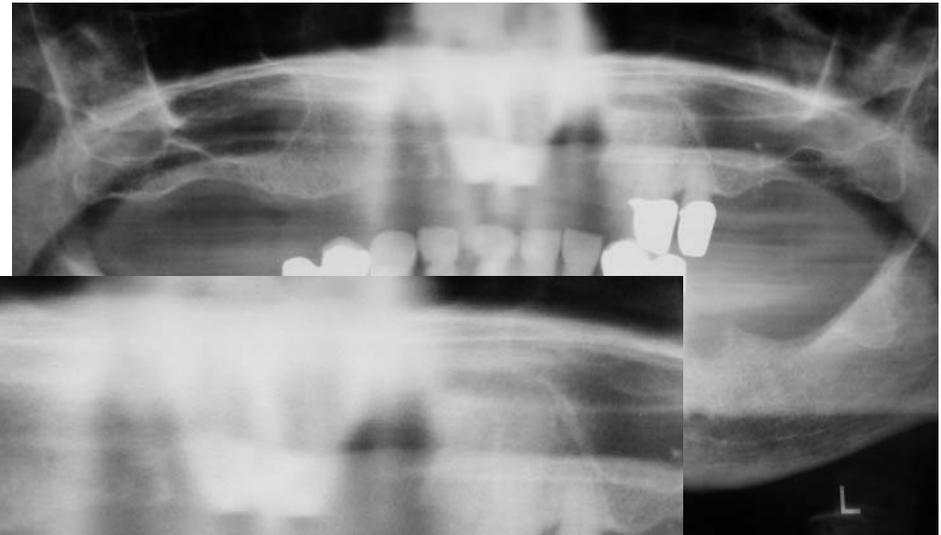
DD

- Osteomyelitis
 - akute, chron. O.
 - sklerosierende O.
(O. sicca Garré)
- Infizierte Osteoradionekrose
IORN
- Chron. recurrierende
multifokale Osteomyelitis
CRMO, Sapho-Syndrom

Bisphosphonate

Substanz	Handelsname	rel. Potenz	BP-ONJ
Etidronat	Didronel-Kit [®]	1	0
Clodronat	Ostac [®] , Bonefos [®]	10	0
Tiludronat	Skelid [®]	10	0
Pamidronat	Aredia [®]	100	++
Alendronat	Fosamax [®]	1.000	+
Risedronat	Actonel [®]	5.000	(+)
Ibandronat	Bondronat [®]	10.000	6 mg (+) 50 mg 0
Zoledronat	Zometa [®]	20.000	++

Piesold JU, Al-Nawas B, Grötz KA: Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. Mund Kiefer Gesichtschir 2006; 10: 287



ONJ

intraop. Befund:
- Demarkationslinie

Pathogenese der BP-ONJ

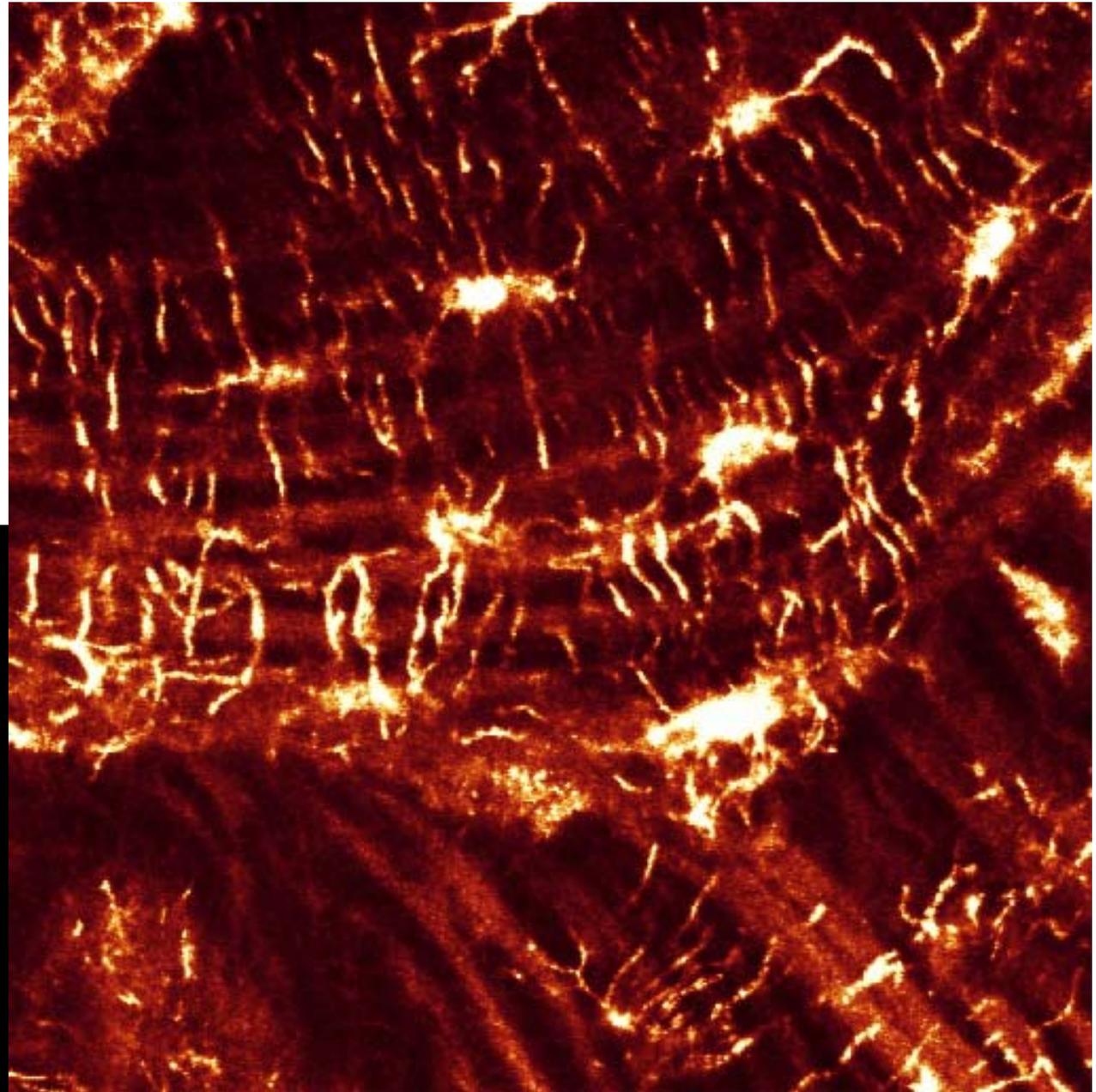
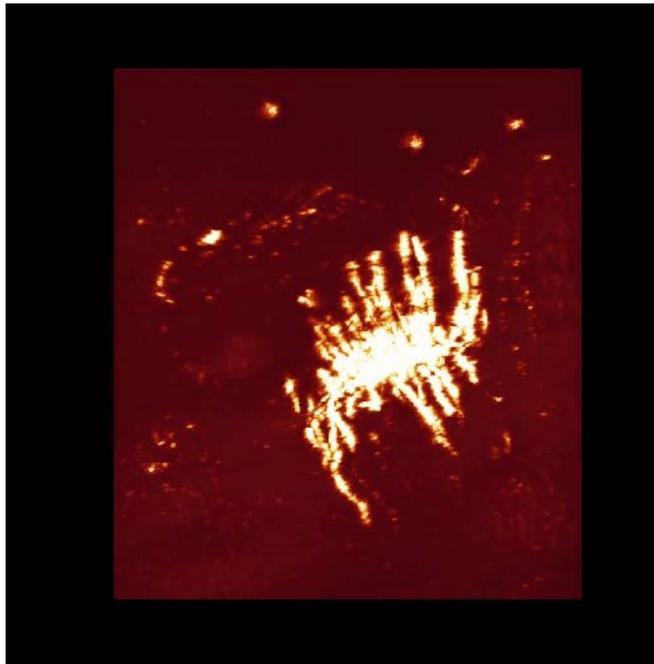
Warum Kiefer?

- Keimkolonisierung durch „physiologischen Epitheldeckendefekt“ (marginale oder apikale, dentogene Infektion)
- Sekundärheilung von Weichteil-Knochen-Wunden „epidemiologisch normal“ (Bsp.: Extraktionsalveole)
- unerkannte Weichteil-(Knochen-)Wunden häufig (Aphthe, Prothesendruckstelle)
- Kiefer: desmaler Ursprung – direkte Ossifikation (nicht enchondrale Ossifikation)

Warum BP?

- ↓ bone-remodeling (↓ Zellaktivität von Osteoklasten und Osteoblasten)
- ↓ Wundheilung durch antiangiogenetische Effekte
- ↓ Zell-Adhäsion, -Migration, -Proliferation, Wachstumsfaktoren, Immunkompetenz
- ↓ enossale Kommunikation d. Läsion des synzytialen osteozytären Zellverbandes

Synzytialer
Zellverband der
Osteozyten
im CLSM



Pathogenese der BP-ONJ

Warum Kiefer?

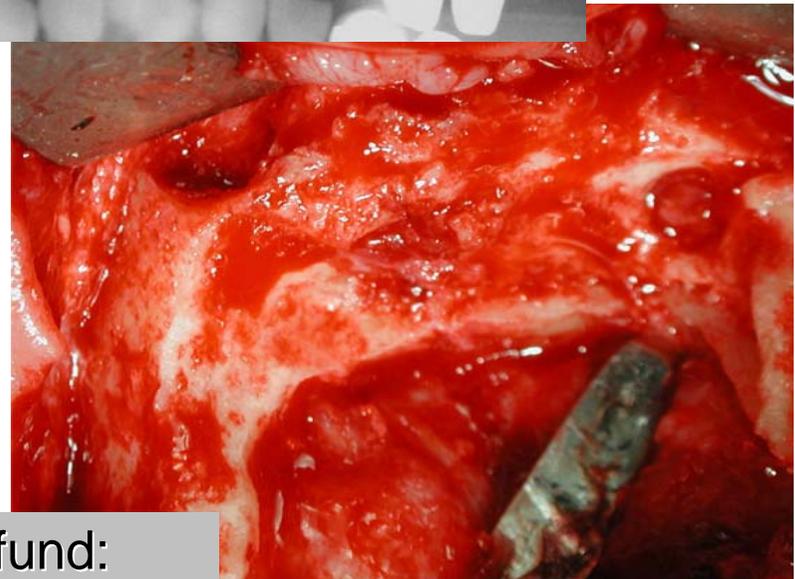
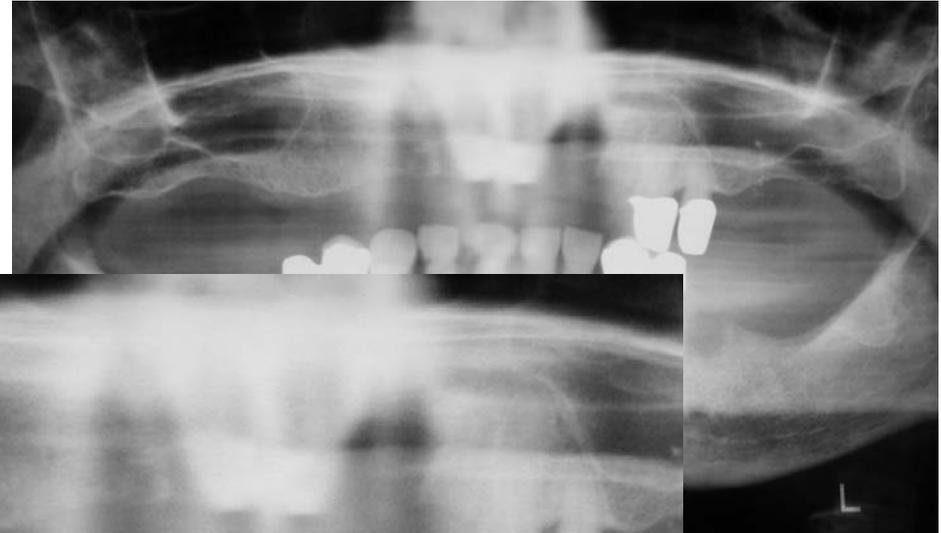
- Keimkolonisierung durch „physiologischen Epitheldeckendefekt“ (marginale oder apikale, dentogene Infektion)
- Sekundärheilung von Weichteil-Knochen-Wunden „epidemiologisch normal“ (Bsp.: Extraktionsalveole)
- unerkannte Weichteil-(Knochen-)Wunden häufig (Aphthe, Prothesendruckstelle)
- Kiefer: desmaler Ursprung – direkte Ossifikation (nicht enchondrale Ossifikation)

Warum BP?

- ↓ bone-remodeling (↓ Zellaktivität von Osteoklasten und Osteoblasten)
- ↓ Wundheilung durch antiangiogenetische Effekte
- ↓ Zell-Adhäsion, -Migration, -Proliferation, Wachstumsfaktoren, Immunkompetenz
- ↓ enossale Kommunikation d. Läsion des synzytialen osteozytären Zellverbandes

Was sonst noch?

- Osteodestruktion durch Metastasen
- Strahlenth., Chemoth., Immunth., Hormonth., Cortisonth.



ONJ

intraop. Befund:
- Demarkationslinie

Therapie der manifesten BP-ONJ

- Schonende, aber vollständige Nekrosen-Entfernung
- Sichere plastische Deckung
- Mechanische Schonung des OP-Gebietes,
(↗ Nahrungspassage: E-Sonde, PEG etc.)
- Behandlung durch chirurgische Einrichtung mit der
Möglichkeit
 - zur Behandlung in Intubationsnarkose
 - zur stationären Betreuung (incl. Sondenernährung)
 - zur i.v. antiinfektiven Therapie

⇒ **ÜW ad Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie**

Behandlung der BP- assoziierten ONJ

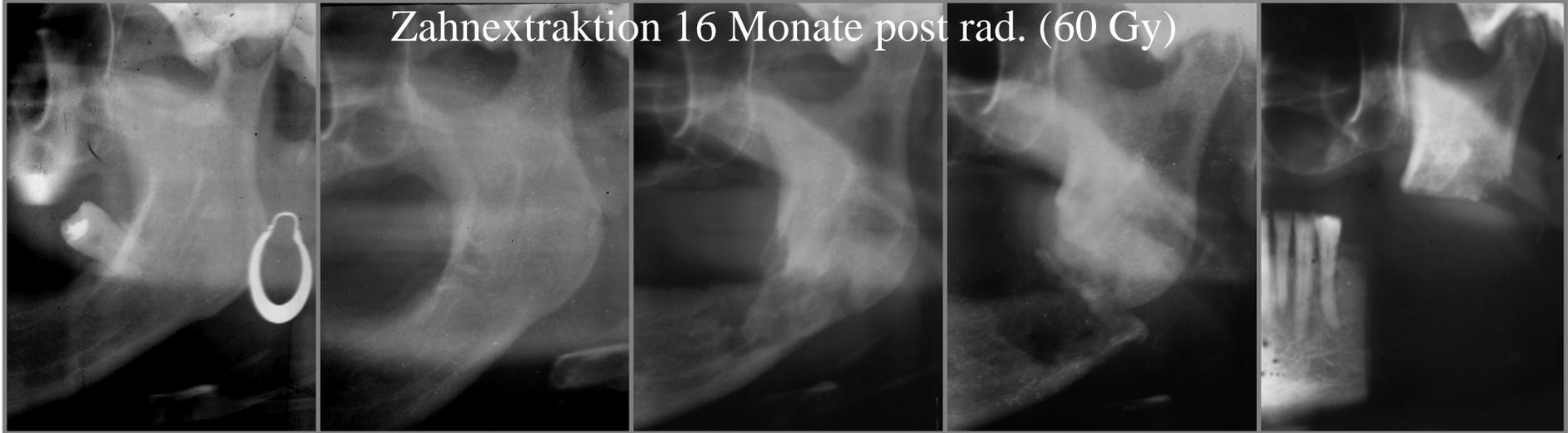
- Therapie der manifesten ONJ MKG
- Prophylaxe der ONJ
vor Beginn der BP-Therapie ZMK
- Prävention der ONJ
während u./o. nach BP-Therapie ZMK / MKG

Behandlung der BP- assoziierten ONJ

- Prophylaxe der ONJ vor Beginn der BP-Therapie ZMK
- Prävention der ONJ während u./o. nach BP-Therapie ZMK / MKG
- Therapie der manifesten ONJ MKG

peri-therapeutisches Betreuungskonzept

Zahnextraktion 16 Monate post rad. (60 Gy)



Spontanfraktur

Infizierte

Osteo-

radionekrose

(IORN)

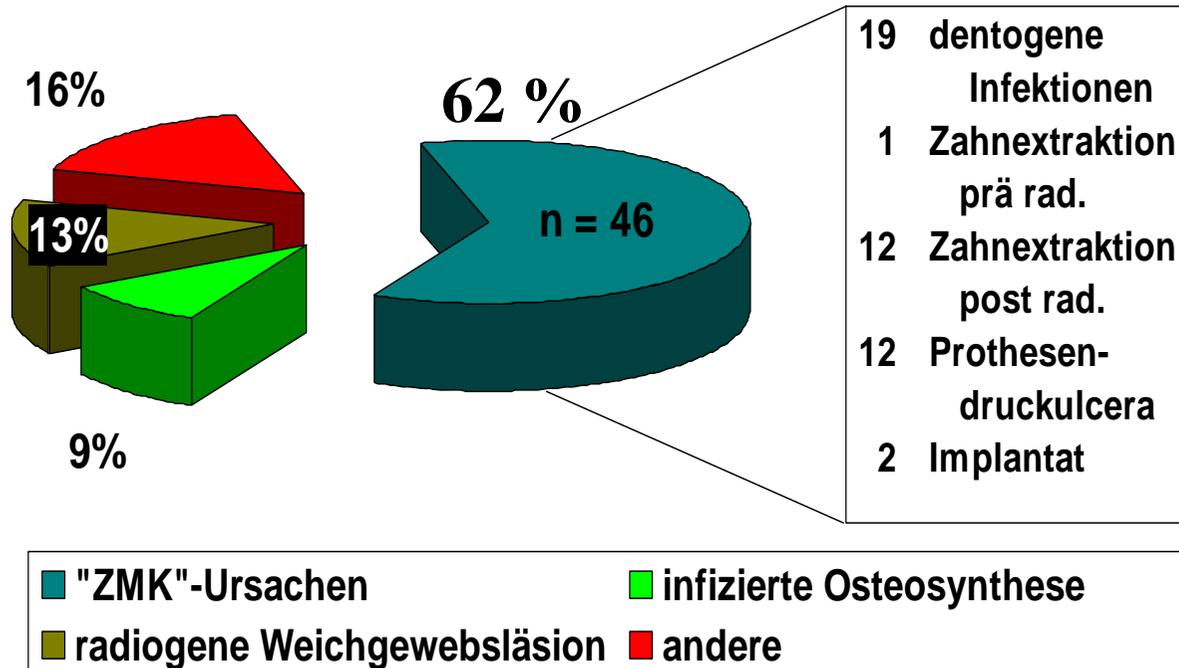
Os libera



oro-cutane
Fistel

Retrospektive Analyse

Ätiologie von
n = 75 IORN
(1980 - 99)



- bei **33** „betreuten“ Patienten **9** Mal ZMK-Ursachen
 - bei **42** „nicht betreute“ Patienten **37** Mal ZMK-Ursachen
- ZMK-Ursachen ohne Betreuung um den Faktor 3 häufiger**

K.A. Grötz et al.: Dtsch Zahnärztl Z 56, 43 – 56 (2001)



Zahnärztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung

Die Bestrahlung stellt, neben der Operation und der Chemotherapie, in vielen Fällen einen unverzichtbaren Teil der onkologischen Behandlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich dar. Unter den Nebenwirkungen der Kopf-Bestrahlung haben die **radiogene Mukositis** als frühe Strahlenfolge, die **Radioxerostomie** als häufig langfristig anhaltende sowie die **Strahlenkaries** und das Risiko der **infizierten Osteoradionekrose (IORN)** als späte Strahlenfolgen besondere Bedeutung. Strahlen-Dosis und -Feld variieren nach Malignom-Entität und Lokalisation und damit auch das Ausmaß der zu erwartenden Nebenwirkungen. Bei dem lokal häufigsten Malignom, dem Mundhöhlen-Oropharynx-Karzinom erhalten über 40 % aller Patienten eine (adjuvante oder alleinige) Strahlentherapie [Howaldt und Kainz 1997]. Meist wird eine hohe Dosis (≥ 60 Gy) appliziert und Kiefer, Speicheldrüsen und Zähne befinden sich im Herdvolumen. Alle Strahlenfolgen beeinflussen sich untereinander im Sinne einer pathologischen Mundhöhlenökologie und erschweren Prävention und funktionelle Wiederherstellung.

In der klinischen Routine ist ein periradiotherapeutisches Betreuungskonzept etabliert, welches die akuten, temporären (z.B. Mukositis) wie auch die chronischen, meist irreversiblen Strahlenfolgen (Strahlenkaries, Radioxerostomie) vermindern und optionale Komplikationen (IORN) verhindern soll. Dabei hat die IORN einen besonderen Stellenwert. Progrediente, therapieresistente Osteolysen, die in Kieferteilverlusten münden, können post radiationem schon nach unkomplizierten Zahnextraktionen auftreten. Aus diesem Grund erhält die Vermeidung einer IORN die höchste Priorität in den Zielsetzungen der Prävention.

1. Maßnahmen prä radiationem:

Obligatorisch ist vor Strahlentherapie die Sanierung der Zähne sowie anderer pathologischer Mundhöhlenbefunde. Im Rahmen einer eingehenden Aufklärung hat es sich bewährt, dem Patienten eine schriftliche Merkhilfe mitzugeben, die er im weiteren Verlauf der Betreuung immer wieder zu Rate ziehen kann. Zur enoralen Sanierung zählen

- die Entfernung aller harter und weicher Beläge am Restzahnbestand,



Fortbildung



ASO

Fortbildungsreihe Supportivtherapie, Folge 38

Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Langzeittherapie

KNUT A. GRÖTZ, INGO J. DIEL

Ein altbekanntes Medikament präsentiert neue Nebenwirkungen: Bisphosphonate (BP) werden seit über 20 Jahren erfolgreich in der Therapie von Störungen des Knochenstoffwechsels eingesetzt, 2003 erschienen die ersten Fallberichte von Kiefernekrosen unter BP-Langzeittherapie. Der genaue Entstehungsmechanismus dieser Kiefernekrosen und die pathogenetische Bedeutung der BP sind bislang noch unklar. Jeder, der BP verordnet oder appliziert, sollte sich dieser Nebenwirkung bewusst sein. Da manifeste Kiefernekrosen schwierig zu therapieren sind, muss eine gezielte interdisziplinäre Prophylaxe gefordert werden.

Die bereits in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erstmals synthetisierten Bisphosphonate (BP) werden seit über 20 Jahren erfolgreich bei Osteoporose und anderen Knochen- und Kalziumstoffwechselstörungen eingesetzt. Rasch progrediente Erkrankungsverläufe beim multiplen Myelom oder bei ossärer Metastasierung gynäkologischer, urologischer und anderer Tumoren können zuverlässig behandelt werden.

Chemisch ähneln die BP dem Pyrophosphat, das u.a. als endogener Regulator der Knochenmineralisation Bedeutung hat. Im Gegensatz zu dessen P-O-P-Bindung weisen alle BP eine gegenüber enzymatischer Spaltung sehr stabile und gegenüber saurer Hydrolyse resistente P-C-P-Bindung im Zentrum der Strukturformel auf.

Aufgrund der Struktur unterscheidet man Aminobisphosphonate (z.B. Ibandronat, Alendronat, Pamidronat, Zoledronat, Risedronat) und Alkylbisphosphonate (z.B. Clodronat, Etidronat) mit unterschiedlicher molekularer Wirkungsweise. Die Alkyl-BP werden intrazellulär zu toxischen ATP-Analoga verstoffwechselt und beeinflussen damit den Zell-Metabolismus bis hin zur Apoptose

der Osteoklasten. Die Wirkungsweise der Amino-BP scheint vielfältiger, komplexer und mehr dosisabhängig zu sein. Neben der über die Enzym-Hemmung im Mevalonatstoffwechsel induzierten Apoptose der Osteoklasten sind bei niedriger Konzentration Hemmungen der Proliferation, Differenzierung, Migration und Zytoplasmaverschmelzungen von Osteoklastenvorstufen nachgewiesen. Im Unterschied dazu wirken die BP ohne Aminogruppe nur auf reife Osteoklasten (Rogers et al. 2000).

Durch die Hemmung der Osteoklasten-Tätigkeit resultiert eine insgesamt positive Bilanz im Knochenumbau („bone-remodeling“), so dass die Progre-

Kiefer-Osteonekrosen

In der zweiten Jahreshälfte 2003 erschienen die ersten Fallberichte von Kiefernekrosen unter einer BP-Langzeittherapie (Carter und Gross 2003, Marx 2003, Migaliorati 2003).

Das klinische Erscheinungsbild der 36 von Marx beschriebenen Fälle (Marx 2003) ähnelt mit den Charakteristika langfristig freiliegender Kieferknochen ohne spontane Sekundärheilungstendenz und Therapieresistenz gegenüber etablierten chirurgischen und medikamentösen Behandlungskonzepten beunruhigend den geläufigen Manifestationen einer

Abb. 1: Intraorale Fotodokumentation einer Kiefernekrose (freiliegender, nicht vaskularisierter, avitaler Knochen) im rechten Unterkiefer zum Vestibulum hin bei BP-Langzeittherapie (Zoledronat) und niedrig dosierter, kleinvolumiger Bestrahlung (20 Gy) einer Mamma-Ca-Metastase im rechten aufsteigenden Unterkiefer-AST.

52

Im Focus Onkologie 3 | 2005

K.A. Grötz: Dtsch Zahnärztl Z 2002; 57:509–11/ Strahlenther Onkol 2003; 179:275–8

KA Grötz, IJ Diel (ASO/DKG): Im Focus Onkologie 8, 52 – 55 (2004)

DGZMK- Stellungnahme 2006

Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation

Gemeinsame wissenschaftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), der Arbeitsgemeinschaft (AG) Kieferchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Einleitung

Bisphosphonate (BP) werden seit über 20 Jahren erfolgreich beim multiplen Myelom und bei ossärer Metastasierung solider Tumoren, aber auch bei Osteoporose und anderen Knochenstoffwechselstörungen eingesetzt. Rasch progrediente Erkrankungsverläufe können mit Erfolg behandelt werden [Rosen et al. 2004, Saad et al. 2004]. Chemisch ähneln die BP dem Pyrophosphat, das u.a. als endogener Regulator der Knochenmineralisation Bedeutung hat. Im Gegensatz zu dessen Phosphor-Sauerstoff-Phosphor-Bindung (P-O-P-Bindung) weisen alle BP eine gegenüber enzymatischer Spaltung und saurer Hydrolyse resistente Phosphor-Kohlenstoff-Phosphor-Bindung (P-C-P-Bindung) im Zentrum der Strukturformel auf [Rogers et al. 2000]. Sie vermindern vor allem die osteoklastäre Resorption und erzielen damit eine positive Gewebebilanz im Knochen. BP werden kovalent an den Hydroxylapatit des Knochens gebunden, die Halbwertszeit kann je nach Medikament zwischen wenigen Monaten und Jahren betragen.

- ONJ-Prophylaxe vor BP-Therapie
- ONJ-Prävention unter BP-Therapie
- Früherkennung der BP-ONJ

www.DGZMK.de

vor Therapie

- Beratung vor BP-Langzeittherapie
 - Aufklärung über Risiko der ONJ
 - Evaluation des individuellen Risikoprofils
 - Sanierung potentieller Infektionsherde
 - Überprüfung tegumental getragenen Zahnersatzes (Druckstellen?)
 - Einbinden in ein kontinuierliches Recall

vor BP - Therapie

Überweisung an ZMK und/oder MKG

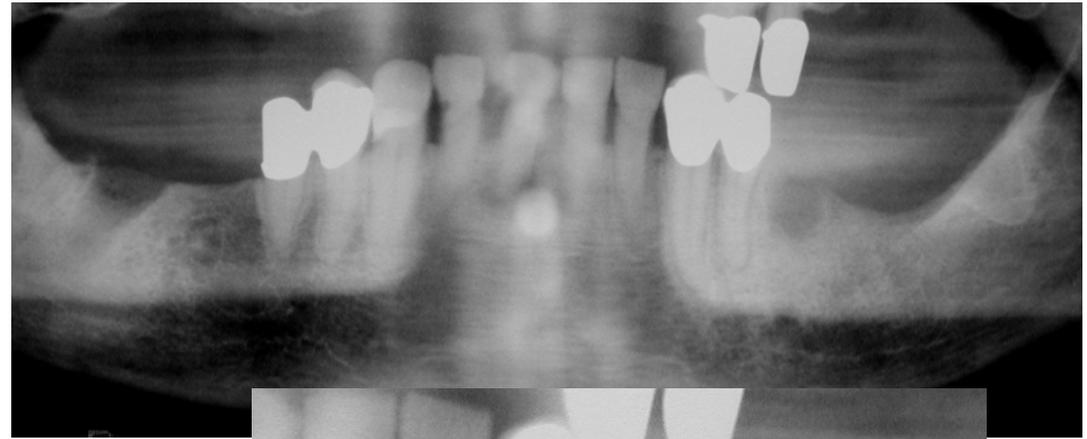
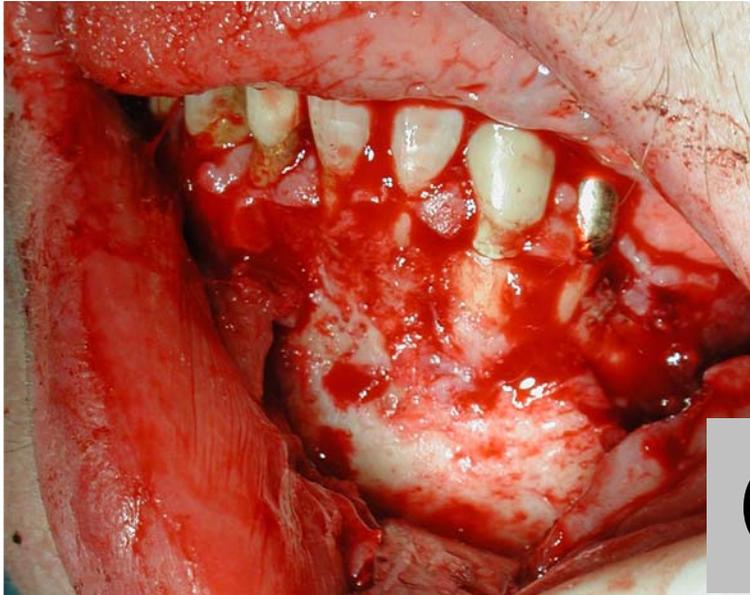
- ❖ Basisinformation:
falls onkologischer Therapieansatz - kurativ versus palliativ
- ❖ relevante Informationen zur Therapie:
 - welche Grunderkrankung, welche BP-Indikation?
 - welches BP?
 - welche Applikationsform (i.v. versus oral)?
 - welche Dosierung?
 - welche Intervalle und Applikationsdauer?
 - welche weitere (onkologische) Therapie (ChT, RT, Hormonth., Immunth., Cortison)?

potentielle Kofaktoren BP-ONJ

- **BP-Langzeittherapie (Präparat, Dosis, Applikation etc.) und**
- dentogene enossale Infektion / Keimkontamination
 - durch marginale Parodontitis
 - durch avitale Zähne / apikale Granulome
- u./o.
- Weichteil-Knochen-Wunden
 - Extraktionsalveolen
 - Kieferoperationen
 - Prothesendruckstellen
 - Mikrotraumata
- u./o.
- Osseodestruktion durch Kiefermetastasen
- u./o.
- Kopf-Hals-Strahlentherapie
- u./o.
- systemische Chemotherapie
- u./o.
- Immuntherapie
- u./o.
- Cortisontherapie

⇒ **individuelles Risikoprofil**

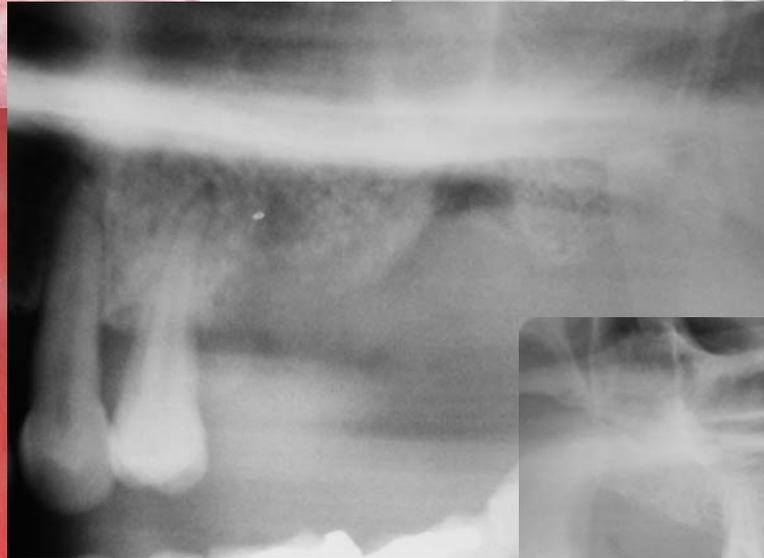
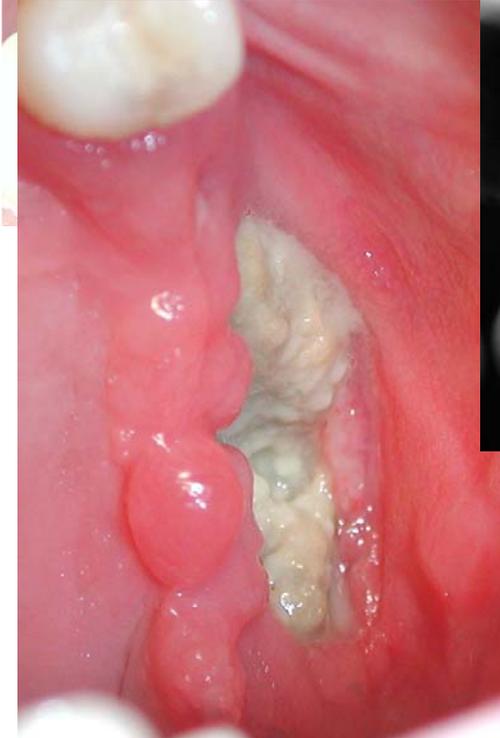
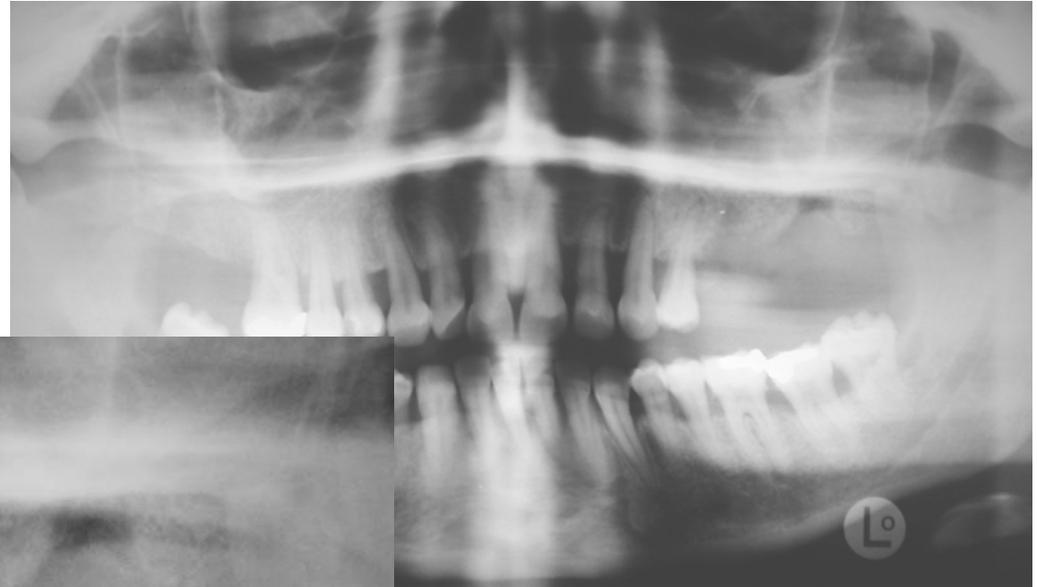
Parodontitis marginalis



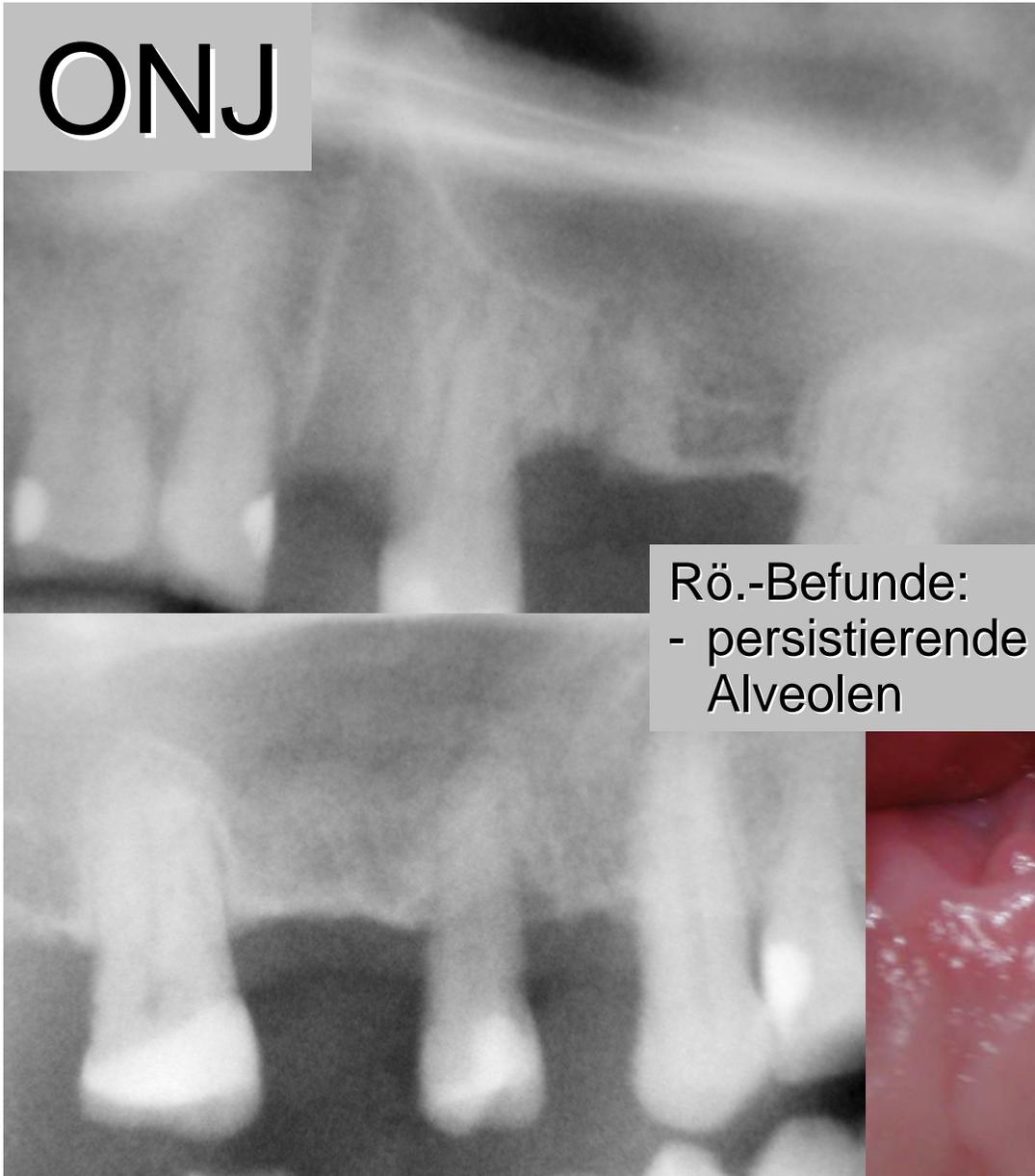
ONJ



Z.n. Spontanverlust gelockerter Zähne



ONJ



Rö.-Befunde:
- persistierende Alveolen

Z.n. Entfernung von Zähnen

Frühstadium BP-ONJ

Leitsymptome:

- Schmerzen,
- Foetor !!
- Os-Sondierung (Os libera)



vor Therapie

- chirurgische Zahnsanierung – Indikation:
 - fortgeschrittene Parodontopathie / Lockerungsgrad III,
 - nicht erhaltungswürdige u. tief kariöse Zähne,
 - ggf. avitale Zähne, Retinierte m. Schlupfwinkelinfektion
- Vorgehen:
 - möglichst atraumatische Zahnentfernung
 - Glätten scharfer Alveolenkanten
 - primärer Wundverschluss, ggf. plastische Deckung
 - Therapiebeginn nach Wundkonsolidierung

Z.n. Prothesendruckstellen



ONJ



vor Therapie

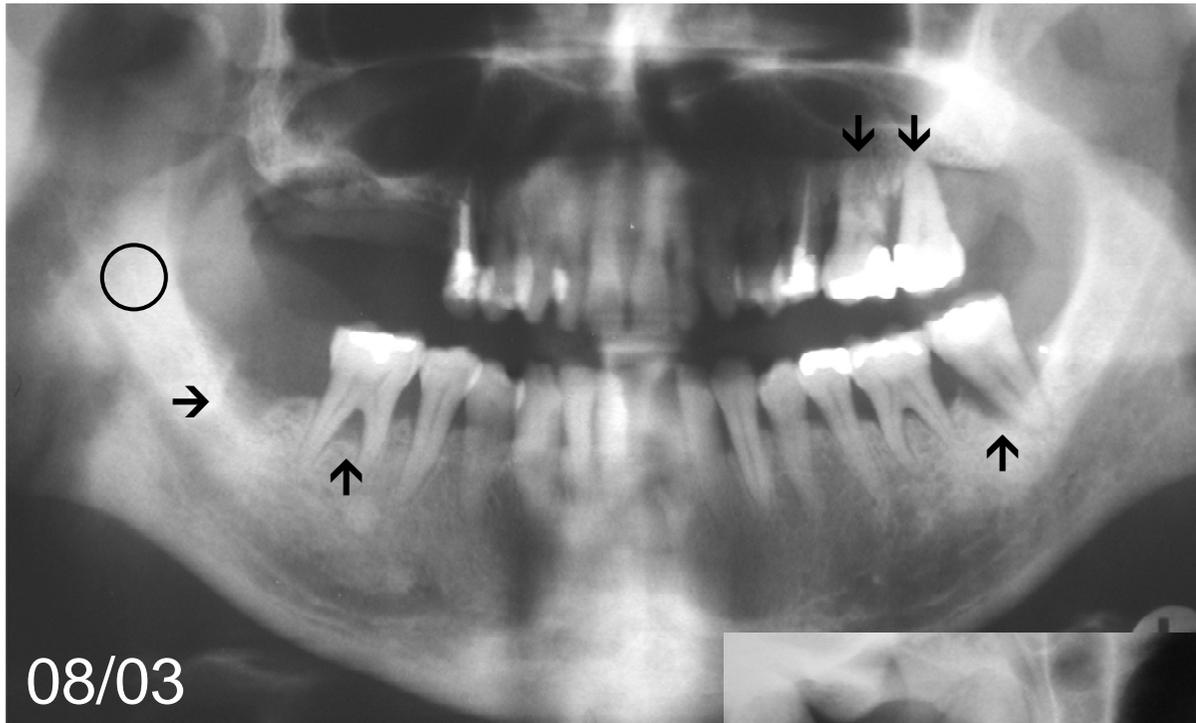
- Kontrolle, ggf. Anpassung schleimhautmorphologischer Befunde, Infektionen
- chirurgische Sanierung weiterer Fehlbildungen
plastische Deckung persistierender Defekte
Abtragen von Exostosen, Tumorresten
(z.B. prominente Lippen, Kieferknorpel, Kiefergelenkknorpel, Kiefergelenkknorpel)
Sanierung klinischer Infektionsherde (z.B. Zungenherde)
- Entfernung von Zahngestehungen
- Instruktion zum Umfang der Mundhygiene
- ggf. Beratung zum Restzahnstatus
- Motivations- und einfühlsame Beratung

**zunächst:
weitgehend normaler zahnärztlicher
Behandlungsumfang,
nur eben diszipliniert einhalten!!**

potentielle Kofaktoren BP-ONJ

- **BP-Langzeittherapie (welches?) und**
- dentogene enossale Infektion / Keimkontamination
 - durch marginale Parodontitis
 - durch avitale Zähne / apikale Granulome
- u./o.
- Weichteil-Knochen-Wunden
 - Extraktionsalveolen
 - Kieferoperationen
 - Prothesendruckstellen
 - Mikrotraumata
- u./o.
- Osseodestruktion durch Kiefermetastasen
- u./o.
- **Kopf-Hals-Strahlentherapie**
- u./o.
- systemische Chemotherapie
- u./o.
- Immuntherapie
- u./o.
- Cortisontherapie

⇒ **individuelles Risikoprofil**



08/03

- 18.08.03 ONJ re. UK
- 26.08.03 Erstvorst. MKG
- Amoxicillin + Clavulansäure
- 09/03 Zweitbef. UK-Front
– Rev. – Abheilung
- multiple Rev. + offene NB
- 03/05 Kontinuitätsresekt.

- 95: ED Mamma-Ca
- 11/98: oss. Metas BWS, LWS, Becken - lokale RT
- 99: 6 Zy. CMF; Tamoxifen
- danach Aredia
- ab 03/03 Zometa + Aromasin
- 06/03 Meta re. UK
24.07.-20.08. lok RT 40Gy



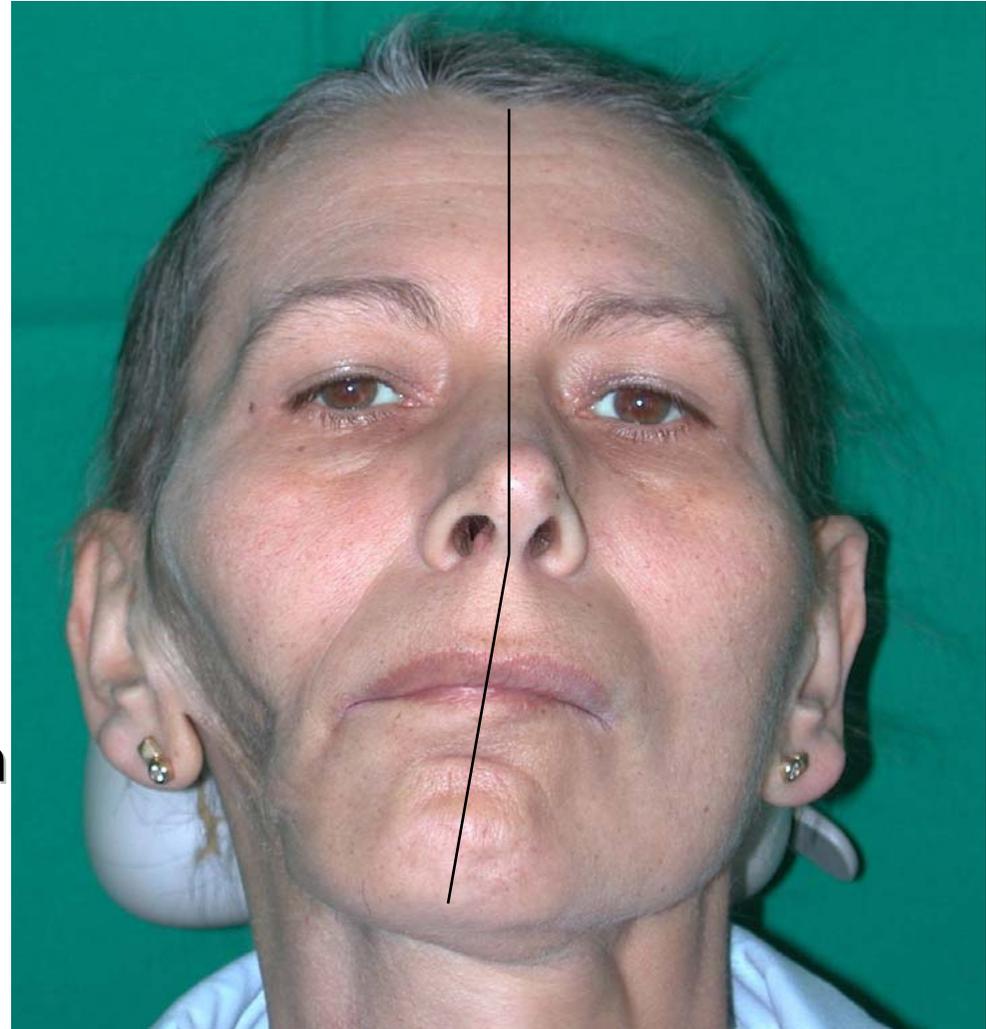
03/05



UK-Resektat

UK-Deviation

Keine Kontinuitätsresektion
bei 39 Pat. bzw. 60 ONJ-
Ereignissen ohne RT



Grötz KA, Walter C, Küttner C, Al-Nawas B.
Strahlenth Onkol (submitted)

Individuelles Risikoprofil - Bsp.: BP-Th + RT

BP-ONJ-Kollektive: MKG Univ.-Mainz & HSK-Wiesbaden

- 01/03 bis 09/05 = 35 Mo.
- 63 teils syn-, teils metachrone ONJ bei 42 Pat.
 - MZ: 37 ONJ bei 24 Pat.
 - WI: 26 ONJ bei 18 Pat.

3 Patientinnen mit ONJ bei BP + RT

- alle 3: Indikation zur Kontinuitätsresektion des UK!!
 - Verlust der Kaufunktion
(Deviation des UK-Stumpfes mit Auflösung der Okklusion)
 - Verlust der Sensibilität der Unterlippenhälfte
(N. alv. inf. + N. mentalis)
 - Minderung von Sprech- und Schluckfunktion

während / nach Therapie

- regelmäßiges Recall
 - Kontrolle des Zahnhalteapparates
 - Prothesendruckstellen?
 - Suche nach spontanen Mukosadefekten
(Cave: Sulcus glosso-alveolaris)
 - allgemeines zahnärztliches Recall
(Karies, Füllungs- u. Kronenränder etc.)
 - wichtiger klinischer Befund: **Foetor ex ore**

Früherkennung



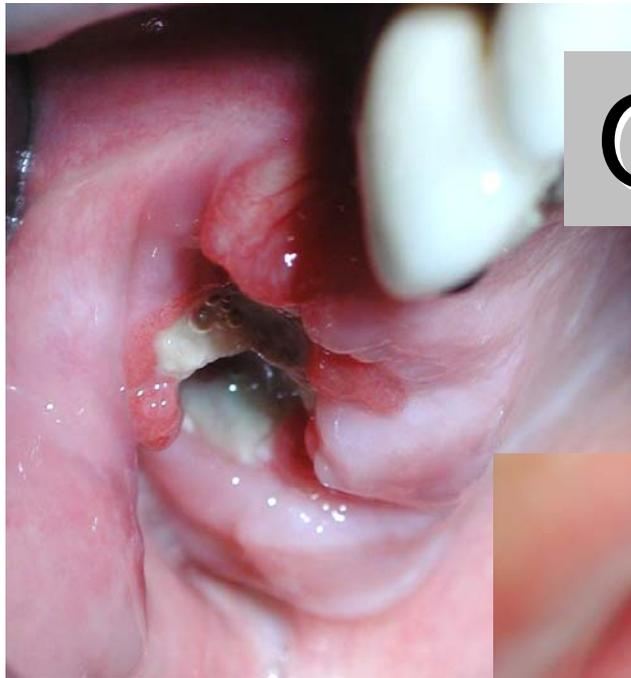
Rö.-Befunde:

- unscharf begrenzte Osteolyse
- „persistierende“ Alveole

ONJ



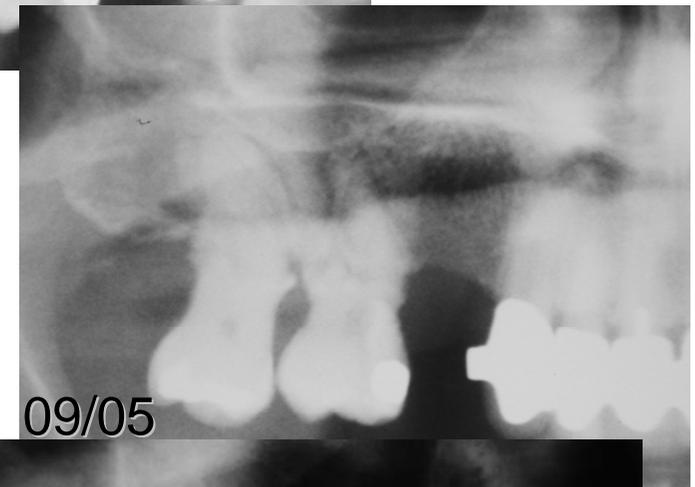
Früherkennung



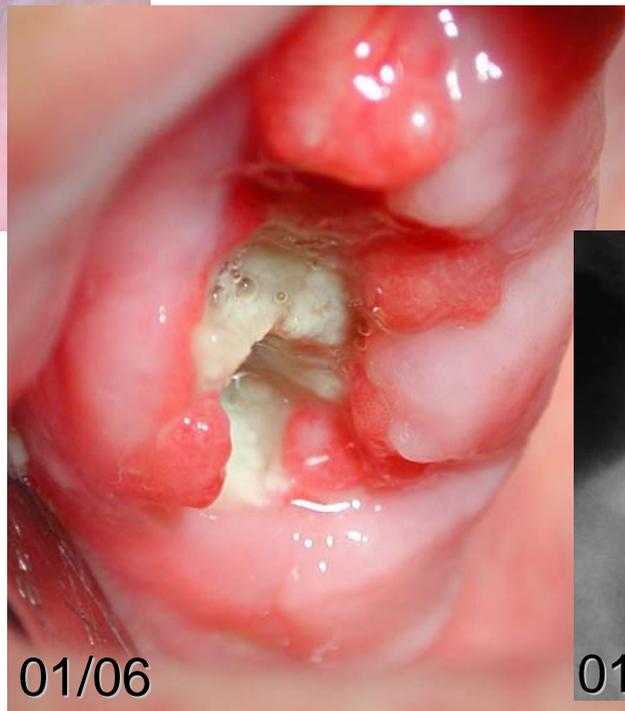
ONJ



09/03



09/05



01/06



01/06

Rö.-Befund:
- „persistierende
Alveole“

Grötz KA & Al-Nawas B
Int J Oral Maxillofac Surg
2006; 64: 1571

während / nach Therapie

- besondere Kautelen bei Kiefer-Operationen
 - Prävention einer ONJ
 - perioperative, systemische antiinfektive Prophylaxe (Amoxicillin)
 - atraumatische Operation
 - sorgfältiges Abtragen scharfer Knochenkanten
 - primär plastische Deckung (epiperiostal)
 - langfristige Kontrollen: **Spätdehiszenz**
 - ggf. Röntgen-Verlaufskontrolle: „**persistierende Alveole**“

Zentrale Frage:

Relevanz der ONJ für BP-Langzeittherapie-Patienten

Inzidenz-Untersuchung

1. Phase:

Patientenkollektive an den HSK Wiesbaden

- ossär metastasiertes Mamma-Ca. (Gyn.-Onkol.; Prof. du Bois)
- Plasmozytom (Hämatol.-Onkol.; Prof. Frickhofen)

Pat.-Untersuchung + Datenanalyse

- MKG HSK-WI (Prof. Grötz, Dr. Küttner) und
MKG Univ.-MZ (Prof. Wagner, PD Al-Nawas, Dr. Walter)

2. Phase: Multizentrische Studie

Inzidenz

Bamias A et al J Clin Oncol; Dez. 2005; 23: 8580 – 7 (Athen, Griechenland)

- 01/97 - 07/03: n = 252 Pat. mit BP-Langzeitth. (Pamidronat & Zoledronat)

- ONJ: 17 / 252 (6,7 %)

Plasmocytom 11/111 (9,9 %)

Mamma-Ca 2/ 70 (2,9 %)

Prostata-Ca 3/ 46 (6,5 %)

andere NPL 1/ 25 (4,0 %)

- 4 - 12 Mo. Th.-Dauer 1,5% vs. 37 – 48 Mo. Th.-Dauer 7,7 %
- Ø ONJ < 4 Mo. Th.-Dauer

HSK WI (Zwischenauswertung)

- 01/00 – 03/06

Plasmocytom 4/ 83 (4,8 %)

Mamma-Ca 4/ 73 (5,5 %)

MDACC MD Anderson Cancer Center (mündliche Information)

- 94 - 01: n = 4.000 Pat. mit i.v. BP-Langzeitth.

- ONJ: 33 / 4.000 (0,83 %)

Plasmocytom ? (2,8 %)

Mamma-Ca ? (1,2 %)

Zervas K et al. 2006

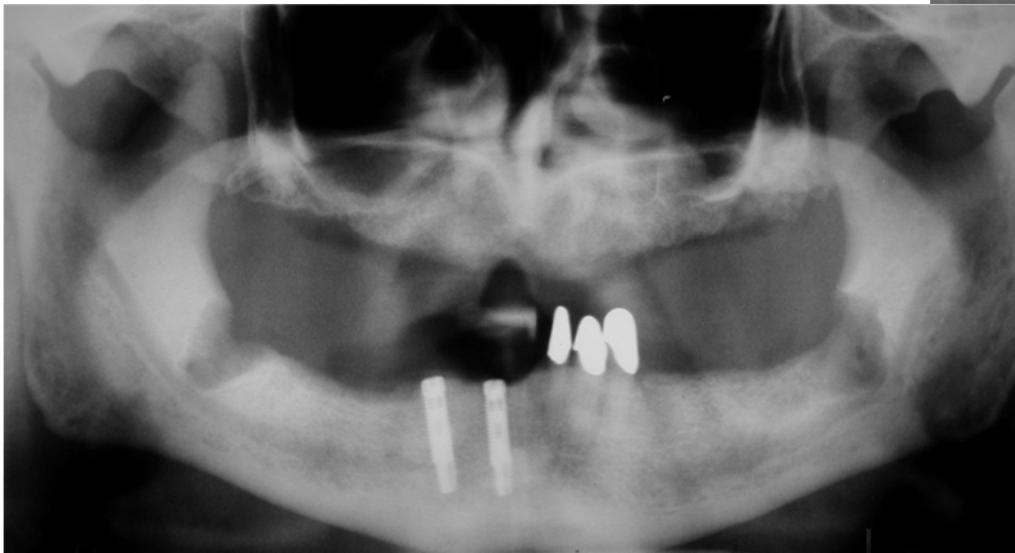
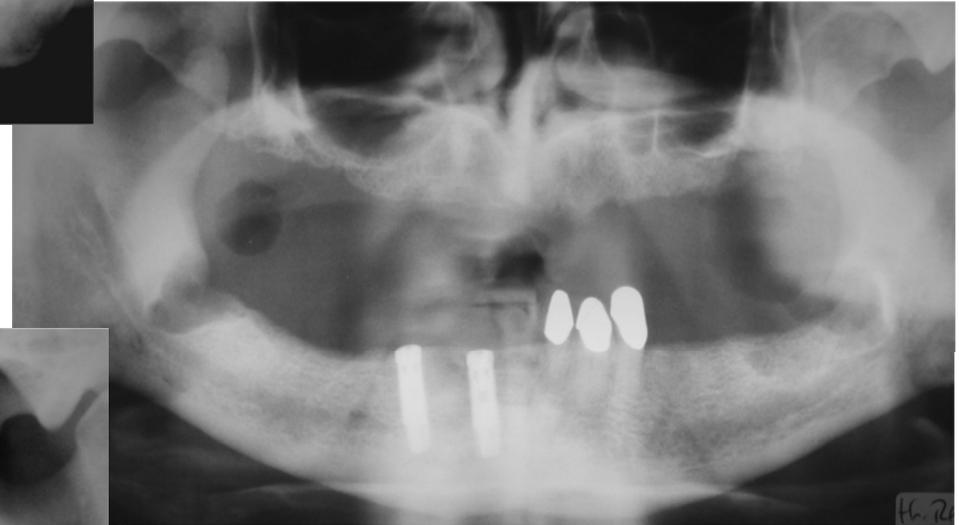
Plasmocytom 28/254 (11 %)

Dimopoulos MA et al. 2006

Plasmocytom 15/202 (7,4 %)



ONJ



- Rö.-Befunde:
- scharf begrenzte, persistierende „Osteotomie-Alveolen“
 - enossale Implantate

DGZMK-Stellungnahme (Grötz/Wiesbaden; Kreuzsch/Hamburg):
„Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation“

- ONJ-Prophylaxe vor BP-Therapie
- ONJ-Prävention unter BP-Therapie
- Früherkennung der BP-ONJ



DGMKG-Leitlinie (Al-Nawas/Mainz; Piesold/Erfurt; Grötz/Wiesbaden):
„Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ)“

- Diagnostik bei V.a. BP-ONJ
- Therapie der manifesten BP-ONJ
- Rehabilitation nach Ausheilung der BP-ONJ