

**Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Alexander C. Kübler

Osteonekroseprophylaxe bei Bisphosphonatpatienten - Entwicklung eines Präventionskonzeptes

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Anna Denz
aus Bad Friedrichshall**

Würzburg, November 2010

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. T. Reuther

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. J. Groll

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 05. 2011

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung und Zielsetzung	1
1.1 Allgemeines.....	1
1.2 Bisphosphonate.....	3
1.2.1 Wirkmechanismus.....	3
1.2.2 Pharmakokinetik.....	3
1.2.3 Einsatzgebiete.....	4
1.2.4 Bisphosphonattypen.....	6
1.3 Osteonekrosen.....	7
1.3.1 Entstehung der Osteonekrosen.....	9
1.3.2 Ursachen für Osteonekrosen.....	10
1.3.3 Klinische Zeichen der Osteonekrose.....	11
1.3.4 Risikogruppen.....	13
1.3.5 Problematik im Therapiekonzept der Osteonekrosen.....	13
1.4 Problematik in der zahnärztlichen Behandlung von Bisphosphonatpatienten.....	15
1.5 Zielsetzung.....	16
2 Patienten und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv.....	17
2.1 Methode.....	17
2.2.1 Anamnese.....	20
2.2.1.1 Allgemeine Anamnese.....	20
2.2.1.2 Spezielle Anamnese.....	22
2.2.2 Befund.....	23
2.2.2.1 Allgemeiner Befund.....	23
2.2.2.2 Spezieller Befund.....	25
2.2.2.3 Dentale Untersuchung.....	26
2.2.2.4 Parodontologische Untersuchung.....	29

2.2.2.5 Prothetische Untersuchung.....	34
2.2.2.6 Röntgenologischer Befund.....	36
2.2.2.7 Laborparameter.....	37
2.2.3 Spezielle Anamnese und Befund bei BRONJ.....	37
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Etablierung eines Prophylaxeprotokolls.....	39
3.2 Parameter innerhalb des Prophylaxeprotokolls.....	39
3.2.1 Geschlechtsverteilung beider Kollektive.....	40
3.2.2 Krankheitsverteilung.....	40
3.2.3 Zeitaufwand für die Recallsitzungen.....	41
3.2.4 Kosten innerhalb des Prophylaxeprotokolls.....	42
3.3 Problematik hinsichtlich der Durchführbarkeit des Recall- systems.....	43
4 Diskussion.....	44
4.1 Erhebung der Anamnese.....	46
4.2 Erhebung des Befundes.....	48
4.2.1 Dentaler Befund.....	49
4.2.2 Parodontaler Befund.....	51
4.2.3 Prothetischer Befund.....	52
4.2.4 Röntgenologischer Befund.....	53
4.3 Vorgehen bei Sekundärprophylaxe.....	54
5 Zusammenfassung.....	59
6 Literaturverzeichnis.....	61

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1 Allgemeines

Bisphosphonate sind Teil einer weit verbreiteten Medikamentengruppe. Sie werden seit Jahrzehnten bei Knochenstoffwechselstörungen, z. B. Osteoporose und Knochenmetastasen eingesetzt (27). Zudem haben sie auch in der adjuvanten Tumorthherapie, wie z. B. in der Behandlung vom multiplen Myelom sowie dem metastasierenden Mamma- und Prostatakarzinom, einen hohen Stellenwert eingenommen.

Die Strategie in der Osteoporosebehandlung besteht darin, die durch Osteoklasten verursachte Resorption von Knochenpongiosa zu verhindern und so deren Dichte zu erhalten (18). Zu diesem Zweck werden oral eingenommene Bisphosphonate verschrieben. Dazu gehören Etidronat (Didronel ®), Risedronat (Actonel ®), Tiludronat (Skelid ®) und Alendronat (Fosamax ®).

Hochpotente Bisphosphonate werden intravenös verabreicht und zur Behandlung von Knochenmetastasen hauptsächlich bei Mamma- und Prostatakarzinom eingesetzt. Außerdem werden sie angewendet, um Knochenresorptionsdefekte des multiplen Myeloms zu behandeln, sowie zur Therapie schwerer Hyperkalzämien. Bei den verabreichten Bisphosphonaten handelt es sich hierbei um Pamidronat und Zoledronat (18). Diese verhindern durch Osteoklastenhemmung die Größenzunahme der Tumore. Dadurch können pathologische Frakturen vermieden, Knochenschmerzen gemildert, Hyperkalzämien gesenkt und somit die Lebensqualität der Patienten erhöht werden (30).

Neben der erwünschten Wirkung der Bisphosphonate, der Hemmung des Knochenabbaus und damit ossärer Komplikationen, traten bei Patienten als wahrscheinliche Nebenwirkung nekrotische Läsionen, sogenannte bisphosphonat-assoziierte Osteonekrosen (BRONJ, bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws) im Bereich von Ober- und Unterkiefer auf, die oft eine langwierige lokale Wundbehandlung, systemische Antibiotikatherapie und/oder chirurgische Eingriffe zum Abtragen der Nekrosen

erforderlich machten (32). Erst seit 2003 wird zunehmend über diese Nebenwirkungen bei Patienten mit spontan oder nach Zahnextraktion aufgetretenen Osteonekrosen im Kiefer berichtet (17, 20, 35). Da diese Patienten wegen ihrer malignen Grunderkrankung eine zytostatische Chemotherapie und oft weitere Medikamente erhalten, ist eine Wirkungsverstärkung nicht auszuschließen (32). Zusätzlich müssen auch andere Risikofaktoren, wie die zahnmedizinische und familiäre Vorgeschichte des Patienten, der gesellschaftlicher Status, Tabak- und Alkoholkonsum sowie Bestrahlung im Kopf- und Nackenbereich berücksichtigt werden (21).

Wegen der weiten Verbreitung bei hervorragender Wirksamkeit der Bisphosphonate liegt ein erhebliches sozio-ökonomisches Interesse in der Vermeidung bisphosphonatbedingter Komplikationen. Im Jahr 2007 wurden Bisphosphonate insgesamt über 225 Millionen Mal verordnet (1). Ein Jahr später wurden allein in den Vereinigten Staaten von Amerika 27 Millionen Rezepte ausgestellt (1). Darüber hinaus sehen sich vor allem die Zahnärzte in der Pflicht, Patienten mit ihrer schweren Erkrankung eine möglichst unbeschädigte Mundhöhle, ein taugliches Kauorgan und damit eine erträgliche Lebensqualität zu erhalten (15). Um die Risiken für die mit Bisphosphonaten behandelten Patienten, sei es aufgrund einer Osteoporose oder bei Tumorpatienten, zu minimieren und den Schweregrad der Nebenwirkungen in der Mundhöhle während und nach entsprechenden Behandlungen zu reduzieren, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Orthopäden, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen und Zahnärzten gefragt (15). Aufgrund der noch unzureichend erforschten Ursachen für die auftretenden Osteonekrosen ist es noch nicht gelungen, ein einheitliches Prophylaxe- und Therapieprogramm, welches den verschiedenen Risikofaktoren für Osteonekrosen Rechnung trägt, zu entwickeln.

1.2 Bisphosphonate

1.2.1 Wirkmechanismus

Bisphosphonate sind Analoga des endogenen Pyrophosphats, wobei das zentrale Sauerstoffatom (-P-O-P-) durch ein Kohlenstoffatom (P-C-P) ersetzt ist. Sie binden spezifisch an das Hydroxylapatit und werden beim Knochenabbau von Osteoklasten aufgenommen (10). Sie hemmen die Osteoklastentätigkeit effektiv, ebenso die Migration und Anheftung von Osteoklasten an Knochenstrukturen und blockieren so die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen sowie den Knochenabbau (10, 23). Außerdem wird die Adhäsion von Tumorzellen an die Knochenmatrix unterdrückt. Auf diese Weise werden tumorbedingte Osteolysen und Hyperkalzämien vermieden (23).

Stickstofffreie Bisphosphonate werden in den Osteoklasten durch eine Aminoacyltransfer-RNA-Transferase in ATP eingebaut und sind somit zytotoxisch. Stickstoffhaltige Aminobisphosphonate hemmen die Cholesterolsynthese und stören die Signalverarbeitung und Funktion der Osteoklasten (10).

Die einzelnen Bisphosphonate unterscheiden sich in Pharmakokinetik, Wirkstärke und dem Verhältnis der Knochenresorption und -mineralisation.

Die Halbwertszeit der Bisphosphonate im Knochen beträgt Monate bis Jahre (10, 23). Damit kann eine lang andauernde Wirkung dieser Medikamente erklärt werden.

1.2.2 Pharmakokinetik

Die P-C-P-Bindung ist völlig resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse. Die derzeitigen verwendeten Bisphosphonate werden demzufolge unverändert aufgenommen, abgelagert und wieder ausgeschieden. Die intestinale Resorption ist gering und beträgt zwischen < 1 und 10% (2).

Die neueren Aminobisphosphonate werden nur zu weniger als 1% resorbiert. Die Absorption wird weiter vermindert mit gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, speziell mit Kalzium. Zwanzig bis fünfzig Prozent der resorbierten Menge wird auf der Knochenoberfläche gespeichert. Der Rest wird innerhalb des Tages im Urin oder Stuhl ausgeschieden (2).

Im Gegensatz zum Blut (Halbwertszeiten von 1-15h) beträgt die Halbwertszeit im Skelett viele Jahre, ähnlich wie bei anderen Substanzen mit hoher Affinität zum Knochen, wie z.B. Tetracyclin. Diese lange Präsenz im Knochen erklärt auch die lang andauernde Wirkung dieser Medikamentengruppe (2).

Die Pharmakokinetik der Bisphosphonate ist in Abbildung 1 dargestellt.

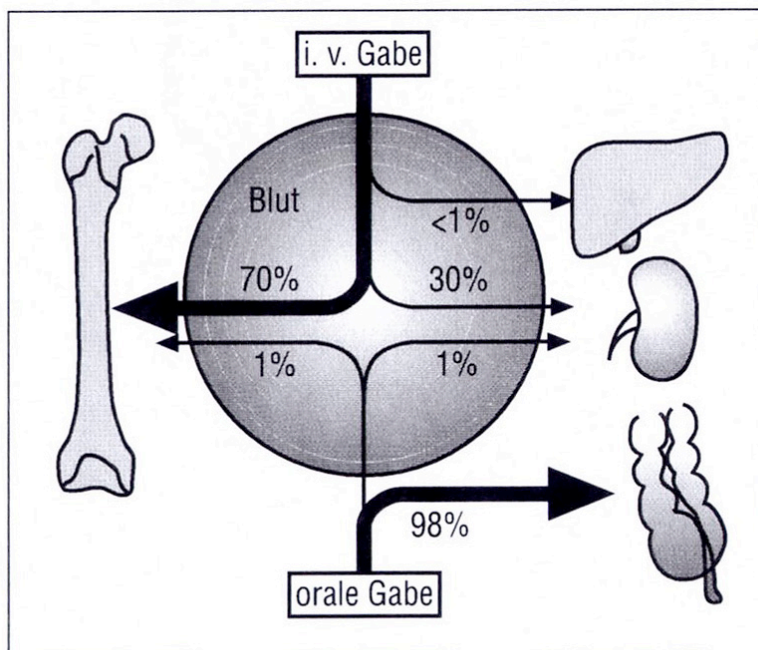


Abbildung 1: Pharmakokinetik der Bisphosphonate (2)

1.2.3 Einsatzgebiete

In Tabelle 1 sind die derzeit zur Therapie bei onkologischen Erkrankungen eingesetzten Bisphosphonate mit den entsprechenden Indikationen aufgeführt.

Bei malignen Erkrankungen können die Regulationsmechanismen des Knochenumbaus stark gestört sein. Dafür verantwortlich sind Osteoklasten stimulierende Mediatoren (z. B. TNF-alpha, IL-1, IL-6, TGF-alpha), die von Tumorzellen sezerniert werden können.

Der so verursachte überwiegende Knochenabbau kann zu einer starken Abnahme der Knochendichte z.B. beim Plasmozytom oder zu Osteolysen und Hyperkalzämien führen (32).

Da Bisphosphonate besonders an Stellen hohen Knochenumbaus binden, werden sie frühzeitig bei neoplastischen Knochenmanifestationen eingesetzt, um pathologische Frakturen, Osteolysen, Hyperkalzämien und Schmerzen zu reduzieren. Auch in der Osteoporosetherapie finden sie verbreitet Anwendung (32).

Tabelle 1: Einsatzgebiete der zur Therapie eingesetzten Bisphosphonate (32)

Bisphosphonate	Handelsname	Indikation
Clodronsäure (Clodronat)	Bonefos ®, Ostac ®	Osteolytische Knochenmetastasen solider Tumoren oder hämatologischer Neoplasien, dadurch bedingte Hyperkalzämie
Ibandronsäure (Ibandronat)	Bondronat ®	Tumorinduzierte Hyperkalzämie mit und ohne Knochenmetastasen Prävention von Osteolysen bei Mammakarzinom mit Knochenmetastasen
Pamidronsäure (Pamidronat)	Aredia ®, Pamidronat-Mayne ®	Hyperkalzämie, Senkung der skelettbezogenen Morbidität beim Mammakarzinom und Plasmozytom, Morbus Paget des Knochens
Zoledronsäure (Zoledronat)	Zometa ®	Tumorinduzierte Hyperkalzämie, Prävention skelettbezogener Komplikationen bei fortgeschrittenem, auf das Skelett ausgedehntem Tumor

1.2.4 Bisphosphonattypen

Im Hinblick auf die Applikation der Bisphosphonate wird zwischen oral und intravenös verabreichten Bisphosphonaten unterschieden.

Oral verabreichte Bisphosphonate werden hauptsächlich zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt. Nach oraler Gabe werden die Bisphosphonate schlecht resorbiert (0,5-5% je nach Substanz), die Verweildauer im Blut beträgt wenige Stunden. Ihre Bindung im Knochengewebe ist jedoch sehr stark. Die Halbwertszeiten für die Elimination aus dem Knochen liegen im Bereich von Monaten bzw. Jahren (16).

Die peroral angewandten Substanzen können schleimhautschädigend in der Speiseröhre und im oberen Magen-Darm-Trakt wirken. Zusätzlich können grippeähnliche Symptome, wie Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall auftreten (2, 16, 21).

Das Einnahmeschema zur Förderung einer raschen Passage von Speiseröhre und Magen ist recht kompliziert (z.B. 30 min vor dem Frühstück in aufrechter Körperhaltung einnehmen, 200 ml Leitungswasser trinken), die aufrechte Körperhaltung dann 30 min bewahren) (16).

Für den intravenösen Einsatz der Bisphosphonate sind die Prävention und Therapie der tumorinduzierten Skelettdestruktion die Hauptindikationen, insbesondere beim Mammakarzinom, Prostatakarzinom und multiplen Myelom.

Die Infusionen werden in der Regel in monatlichen Abständen gegeben und je nach klinischen Erfordernissen mit Hormon-, Chemo- oder Strahlentherapie kombiniert (2). Besonders wird Zoledronsäure, eine Substanz der „dritten Generation“ empfohlen, da eine Dosis von nur 4 mg intravenös im Abstand von 3-4 Wochen wirksam ist. Die Osteolyse wird gebremst und die Hyperkalzämie gebessert (16).

Neuerdings wird auch eine einmal jährliche Infusion von Zoledronat und eine parenterale Gabe von Ibandronat, die alle 3 Monate gegeben wird, angewendet (29).

Tabelle 2 zeigt die verschiedenen Bisphosphonattypen in Abhängigkeit der aufgetretenen Osteonekrosen, bei peroraler und intravenöser Gabe.

Tabelle 2: Übersicht der Bisphosphonat-Wirkstoffe (15)

Wirkstoff (Bisphosphonat)	BP-ONJ aufgetreten		rel. Potenz (Hemmung der Knochenresorb.)	Produkte, Auswahl (#: Generika vorhanden)	Marktbe- deutung
	bei p. o. -Gabe (häufig bei Osteoporose)	bei i. v. -Gabe (häufig bei malignen Erkrankungen)			
Etidronat	-		1	Didronel®, Diphos®, #	+
Tiludronat	-		10	Skelid®	-
Clodronat	-	-	10	Bonefos®, Ostac®, #	(+)
Pamidronat		++	100	Aredia®, Pamifos®	+
Alendronat	+		1000	Fosamax®, Fosavance® #	+++
Risedronat	(+)		5000	Actonel®	++
Ibandronat	-	(+)	10000	Bondronat®, Bonviva®	++
Zoledronat		++	20000	Aclasta®, Zometa®	++

1.3 Osteonekrosen

Die Anzahl der bei der Arzneimittelkommission Zahnärzte (AKZ) in den Jahren 2004 bis 2008 eingegangenen Berichte zur unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) „Osteonekrose“ unter Bisphosphonattherapie und die Verteilung der gemeldeten Wirkstoffe ist in Abbildung 2 dargestellt. Die weltweit erste Publikation zur Problematik der bisphosphonat-induzierten Osteonekrosen stammt von Marx im Jahr 2003 (17). Die ersten diesbezüglichen UAW-Meldungen an die AKZ wurden im Jahr 2004 registriert. Im Jahr 2005 wurde diese UAW mit insgesamt 25 Meldungen von Zahnärzten am häufigsten gemeldet. In Übereinstimmung mit der internationalen Literatur wurden auch an die AKZ bisher die meisten Osteonekrosen unter intravenös appliziertem Zoledronat gemeldet (31).

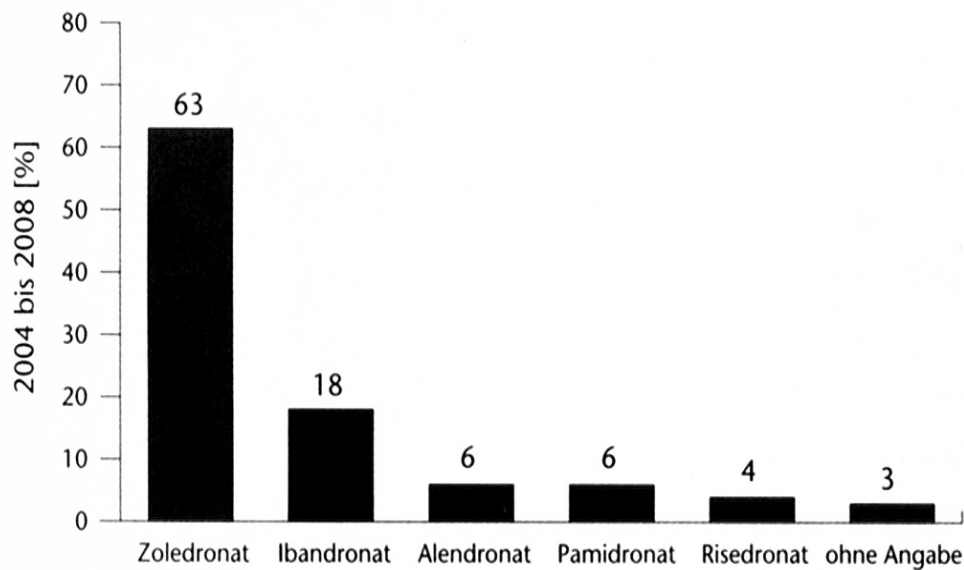


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der UAW von Bisphosphonaten an die AKZ von 2004 bis 2008 (31)

Von etwa 45 Millionen Patienten, die orale Bisphosphonate zur Osteoporosetherapie erhalten haben, wurden bisher insgesamt nur etwas über 300 Fälle von BRONJ bei Nicht-Tumorpatienten beschrieben (29, 31). In mehr als 60 000 Patientenjahren mit Exposition stickstoffhaltiger potenter Bisphosphonate in bis 2006 durchgeführten Multicenter-Osteoporosestudien mit Follow-up-Zeiträumen von drei bis zehn Jahren wurde kein einziger Fall einer bisphosphonatinduzierten Osteonekrose berichtet (29, 31).

Die meisten Fälle von BRONJ werden bei Tumorpatienten beobachtet, und hier insbesondere bei Patienten mit Multiplem Myelom und bei fortgeschrittenen metastasierenden Mamma- und Prostatakarzinomen (31). Im Gegensatz zu Osteoporosepatienten wird davon ausgegangen, dass das kumulative Risiko, eine BRONJ zu entwickeln, bei Tumorpatienten etwa 900-fach höher anzusetzen ist (31).

1.3.1 Entstehung der Osteonekrosen

Obwohl eine kausale Verbindung zwischen Bisphosphonattherapie und freiliegendem Knochen vielleicht nie nachgewiesen werden kann, zeigen die verwendeten Arzneistoffe Pamidronat, Zoledronat und weniger häufig auch Alendronat einen direkten Zusammenhang auf, der nicht übersehen werden kann (18, 29).

Nach Marx existieren zwei Theorien, die zur Erklärung dieser Komplikationen in den Vordergrund gerückt sind (18):

Die führende Theorie lässt vermuten, dass durch den hemmenden Effekt auf die Osteoklasten die Beendigung von Knochenumbau und Knochenstoffwechsel hervorgerufen wird, unabhängig davon, ob die Bisphosphonate zur Verminderung des Knochen-dichteverlustes bei Osteoporose oder zur Prävention der metastatischen Tumorausbreitung im Knochen selbst gegeben werden.

Bei der Behandlung der Osteoporose schränken die Verwendung weniger potenter Bisphosphonate und die mäßig potenten Bisphosphonate, wie Alendronat, die Funktion der Osteoklasten weniger stark ein. Als Folge trägt dies dazu bei, dass die Osteoporose unter Kontrolle gebracht wird. Dabei kommt es aber nicht zu einer Ausheilung (18).

Marx erläutert, dass erst wesentlich höhere Gesamtdosen der Bisphosphonate über einen längeren Zeitraum verabreicht werden müssen, ehe es zum Auftreten von freiliegendem Knochen kommt (18).

Um die von Tumoren ausgehenden ossären Metastasierungen zu kontrollieren, werden hochpotente Bisphosphonate wie Zoledronat und Pamidronat verabreicht. Diese inhibieren die Osteoklasten irreversibel und wirken laut Marx und Schirmer toxisch auf die Osteoklasten, was deren verstärkte Apoptose bewirkt (18, 32).

Weil aber die Kiefer eine bessere Blutversorgung als andere Knochen aufweisen und zudem einen schnelleren Knochenstoffwechsel, kommt es zu einer relativ höheren Ansammlung der Bisphosphonate im Kiefer.

Marx wendet ein, dass eine normale Osteoklastentätigkeit für einen vitalen Knochen erforderlich sei. Bei einer effizienten Hemmung der Knochenresorption komme es jedoch zu einer Anreicherung nicht vitaler Osteozyten und damit zu Mikrofrakturen der Knochenmatrix (18).

Die Gegentheorie stützt sich allein auf experimentelle Nachweise. Zoledronsäure soll im Tierexperiment endotheliale Zellen zerstören und deren verstärkte Apoptose bewirken. Es stellte sich heraus, dass Pamidronat und Zoledronat die kapilläre Neoangiogenese hemmen und dass dieser antiangiogene Effekt möglicherweise die Ursache der Nekrosen der Kieferknochen darstellt (18, 32).

1.3.2 Ursachen für Osteonekrosen

Zahlreiche Studien berichten über das Auftreten der Osteonekrosen (4, 5, 8, 14, 18, 21, 28, 29, 30, 32, 34). Neuere experimentelle und epidemiologische Studien haben einen Zusammenhang zwischen monatlicher intravenöser Bisphosphonattherapie und der Entwicklung von BRONJ nachgewiesen (4, 15, 19, 28, 29).

Besonders häufig wird dabei auf einen Zusammenhang mit zahnärztlichen chirurgischen Eingriffen hingewiesen. Abhängig von der verabreichten Dosis kann es auch bei oraler Einnahme zu Wundheilungsstörungen und Knochennekrosen nach oralchirurgischen Eingriffen kommen (15). So konnten Migliorati, Ficarra und Smeets feststellen, dass bei den meisten ihrer Patienten mit nekrotischem Knochen erst kürzlich Zahnextraktionen vorgenommen worden waren (8, 21, 34). Assael sieht in zahnärztlichen Extraktionen die einzige Intervention, die das Risiko einer Osteonekrose bei allen Patienten, die mit Bisphosphonaten therapiert werden, erhöht (1).

Bei einigen Patienten jedoch traten die Nekrosen auch ohne jegliche Ursache spontan auf (21).

Zudem sind aber weitere Faktoren als mögliche Ursachen für das Entstehen von freiliegendem Knochen mit einzubeziehen. Neben oralchirurgischen Eingriffen spielen auch die Krankheitsgeschichte der Patienten, Medikamenteneinnahme und parodontal geschädigte Zähne eine Rolle (8). Des Weiteren sollten auch Faktoren wie Diabetes mellitus, eine reduzierte Abwehrlage, die Mundhygiene, aber auch die Behandlung mit

Immunsuppressiva, kombiniert mit anderen Risikofaktoren, wie z.B. Rauchkonsum, sowie Radiatio berücksichtigt werden(15, 21).

1.3.3 Klinische Zeichen der Osteonekrose

Der häufigste klinische Befund tritt in Form des Schleimhautulkus (Abb. 5) und freiliegendem, devitalem Knochen auf.

Die Diagnosekriterien einer eigens eingerichteten Taskforce der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) beinhalten erstens eine aktuelle oder frühere Therapie mit Bisphosphonaten, zweitens die Anwesenheit von exponiertem nekrotischen Knochen im Kiefer-/Gesichtsbereich, der seit mehr als 8 Wochen persistiert, sowie drittens die fehlende Anamnese einer therapeutischen Bestrahlung in dieser Region (29).

Der freigelegte Knochen zeigt eine gelblich-weiße Verfärbung und die umgebenden Weichgewebe weisen häufig entzündliche Veränderungen infolge sekundärer Infektion der Mukosa durch Keimzutritt auf (21).



Abbildung 3: Fistelbildung mit anschließender Nekrose im Oberkiefer (15)

Es entwickeln sich Foetor ex ore, Weichteilschwellung, Exsudation, Zahnlockerung, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior (Vincent'sches Zeichen). Später können oro-nasale/-antrale oder oro-kutane Fisteln (Abb. 3) auftreten (8, 27). Der Knochen zeigt keinerlei Blutungsneigung, was klinisch auf einen avitalen Knochen schließen lässt (21, 32). Im Röntgenbild imponieren persistierende Alveolen nach Zahnentfernungen sowie später wolkenförmige Aufhellungen und Sequestrierungen (27). Persistierende Extraktionswunden und Ulzerationen sind häufig zu beobachten (Abb. 4).



Abbildung 4: Nicht heilende Extraktionswunde mit Knochennekrose. Zustand nach Extraktion. Der Patient wurde wegen Plasmozytom mit Bisphosphonaten behandelt (15).



Abbildung 5: Ulzeration bei Patientin, die wegen Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt wird (15).

1.3.4 Risikogruppen

Patienten mit Bisphosphonatmedikation können bei zahnärztlichen und oral-chirurgischen Eingriffen zwei Risikogruppen zugeordnet werden. Dieses Risikoprofil bestimmt den Umfang der Osteonekroseprophylaxe:

Hochrisikopatienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie und oft zusätzlicher Chemo-, Strahlen- oder Kortikoidtherapie bei Knochenmetastasen einer malignen Grunderkrankung(27).

Niedrigrisikopatienten mit alleiniger oraler Bisphosphonattherapie bei nicht kortikoid-induzierter Osteoporose (27).

Zusätzlich erhöht sich innerhalb dieser beiden Gruppen das Risiko bei langer Therapiedauer (> 3 Jahre) deutlich.

1.3.5 Problematik im Therapiekonzept der Osteonekrosen

Die Behandlung einer Osteonekrose gestaltet sich oft schwierig und ein einheitliches Konzept zur Behandlung existiert bis dato noch nicht (8).

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) unterbreitet in ihrem Positionspapier, wie bei der Behandlung bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrosen vorgegangen werden kann. Grundlage der Behandlungsstrategie ist es hier, die Patienten in verschiedene Stadien der BRONJ einzuteilen:

Risikopatienten: Patienten, die dem Risiko ausgesetzt sind, eine BRONJ zu entwickeln, weil sie Bisphosphonate verabreicht bekommen, sollen über die Komplikationen und Warnsignale, die diese Behandlung mit sich bringen kann, aufgeklärt werden (29). Eine weitere Behandlung muss nicht erfolgen.

Stadium 0: Hierbei werden die Patienten, welche bereits unspezifische Symptome, ohne klinischen oder radiologischen Befund aufweisen, symptombezogen behandelt. Zudem werden lokale Faktoren, wie z.B. Karies und parodontale Geschehen therapiert. Falls indiziert, werden auch Analgetika und Antibiotika zur Schmerz- und Infektionskontrolle eingesetzt (29).

Stadium 1: In diesem Stadium ist freiliegender, asymptomatischer, nekrotischer Knochen vorhanden, welcher mit antimikrobiellen Spülungen, wie z.B. 0,12%iges Chlorhexidindigluconat (29) behandelt wird.

Stadium 2: Die Therapie der Wahl beinhaltet die Behandlung des freiliegenden, nekrotischen Knochens mit antimikrobiellen Spülungen und Antibiotika (29).

Stadium 3: Der freiliegende, nekrotische Knochen, welcher Infektion und Schmerzen verursacht und unter anderem z.B. extraorale Fisteln oder pathologische Frakturen aufweist, soll einem Debridement unterzogen werden. Dies beinhaltet auch die Resektion des Knochens in Kombination mit einer Antibiotikatherapie (29).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Unterbrechung der Therapie mit Bisphosphonaten dar. Ficarra erläutert, dass über eine Beendigung oder Unterbrechung der medikamentösen Therapie mit dem Onkologen beratschlagt werden soll und immer gegen das Risiko skelettaler Komplikationen oder einer Hyperkalzämie abgewogen werden muss (8). Mehrere Autoren erwähnen allerdings, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass die Unterbrechung der Medikamentenzufuhr zur Verbesserung der Knochennekrose führt, da die Bisphosphonate im Knochen für längere Zeit gespeichert bleiben (8, 21, 30).

Ausgehend von der Tatsache, dass konservative oder minimalinvasive Therapiemaßnahmen den Krankheitsverlauf bei diesen Patienten nur unbefriedigend beeinflussen können und größere Interventionen häufig zu einer Verschlimmerung der Symptomatik führen, gestalten sich die Therapiekonzepte schwierig und nicht einheitlich (5).

Insgesamt ist die Therapie der Osteonekrosen oft langwierig und erweist sich als schwierig, da chirurgische Eingriffe oft zu weiteren Irritationen des Knochens mit erneut frei liegenden Bereichen führen (32).

Welche therapeutischen Maßnahmen im Einzelnen zur Beherrschung dieser Osteonekrosen empfehlenswert sind, muss weiteren Studien und Forschungen vorbehalten bleiben, worauf auch andere Autoren hinweisen (14, 18, 30, 32).

1.4 Problematik in der zahnärztlichen Behandlung von Bisphosphonatpatienten

Die Problematik in der zahnärztlichen Behandlung der mit Bisphosphonaten therapierten Patienten besteht zum einen oft darin, dass noch immer ein Informationsdefizit unter Patienten existiert (7, 15). Zudem sind sich die Patienten auch häufig nicht sicher, über welchen Zeitraum die Medikation erfolgte (7). Die Erhebung der genauen Anamnese wird damit in den Zahnarztpraxen mit der Frage nach der spezifischen Medikation und Dosierung besonders wichtig. Eine Aufnahme der Frage nach Bisphosphonaten in die Anamnesebögen ist in jedem Fall empfehlenswert (15).

Weiterhin ist es in der zahnärztlichen Behandlung von größter Wichtigkeit, zahnärztliche Eingriffe wie Zahnextraktionen oder sonstige Eingriffe wie operative parodontale Behandlungen etc. noch vor dem Beginn einer Bisphosphonattherapie durchzuführen (21). Deshalb ist es notwendig, für diese Patienten ein einheitliches Prophylaxe- und Behandlungskonzept zu erarbeiten, um Risiken zu minimieren und Komplikationen vermeiden zu können.

Daher ist auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit und der Informationsaustausch zwischen Hausärzten, Onkologen und Zahnärzten essentiell, um eine optimale Prävention und Früherkennung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zu gewährleisten.

1.5 Zielsetzung

Mit dieser Studie sollen folgende Ziele erreicht werden:

1. Entwicklung eines standardisierten Prophylaxeprotokolls zur Primärprophylaxe der bisphosphonatinduzierten Osteonekrose sowie die Überprüfung seiner Durchführbarkeit im Rahmen eines Recallsystems.
2. Etablierung dieses standardisierten zahnärztlichen Recallsystems in der klinischen Routine im Rahmen einer speziellen Sprechstunde.
3. Deskriptive Teilauswertung der in der Etablierungsphase des Recallsystems erhobenen Daten.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende prospektive Studie wurden Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts mit folgenden Grunderkrankungen aufgenommen:

1. Plasmozytom
2. Metastasierendes Mammacarcinom
3. Metastasierendes Prostatacarcinom
4. Osteoporose
5. Knochenmetastasen anderer Malignome

2.2 Methode

Die Akquisition der Patienten erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und in der Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg.

Alle Patienten sollten eine zahnärztliche Untersuchung erhalten, bevor mit der Bisphosphonattherapie begonnen wurde. Während der Therapie erhielten die Patienten ein halbjährliches Recall, welches über einen Zeitraum von zwei Jahren vier Mal in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt wurde. Dabei sollten alle anamnestischen Daten und der Befund aktualisiert werden, um eine kontinuierliche Beobachtung der Wirkung der Bisphosphonate und eventuellen Komplikationen zu gewährleisten. Im Hinblick auf Letztere war es von größter Wichtigkeit, dass diese im Zuge des Recalls baldmöglichst diagnostiziert wurden, um entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

Dem Studienteilnehmer bzw. seinem Hauszahnarzt sollte ein Sanierungsplan erstellt werden, sofern es fragwürdige Füllungen oder Zahnersatz gab. Bei scharfen Kanten, Druckstellen von Prothesen, Entzündungen der Mundschleimhaut und des Parodonts sowie apikalen Läsionen erfolgte die Therapie in der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (ZMK).

Gleichzeitig wurden die Patienten über die Komplikation der bisphosphonatbedingten Osteonekrose des Kiefers informiert und über präventive Maßnahmen intensiv aufgeklärt. Zu diesem Zweck erhielten die Studienteilnehmer eine Patienteninformation (Abb. 6) in Form einer Einverständniserklärung ausgehändigt, die von ihnen zu signieren war. Hierbei wurden die Teilnehmer noch einmal schriftlich über die Risiken und Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie sowie über den Ablauf der Studie und die Anonymisierung der Patientendaten aufgeklärt.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg wurde zur Durchführung der Studie eingeholt.

Patienteninformation

Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie im Kiefer-Gesichtsbereich

Sehr geehrte Patienten / innen,

Sie unterziehen sich in der Medizinischen Klinik II der Universität Würzburg einer Therapie mit Bisphosphonaten wegen einer den Knochen betreffenden Grunderkrankung.

Hierzu werden Sie gesondert von Ihrem behandelnden Onkologen aufgeklärt.

Im Rahmen eines Forschungsprojektes der Medizinischen Klinik II und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg sollen die den Kiefer betreffenden Nebenwirkungen dieser sehr hilfreichen Medikamente untersucht werden.

Diese bestehen bei Vorliegen von Erkrankungen der Mundhöhle in einem schmerzlosen Absterben von Knochenanteilen des Kiefers.

Durch eine ausführliche zahnärztliche Erstuntersuchung und durch regelmäßige Kontrollen alle 6 Monate sollen diese Nebenwirkungen vermieden werden. Somit kann eine solche frühzeitig erkannt und behandelt werden.

Dabei soll auch alle 6 Monate ein Röntgenbild zur Kontrolle Ihres Kieferknochens gemacht werden. Mit besonderen Risiken oder Komplikationen ist nicht zu rechnen.

Ihre persönlichen Daten werden anonymisiert d.h. es werden Zahlen-Buchstaben-Kombinationen zugeordnet, die lediglich auf das Geschlecht und das Alter schließen lassen. Ihre persönlichen Daten werden keinem Dritten zugänglich gemacht. Die geltenden Datenschutzbestimmungen werden eingehalten. Die Ergebnisse der Studie werden in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht.

Erklärung

„Ich habe obige Ausführungen gelesen und verstanden. Meine Fragen wurden von Frau/Herrn Dr. ausreichend beantwortet. Ich erteile freiwillig mein Einverständnis zur Teilnahme an oben genannter Studie. Mir ist bewusst, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile dieses Einverständnis widerrufen kann.

Die Ausführungen zum Datenschutz habe ich gelesen und bin einverstanden.“

Würzburg, den

.....

Unterschrift Patient/in

.....

Unterschrift Arzt / Zahnarzt

.....

Name d. Patienten/in

Abbildung 6: Patienteninformation

Die Untersuchung der Patienten gliederte sich in eine ausführliche Anamnese und einen ausführlichen orofazialen und dentalen Befund. Zudem wurde im Rahmen der Erstuntersuchung und anschließend alle 6 Monate über einen Zeitraum von zwei Jahren im Recall jeweils ein Orthopantomogramm (OPG) angefertigt. Änderungen in der Anamnese und im körperlichen Befund wurden beim Recall dokumentiert.

Die gesammelten Daten der Patienten wurden in eine Exceldatei übertragen und mit Hilfe dieser ausgewertet.

2.2.1 Anamnese

Die gesundheitliche Vorgeschichte der Patienten in Bezug auf die aktuelle Erkrankung wurde in Form eines Gesprächs ermittelt.

Gleichzeitig wurden die Studienteilnehmer mittels der vorgefertigten Einverständniserklärung über den Verlauf der Studie und die mit der Bisphosphonattherapie verbundenen Nebenwirkungen aufgeklärt.

Weitere Informationen wurden den Patienten mündlich gegeben und die Aufklärung intensiviert.

2.2.1.1 Allgemeine Anamnese

Folgende Daten wurden erfasst:

- **Beruf:** Die Befragung nach Beruf bzw. früheren ausgeführten Tätigkeiten sollte abklären, ob eine spezielle Exposition vorlag, die die Grunderkrankung begünstigte, und ob diese eventuell ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Kiefernekrosen mit sich trug.
- **Sonstige Erkrankungen:** Das Vorliegen weiterer Erkrankungen, wie die des Herz-Kreislauf-Systems, von Lunge, Gastrointestinaltrakt, Niere, Leber oder Urogenitaltrakt, sowie Gerinnungs-, oder Stoffwechselstörungen (wie Diabetes mellitus) oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, sollten

abgeklärt werden. Entsprechende Fremdbefunde wurden in Kopie der Krankenakte beigelegt.

- **Allergien und Unverträglichkeiten:** Allergieausweise wurden ausgewertet und der Akte in Kopie beigelegt.
- **Krankenhausaufenthalte:** Zu welchem Zeitpunkt und aus welchem Grund befanden sich die Patienten in klinischer Behandlung? Wurde eine Bestrahlung im Kopf-Halsbereich durchgeführt?
- **Kinderkrankheiten:** Waren die Patienten an Kinderkrankheiten wie Masern, Mumps, Windpocken, Polio oder Röteln erkrankt?
- **Infektionskrankheiten:** Lagen AIDS, Hepatitiden oder sonstige Infektionskrankheiten vor?
- **Medikamenteneinnahme:** Die Medikamentenanamnese diente dem Ausschluss von Wechselwirkungen des verabreichten Bisphosphonats mit anderen Pharmaka. Zusätzlich wurden der Grund für die Einnahme sowie die Dosierung erörtert und ob es sich um eine temporäre oder permanente Anwendung handelte.
- **Tabak/Alkoholkonsum:** Um das Risiko der Patienten festzustellen, an tumorösen Veränderungen oder Wundheilungsstörungen zu erkranken, wurden Tabak- und Alkoholkonsum erfragt. Bei positiver Tabak- oder Alkoholanamnese wurden Menge und Dauer festgehalten.
- **Bisphosphonat:** Von größter Wichtigkeit war auch die Dauer, Dosierung und Darreichungsform des verabreichten Bisphosphonates sowie mit welchem Präparat der Patient therapiert wurde. Des Weiteren war es von Bedeutung, ob sich die Beschwerden gebessert hatten.

2.2.1.2 Spezielle Anamnese

Hierbei sollte insbesondere die Grunderkrankung und damit die Ursache für die Therapie mit Bisphosphonaten ermittelt werden. Es wurde erfragt, ob ein Plasmozytom, Mammacarcinom, Prostatacarcinom, Osteoporose oder Knochenmetastasen anderer Malignome oder eine Bisphosphonateinnahme aus sonstigen Gründen vorlagen.

Zudem wurde erörtert, wann die Grunderkrankung zum ersten Mal aufgetreten war und wie sich diese in der Symptomatik äußerte. Zusätzlich wurde ermittelt, ob es zu Rezidiven kam.

Des Weiteren war auch die Beurteilung der Metastasen von Bedeutung. Sowohl die Lokalisation als auch der Zeitpunkt, zu dem eine Metastasierung diagnostiziert wurde, waren von großer Wichtigkeit.

Auch die Fragestellung, welche Prognose von der Grunderkrankung ausging, wurde mit einbezogen.

Im letzten Punkt wurden bereits stattgefundenene Therapiemaßnahmen erfasst wie Operationen, Chemo- und Strahlentherapien. Dabei wurden auch Erfolg und Wirksamkeit dieser Therapieoptionen in Betracht gezogen.

2.2.2 Befund

Neben der Anamnese wurde der körperliche Befund für die Studienteilnehmer ermittelt. Im Rahmen der Recalluntersuchungen wurden sämtliche Daten nochmals erhoben und überprüft, die auch schon Teil der Erstuntersuchung waren. Bei Änderungen im körperlichen Befund wurde dies im jeweiligen Recall festgehalten.

2.2.2.1 Allgemeiner Befund

- **Aktivitätsindex nach Karnofsky:** Die Beurteilung des Allgemeinzustands erfolgte anhand des Karnofsky-Index, dessen Definition man Tabelle 3 entnehmen kann. Der Index wurde deshalb herangezogen, um die Mitarbeit des Patienten bezüglich Mundhygieneinstruktionen abwägen zu können und auf ihn individualisierte Instruktionen erstellen zu können. Im Bereich ab fünfzig Prozent und schlechter war es ratsam, auch den Angehörigen bzw. dem Pflegepersonal mitzuteilen, dass sie auf die Mundhygienemaßnahmen des Patienten achten sollten.
- **Gewicht und Körpergröße** der Patienten wurden ermittelt.
- **Ernährungszustand:** Er ließ sich aus Körpergewicht und -größe ermitteln. Zudem konnte er eine Auskunft über die Ernährungsgewohnheiten der Studienteilnehmer liefern. Die Tatsache, ob ein Patient über eine Magensonde ernährt wurde, wurde festgehalten.

Tabelle 3 : Definition des Karnofsky-Index (11)

Hauptklassen	Stufen	Beschreibung der Lebensqualität
In der Lage, normale Aktivität auszuüben; keine spezielle Pflege notwendig	100%	Keine Beschwerden, keine Evidenz der Erkrankung
	90%	In der Lage, normale Aktivität auszuüben; geringe Zeichen oder Symptome der Erkrankung
	80%	Normale Aktivität mit Erfolg ausführbar, aber deutliche Zeichen oder Symptome der Erkrankung
Nicht in der Lage zu arbeiten; das Leben zu Hause ist möglich; Pflege kann zum größten Teil selbst durchgeführt werden, zum Teil ist Hilfe notwendig	70%	Pflegt sich selbst, ist aber nicht in der Lage, eine normale Aktivität auszuüben oder aktiv zu arbeiten.
	60%	Benötigt gelegentlich Mithilfe, ist aber in der Lage, die meisten persönlichen Bedürfnisse selbst zu verrichten.
	50%	Benötigt Pflege und häufig allgemeine medizinische Betreuung.
Nicht in der Lage, sich selbst zu pflegen; Spitalpflege ist notwendig; die Erkrankung kann rapide fortschreiten	40%	Nicht mehr in der Lage, sich selbst zu pflegen; benötigt spezielle medizinische Pflege und Hilfe.
	30%	Schwere Hilflosigkeit; Hospitalisierung ist angezeigt; tödlicher Ausgang noch nicht drohend.
	20%	Sehr krank; Hospitalisierung notwendig; aktive Pflege ist notwendig.
	10%	Moribund; fataler rascher Fortschritt der Erkrankung.
	0%	Tot

2.2.2.2 Spezieller Befund

Hierbei erfolgte eine extraorale und intraorale Untersuchung.

Extraoral: Von extraoral sollten Symmetriestörungen diagnostiziert werden.

Dazu zählten Asymmetrien, Narben, Schwellungen oder Funktionsstörungen des Nervus facialis.

Des Weiteren sollten mögliche Störungen des Nervus trigeminus mit seinen Ästen, die das Gesicht sensibel versorgen, in ihrer Qualität und Quantität beurteilt werden. Dies geschah im Seitenvergleich. Beim Vorliegen von Entzündungen konnten vor allem die Nervenaustrittspunkte Druckdolenz aufweisen.

Weiterhin wurden die regionalen Lymphknoten im Gesichts- und Halsbereich auf ihre Lokalisation, Konsistenz, Größe, Verschiebbarkeit und Oberfläche untersucht. Sie wurden meist erst dann auffällig, wenn sie druckschmerzhaft waren, was auf eine mögliche Entzündung im drainierten Gebiet rückschließen ließ.

Das Vorhandensein von Druck- und Klopfschmerz oder gegebenenfalls Triggerpunkte im gesamten orofazialen System wurde festgestellt, da sie Hinweise auf die Entstehung und Vorhandensein von Kiefernekrosen gaben. Es war deshalb wichtig, diese Untersuchungen im kontinuierlichen Turnus von 6 Monaten insgesamt 4 mal durchzuführen, um frühzeitig Veränderungen diagnostizieren zu können.

Intraoral: Intraoral wurden die Schleimhäute, die Zunge, deren Unterseite, der Mundboden, Gingiva und Alveolarkammukosa hinsichtlich Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Konsistenz und Schmerzhaftigkeit beurteilt.

Ebenso verhielt es sich bei der Untersuchung des Rachenringes und den Tonsillen, wobei hier zusätzlich festzustellen war, ob diese eine Schwellung aufwiesen. Die Zunge wurde auf ihre Funktionalität im Sinne von Beweglichkeit,

Gefühl und Geschmack untersucht. Die Beurteilung der oralen Weichteile war besonders wichtig, da sie die typischen Symptome einer Entzündung zeigen konnten, wenn Plaque oder Zahnstein vorlagen oder Wundheilungsstörungen, zum Beispiel nach Zahnextraktionen, auftraten sowie freiliegender Knochen bei Vorliegen einer bisphosphonatinduzierten Osteonekrose vorlag.

2.2.2.3 Dentale Untersuchung

- **Sensibilitätstest:** Mit Hilfe von Wattepellets und Eisspray wurde festgestellt, ob ein Zahn Vitalität zeigte, also auf einen Kältereiz reagierte. Es konnten dadurch nekrotische oder entzündliche Geschehen der Zahnpulpa diagnostiziert werden.

- **Lockerungsgrade der Zähne:**

Der zu untersuchende Zahn wurde hierbei mit zwei stabilen Instrumentengriffen sowohl horizontal als auch vertikal bewegt. Die Auslenkung des Zahnes wurde visuell beurteilt.

Grad 0 = physiologische, nicht erhöhte Zahnbeweglichkeit

Grad I = bis 1 mm horizontal (physiologische Zahnbeweglichkeit)

Grad II = über 1mm horizontal (fühlbare Zahnlockerung)

Grad III = beweglich auf Lippen- und Zungendruck und/oder in axialer Richtung (sichtbare Zahnlockerung)

- **Perkussion:** Der Perkussionstest wurde mit dem Griff eines zahnärztlichen Instrumentes durchgeführt. Der Zahn wurde dabei okklusal oder vestibulär mit dem Instrumentengriff beklopft (Abb. 7). Diese Methode war besonders wichtig, um apikale Entzündungsgeschehen, wie z. B. die Parodontitis apicalis oder einen apikalen Abszess, zu erkennen.



Abbildung 7: Perkussionsprobe mit dem Griff einer Pinzette (12)

- **Okklusion:** Die Okklusionskontrolle wurde durchgeführt, um Füllungen, die einen Überschuss in ihrer Substanz aufwiesen, zu erkennen. Mittels Okklusionsfolie wurde die überschüssige Substanz markiert. Letztere konnte bei Zähnen mit einer endodontischen Problematik eventuell Schmerzen verursachen oder diese verstärken.
- **Füllungsbeurteilung:** Die vorhandenen Füllungen wurden auf ihre Suffizienz überprüft. Die Beurteilungskriterien ergaben sich aus Randspalten, Unterschüssen, Überschüssen und kariösem Geschehen unter den Füllungen, welches mithilfe von Bissflügelaufnahmen oder eines OPG aufgedeckt wurde.
- **Beurteilung endodontischer Versorgungen:** Hierbei sollte festgestellt werden, ob die vorhandenen endodontischen Versorgungen den allgemeinen Anforderungen wie z.B. Homogenität der Füllung, ausreichende Abschmelzung der Füllung an den Wurzelkanaleingängen, Füllung bis 0,5 mm vor dem Apex,

entsprachen. Auch apikale Veränderungen, die unter Umständen eine Revision notwendig machten, wurden berücksichtigt.

- **DMF-T: Decayed- Missing- Filled-Teeth**

Beschreibt die Anzahl der Zähne im bleibenden Gebiss, die zerstört= **Decayed**, extrahiert=**Missing**, oder gefüllt=**Filled**, wurden.

Der DMF-T hat einen Maximalwert von 28.

- **PSI: Parodontaler Screening Index**

Mit dem PSI konnte festgestellt werden, ob eine parodontale Behandlung des Patienten erforderlich war.

Bei der Ermittlung des PSI wurde das Gebiss in Sextanten aufgeteilt.

Die Frontzähne, jeweils im Unterkiefer und Oberkiefer, bildeten einen Sextanten. Ebenfalls stellten die beiden Prämolaren und Molaren im Seitenzahnggebiet einen Sextanten dar.

Innerhalb jedes Quadranten wurden alle Zähne an sechs Stellen (mesiobukkal, bukkal, distobukkal, mesiolingual, lingual, distolingual) sondiert und der höchste Codewert (0-4) des Sextanten in einer Sechsfeldertafel notiert. Die höchste Bewertungszahl aller Sextanten legte den Behandlungsbedarf des gesamten Gebisses fest.

- **Mundhygienezustand:** Der Zustand der Mundhygiene sollte überprüft werden, indem auf harte und weiche Beläge sowie das Vorliegen von Essensresten, z. B. unter Brückengliedern oder an Klammern von Teilprothesen, besonderes Augenmerk gerichtet wurde. Ein schlechter Zustand machte eine Mundhygieneinstruktion des Patienten erforderlich. Außerdem konnte eventuell ein Sanierungsprogramm erstellt werden. Dieses war dann wahlweise beim Hauszahnarzt oder an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde durchführbar.

2.2.2.4 Parodontologische Untersuchung

- **PBI:** Papillenblutungsindex nach Saxer und Mühlemann

Hierbei wurde das Auftreten einer Blutung im Bereich der Zahnfleischpapille gemessen (Abb. 8). Dies erfolgte durch vorsichtiges Ausstreichen des Zahnfleischsulkus mit einer Parodontalsonde.

Dadurch konnte eine Gingivitis-assoziierte Blutung festgestellt werden.

Gradeinteilung des PBI, die in Abbildung dargestellt wird:

Grad 0: Keine Blutung

Grad 1: Auftreten eines Blutungspunktes

Grad 2: Auftreten mehrerer Blutungspunkte oder einer Blutungslinie

Grad 3: Ausfüllen des interdentalen Dreiecks mit Blut

Grad 4: profuse Blutung nach Sondierung; Blut fließt über den Zahn oder Gingiva

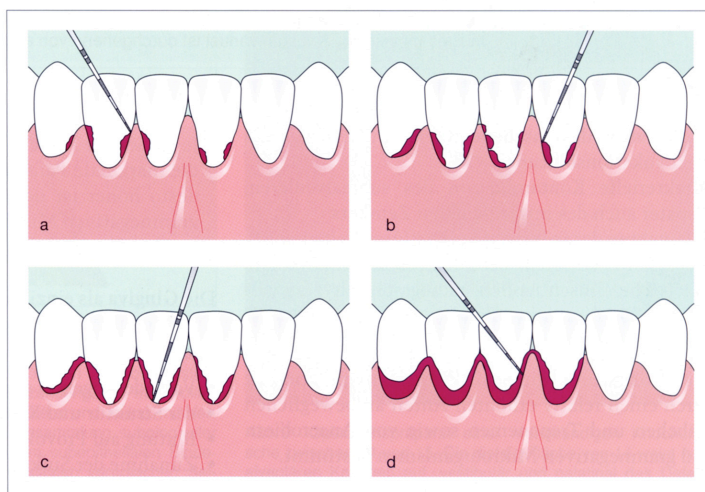


Abbildung 8: Grafische Darstellung des Papillen-Blutungsindex in vier Bewertungen. a= Grad 1, b= Grad 2, c= Grad 3, d= Grad 4 (13).

- **Taschensondierungstiefe:** Die Tiefe der sondierbaren Zahnfleischtasche wurde mittels Parodontalsonde erfasst, die in die Zahnfleischtasche, bzw. (bei gesunder Gingiva) in den Sulkus eingeführt wurde. Die Taschensondierungstiefe ergab sich aus der Distanz zwischen dem Gingivarand und dem Boden der Zahnfleischtasche. Die Messung erfolgte an mindestens 4 Messpunkten des Parodonts, nämlich mesio-bukkal, bukkal, disto-bukkal und oral. Außerdem war zu beachten, dass die Sondierungstiefe sowohl vom Sondierungsdruck als auch vom Entzündungsgrad des Parodontiums abhängig ist. Der Sondierungsdruck sollte mit einer Kraft von ca. 0,25N bzw. 25g erfolgen. Zahnfleischtaschen bis 3 mm Tiefe galten als physiologisch, wohingegen Zahnfleischtaschen > 3 mm als pathologisch einzustufen waren.
- **Furkationsbefall:** Die Furkationsbeteiligung eines Zahnes im Bereich einer Furkation wurde mittels der Sonde nach Nabers kontrolliert. Dabei wurde überprüft, ob der Eingang der Furkation sondierbar war oder ob die Furkation durchgängig sondierbar war. Bei fortgeschrittenen Erkrankungen des Parodonts wurde zunehmend eine Osteolyse im Furkationsbereich mehrwurzeliger Zähne beobachtet. Die Grade der Furkationsbeteiligung wurden wie folgt angegeben:

Grad I: Furkation bis 3 mm sondierbar

Grad II: Furkation mehr als 3 mm horizontal sondierbar, jedoch nicht durchgängig

Grad III: Furkation durchgängig sondierbar

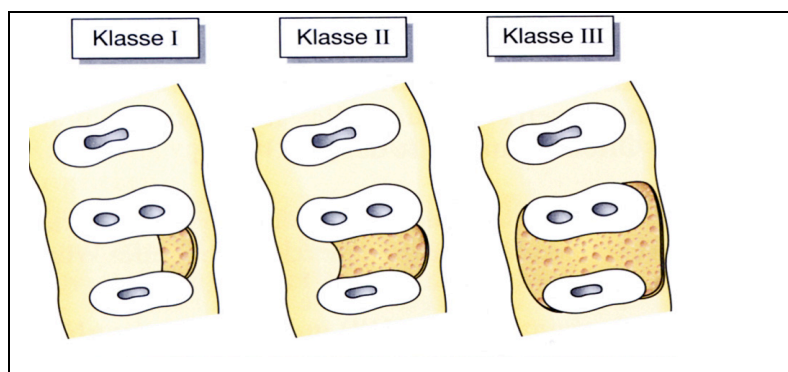


Abbildung 9: Klassifikation der horizontalen Ausdehnung des Furkationsbefalls.(13).

Klasse I= Furkation bis 3 mm sondierbar= Grad I

Klasse II= Furkation mehr als 3 mm sondierbar= Grad II

Klasse III= Furkation durchgängig sondierbar= Grad III

- **BOP:** Bleeding on Probing = Blutung auf Sondierung
Kam es zur Blutung aus einer Zahnfleischtasche nach Sondierung, so war dies auf eine Entzündung zurückzuführen die von subgingivaler Plaque hervorgerufen wurde. Mittels BOP konnte die Parodontitis-assoziierte Blutung gemessen werden.
- **Suppuration:** Die Suppuration, also der Eiteraustritt, stellte ein typisches Entzündungszeichen einer Zahnfleischtasche dar und wies auf eine aktive Entzündung hin.
- **Zahnstein:** Bei Vorliegen von Zahnstein sollte dieser mit Ultraschall, Scalern oder KÜRetten entfernt werden. Die Ursache dafür waren Bakterien, die sich im Biofilm des supra- und subgingivalen Zahnsteins anlagern. Durch diese Besiedelung konnten entzündliche Vorgänge, wie Gingivitis und Parodontitis, ausgelöst bzw. begünstigt werden.
- **Konkremete:** Die Progression von parodontalen Entzündungen konnte durch das Vorliegen von Konkrementen detektiert werden. Die Konkremete wurden mittels KÜRretage der betroffenen Zähne beseitigt.
- **Vorliegen einer parodontalen Erkrankung:** Eine parodontale Erkrankung manifestierte sich im Vorliegen von Konkrementen, einer Blutung aus der Tiefe der Tasche als Entzündungszeichen. Sie wurde mittels Pado-Test ® auf ein bestehendes pathologisches Keimspektrum überprüft. Bei Vorhandensein einer parodontalen Erkrankung wurde eine professionelle Zahnreinigung, eine KÜRrettage des subgingivalen Zahnsteins und die Einplanung in ein lebenslanges parodontales Recall vorgenommen. Eine Einteilung der verschiedenen Arten der Parodontalerkrankung wird in Tabelle 4 veranschaulicht.

Tabelle 4 : Diagnostik der verschiedenen Parodontalerkrankungen (13)

Bezeichnung	Leitsymptome	Nebensymptome	Ursachen
Chronische Parodontitis	Supraalveoläre Taschen, intraalveoläre Taschen, Zahnstein, Konkremente, Befestigungsverlust, Knochenverlust, pathologische Zahnbeweglichkeit, Furkationsbefall Röntgenbild: Höhen- und Seitenabbau	Positive Provokationsblutung von Gingiva oder aus der Tiefe der Tasche (verzögert), gelegentlich kann Gingivablutung fehlen (Dormant Stage), leichte Beschwerden, im fortgeschrittenen Stadium Zahnlockerungen, Zahnstellungsänderungen, Retraktion der Gingiva	1. Mikrobielle opportunistische Infektion 2. Supra- und subgingivale Plaque 3. Gingivitis 4. Lokale Reizfaktoren
Aggressive Parodontitis (präpubertale Parodontitis)	Kleinkind- und Kindesalter, Milchgebiss, Wechselgebiss massiver Stützgewebeerlust, „Ausfall“ der Zähne	Schmerzen, Nahrungsaufnahme erschwert, Entwicklung der Sprache beeinträchtigt, psychischer Leidensdruck durch frühzeitigen Zahnverlust, Zahnerhaltung meist nicht möglich	Symptom einer systemischen Erkrankung: z. B. Keratose-Syndrome, Entwicklungsanomalien, Phosphatdiabetes
Aggressive Parodontitis, lokalisiert (juvenile Parodontitis)	Auftreten im Jugendalter während der Pubertät, selektiver Befall der ersten Molaren und der Schneidezähne, ohne Therapie progredienter Verlauf, dann auch generalisiert	Auf andere Parodontien übergreifend, kaum supra- gingivale Plaqueakkumulation, Furkationen meist noch nicht befallen	1. Spez. Bakterienflora 2. Funktionseinschränkung der PMG 3. Subgingivale Morphologie Zement
Aggressive Parodontitis, generalisiert (rapide progressive Parodontitis)	Stürmischer Verlauf, junge Erwachsene < 35 Jahre betroffen, meist mehrere Zähne befallen (> 3 permanente Zähne außer ersten Molaren und Incisivi)	Kaum supragingivale Plaqueakkumulation, Furkationen gelegentlich noch nicht befallen, multiple und rezidivierende Abszesse	1. Spez. Bakterienflora 2. Subgingivale Morphologie Zement 3. Erniedrigte Serum-AK gegen subgingivale Keime
Parodontaler Abszess	Heftige Schmerzen, umschriebene Schwellung	u. U. Fistelbildung	1. Tascheninfektion 2. Furkationsbefall 3. Individuelle Disposition 4. Parodontal-endodontale Läsion
Nekrotisierende ulzerierende Parodontitis	Symptome der ANUG Zahnlockerung, Gewebedefekte, Nischen, Foetor ex ore	Blutung, Schmerzen, Fieber, Krankheitsgefühl, bei längerem Krankheitsverlauf Gewichtsabnahme	1. Rezidivierende ANUG 2. Akute Exazerbation einer Parodontitis mit Schlupfwinkelbildung 3. HIV-Infektion, AIDS-Manifestation 4. Störung der Leukopoese, RHS

- **Pado-Test** ®: Beim Pado-Test ® wurde eine quantitative und qualitative Bestimmung der parodontopathogenen Keime in der Mundhöhle durchgeführt. Bevor beim Patienten eine Probeentnahme durchgeführt wurde, wurden die in Frage kommenden Regionen trockengelegt und oberflächliche Plaque entfernt. Die Entnahme der Keimproben aus den Parodontaltaschen erfolgte mit sterilen Papierspitzen (Abb. 10), die in den Entnahmekits enthalten waren. Die Papierspitzen wurden vorsichtig bis auf den Taschenboden eingeführt. Eine Blutung sollte weitestgehend vermieden werden, um die Mikroorganismen nicht auszuschwemmen. Dies

bedeutete, dass unmittelbar vor der Probeentnahme keine Taschensondierung vorgenommen wurde. Die Papierspitzen verblieben für etwa 10 Sekunden in der Parodontaltasche. Es wurde dabei darauf geachtet, dass die Mundschleimhaut nicht berührt und die Papierspitzen nicht mit Speichel kontaminiert wurden. Daraufhin wurden sie vorsichtig in ein steriles Eppendorf-Versandgefäß (Abb. 11) überführt. Als nächstes erfolgte der Versand der Probengefäße in vorbereiteten Versandtaschen an das Labor I. Bolivar in der Schweiz. Die Ergebnisse wurden auf einem Datenblatt mit Angabe der Spezies und der gefundenen Konzentrationen an die Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Würzburg zurückgesandt. Da die verschiedenen Keime ein unterschiedliches pathogenes Potential für das Parodont haben, unterschied man bei den Laborergebnissen zwischen geringem Risiko, erhöhtem Risiko und sehr stark erhöhtem Risiko für Verlust des Zahnhalteapparats. In Abhängigkeit von der Konzentration der nachgewiesenen Mikroorganismen deutete eine farbliche Markierung auf den Schweregrad der Infektion hin und gab bereits Hinweise, ob eine Antibiotikatherapie sinnvoll erschien.



Abbildung 10: Sterile Papierspitze in der parodontalen Tasche zur Gewinnung einer subgingivalen mikrobiologischen Probe (13).

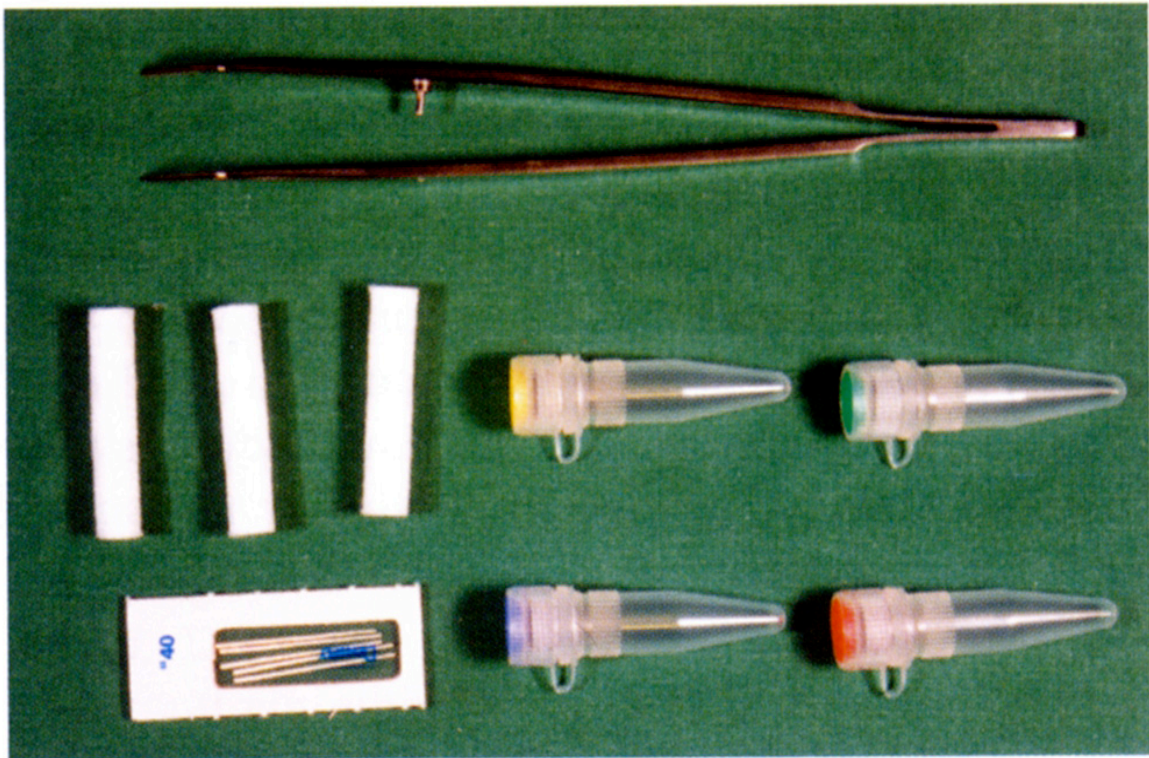


Abbildung 11: Instrumente und Materialien für die mikrobiologische Probeentnahme: Pinzette, sterile Papierspitzen und sterile Transportgefäße (Kitbestandteile) zur Untersuchung bestimmter Lokalisationen (13).

2.2.2.5 Prothetische Untersuchung

Zunächst sollte festgestellt werden, um welche Art von bestehendem Zahnersatz, also festsitzend oder herausnehmbar, es sich handelte und wie alt dieser war.

Bei festsitzendem Zahnersatz, wie Kronen und Brücken, sollte vor allem deren Stabilität, Verankerung und der Kronenrand beurteilt werden. Daraus ergaben sich Hinweise auf Prädilektionsstellen für Konkrementanlagerung bzw. Nischen, die das Wachstum oraler Keime begünstigten. In diesem Fall waren parodontale Erkrankungen meist die unmittelbare Folge, denn in diesen Gebieten traten besonders häufig Reinigungsschwierigkeiten seitens der Patienten auf.

Der Betroffene wurde speziell darauf hingewiesen. Des Weiteren erfolgten dann Vorschläge zur Optimierung der Mundhygiene.

Da Druckstellen von schlecht sitzendem Zahnersatz die Entstehung von Osteonekrosen im Kieferbereich begünstigen können, wurde herausnehmbarer Zahnersatz sorgfältig auf scharfe Kanten, insbesondere im Bereich der Prothesenränder, überprüft. Ebenso sollte die Bewegungsfreiheit der Lippen- und Zungenbänder und Ansatzstellen von Muskeln gewährleistet sein. Die Druckstellenkontrolle erfolgte mit dem so genannten Fit-Checker®, der auf die Prothese aufgepinselt wurde, in den Mund eingebracht wurde und dort unter normalem Okklusionsdruck aushärtete. So konnten Störstellen diagnostiziert und entsprechend eingeebnet werden.

Wies der herausnehmbare Zahnersatz hingegen nur geringe Stabilität im Mund des Patienten auf und bestand als Folge die Notwendigkeit einer Unterfütterung, sollte dies ebenfalls baldmöglichst, wahlweise beim Hauszahnarzt, geschehen. Auch die Funktion der Halteelemente des Zahnersatzes wurde überprüft.

Zur Funktionsbeurteilung von Zahnersatz gehörte neben der Druckstellen- auch die Okklusionskontrolle. Dies geschah sowohl beim festsitzenden als auch beim herausnehmbaren Zahnersatz über die Verwendung von Okklusionsfolie. Denn nur eine gesicherte Okklusion konnte Fehlbelastungen und damit Schädigungen des Alveolarknochens verhindern.

Gesonderte Aufmerksamkeit wurde auch implantatgestütztem Zahnersatz gewidmet. Dieser musste genau auf Stabilität und Verankerung im Knochen überprüft werden. Dies geschah mittels Okklusionsprobe sowie durch bidigitale Lockerungskontrolle. Der Verdacht, dass von diesem parodontale oder ossäre Entzündungen ausgehen könnten, sollte durch Sondierung mithilfe einer parodontalen Sonde ausgeräumt werden.

2.2.2.6 Röntgenologischer Befund

- **Orthopantomogramm:** Das OPG war ein wichtiges Hilfsmittel zur Beurteilung der Knochenstruktur. Radioluzenzen wiesen auf ein chronisch-entzündliches Geschehen hin, Verschattungen wurden als reaktive Veränderungen des Knochens auf einen Reiz hin gewertet. Somit konnten also sowohl konservierend-endodontische Diagnosen gestellt als auch Lokalisation und Osseointegration von Implantaten sowie der Randschluss von feststehendem Zahnersatz gewertet werden. Zudem gab das OPG Hinweise auf retinierte und teilretinierte Zähne und vor allem, ob von diesen entzündliche Geschehen ausgingen, sowie über klinisch nicht sichtbare kariöse Läsionen.

Ein OPG sollte im Rahmen der Erstuntersuchung und anschließend alle 6 Monate im Recall durchgeführt werden.

- **Skelett-Szintigramm:** Mit dem Szintigramm konnte die Zellaktivität im Knochen beurteilt werden und so die Auf-, Ab- und Umbauprozesse im Knochen beurteilt werden. Zudem gab es einen Anhalt für entzündliche oder maligne metastasierende Knochenprozesse.

Diese Untersuchung war lediglich bei manifester Osteonekrose prätherapeutisch indiziert und wurde weder bei der Erstuntersuchung noch im Rahmen des Recalls routinemäßig durchgeführt.

- **Computertomografie (CT):** Da im Rahmen der onkologischen Nachsorge alle 6 Monate ein CT durchgeführt wurde, sollten im Rahmen dieser Untersuchung zusätzlich dentale Schichten akquiriert werden. Zudem ließen sich mit Hilfe eines CT Knochenstrukturen gut darstellen, da sie aufgrund ihrer Dichte nur eine geringe Strahlendurchlässigkeit hatten. Infolgedessen war es hinsichtlich der Entstehung einer BRONJ mittels eines CT schon frühzeitig möglich, diese aufzudecken.

2.2.2.7 Laborparameter

Des Weiteren sollte dem Patienten Blut abgenommen werden, um das C-reaktive Protein (CRP), die Elektrolyte (vor allem Kalzium und Phosphat) und die Gerinnung zu beurteilen. Zudem wurde auch ein kleines Blutbild erstellt und unter anderem die Anzahl der Leukozyten (neutrophile, eosinophile, basophile Granulozyten; Lymphozyten; Makrophagen) bestimmt. Mit Hilfe dieser Parameter sollte ein Überblick über den Krankheitsverlauf der Studienteilnehmer gewonnen werden. Es konnten zusätzliche Informationen über Aktivität und Verlauf der Knochenentzündung generiert werden. Das CRP reagierte ebenfalls sensibel bei Entzündungsreaktionen. Darüberhinaus konnte festgestellt werden, ob die Bisphosphonattherapie ihre Wirkung entfaltet und den erhöhten Kalziumspiegel bei den zu untersuchenden Grunderkrankungen zu senken vermochte.

2.2.3 Spezielle Anamnese und Befund bei BRONJ

Kam es im Rahmen des Recallprogramms bei einem der Studienteilnehmer trotz Vorsichtsmaßnahmen zur Entwicklung einer Osteonekrose, wurde die Untersuchung auf folgende Punkte ausgeweitet:

Es fand eine ausführliche Befragung des Patienten statt, die aufdecken sollte, wie die Osteonekrose bemerkt wurde. Dabei wurde registriert, ob es sich um einen Zufallsbefund handelte, oder ob Beschwerden auftraten. Darüberhinaus wurde ermittelt, seit wann die BRONJ bestand. Eine Radiatio im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich wurde anamnestisch ausgeschlossen.

Art und Umfang einer zuvor stattgefundenen Zahnbehandlung wurde erörtert. Es wurde abgeklärt, welche Indikation es für die zahnärztliche Intervention gab und wann die Behandlung unternommen wurde. Auch die Art der Wundversorgung sowie die Verabreichung einer Antibiotikaphylaxe während dieses Eingriffs wurde erfasst. Dabei war ebenfalls essentiell, welches Antibiotikum, sowie in welcher Dosierung dieses verabreicht wurde.

Weiterhin sollte eine geplante oder bereits stattgefundenene Therapie gegen die Osteonekrose mit aufgenommen werden.

Die Graduierung des Knochendefekts, welche sowohl die Größe des freigelegten Knochens als auch das Aussehen genau beschreibt, wurde ergänzend ermittelt.

Grad 0= kein Anhaltspunkt für freiliegenden, nekrotischen Knochen

Grad 1= freiliegender, nekrotischer Knochen ohne klinische Symptomatik und Hinweis auf ein infektiöses Geschehen

Grad 2= freiliegender, nekrotischer Knochen in Verbindung mit einem infektiösen Geschehen, welches sich durch Schmerzen und Rötung im Bereich des freiliegenden Knochen manifestiert.

Grad 3= freiliegender, nekrotischer Knochen in Verbindung mit einem infektiösen Geschehen, Schmerzen und einem oder mehrerer der folgenden Geschehnisse: freiliegende, nekrotische Läsion, die sich bis über den Alveolarknochen hinaus erstreckt (z.B. Unterrand des Ramus mandibulae, Kieferhöhle oder Os zygomaticum), welche zu pathologischen Frakturen führen kann, sowie extraorale Fisteln und oro-antrale oder oro-nasale Verbindungen.

Weiterhin kam es zur Dokumentation der Lokalisation der aufgetretenen Osteonekrose. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde ferner ein Abstrich entnommen, um festzustellen, welche Keimflora im nekrotischen Bereich siedelte.

Zusätzlich wurde eine Skelettszintigrafie und CT veranlasst.

3 Ergebnisse

3.1 Etablierung eines Prophylaxeprotokolls

Im Verlauf der prospektiven Studie konnte ein Prophylaxeprotokoll entwickelt werden, welches nun an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburgs im Rahmen einer Bisphosphonatsprechstunde Anwendung findet. Mit Hilfe der Bisphosphonatsprechstunde soll das Risiko eine BRONJ minimiert werden, indem eine intensive Aufklärung über die Bisphosphonattherapie und ihre Nebenwirkungen (BRONJ) erfolgt. Zudem erfolgt hier eine Examinierung des gesamten Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereichs in regelmäßigen zeitlichen Intervallen im Recallsystem (Abb. 12).

Damit sollte es ermöglicht werden, BRONJ frühzeitig zu erkennen und zu therapieren (Primär- und Sekundärprophylaxe).

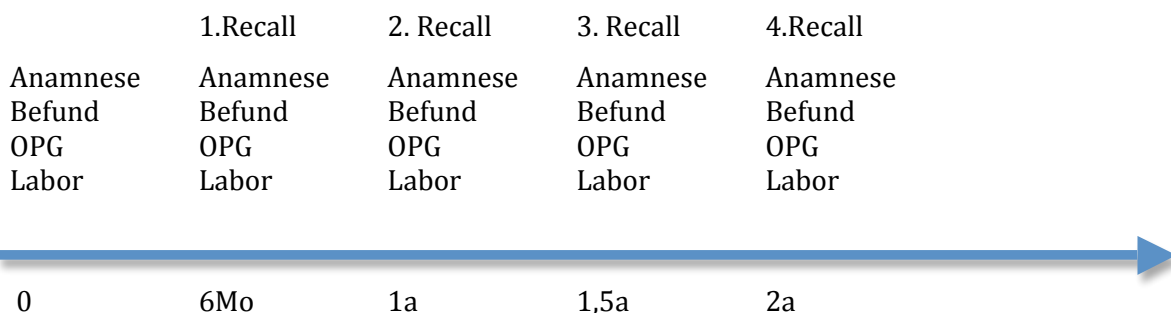


Abbildung 12: Zeitschiene mit den jeweils durchgeführten Untersuchungen innerhalb des Recallablaufs

3.2 Parameter innerhalb des Prophylaxeprotokolls

Ein komplettes Recallintervall von 2 Jahren konnte lediglich bei 8 Patienten beendet werden. Fünf weitere Patienten befinden sich noch im Recall.

Innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren wurden 8 Patienten in halbjährlichem Abstand jeweils viermal an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg untersucht.

3.2.1 Geschlechtsverteilung beider Kollektive

Von den insgesamt 8 Patienten waren 5 Patienten (62,5%) männlich und 3 Patienten (37,5%) weiblich (Abb. 13).

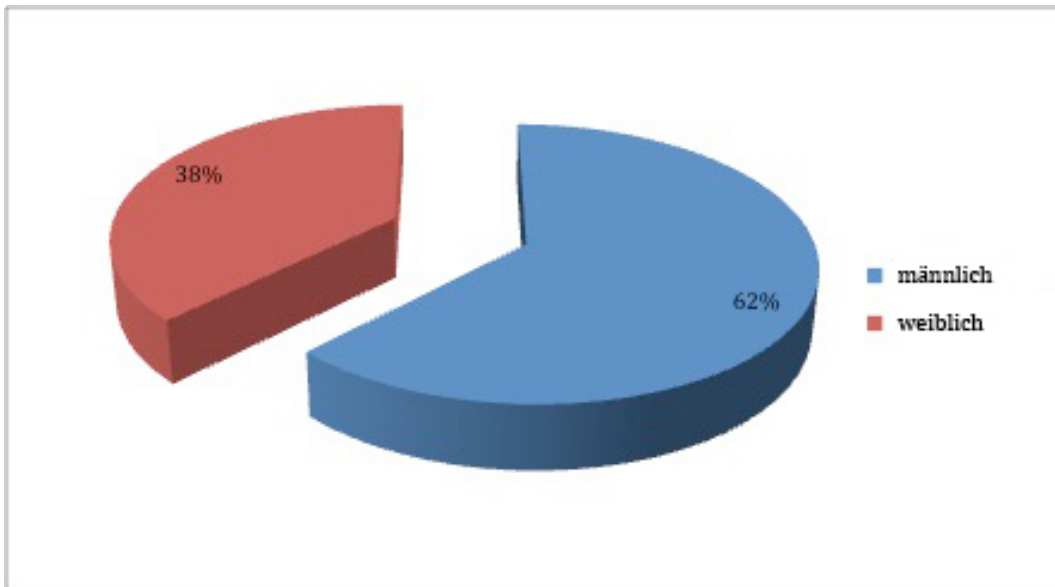


Abbildung 13: Geschlechtsverteilung der Patienten, die am Recall teilgenommen haben

3.2.2 Krankheitsverteilung

Alle 8 Studienteilnehmer waren an einem Plasmozytom erkrankt (Abb. 14).

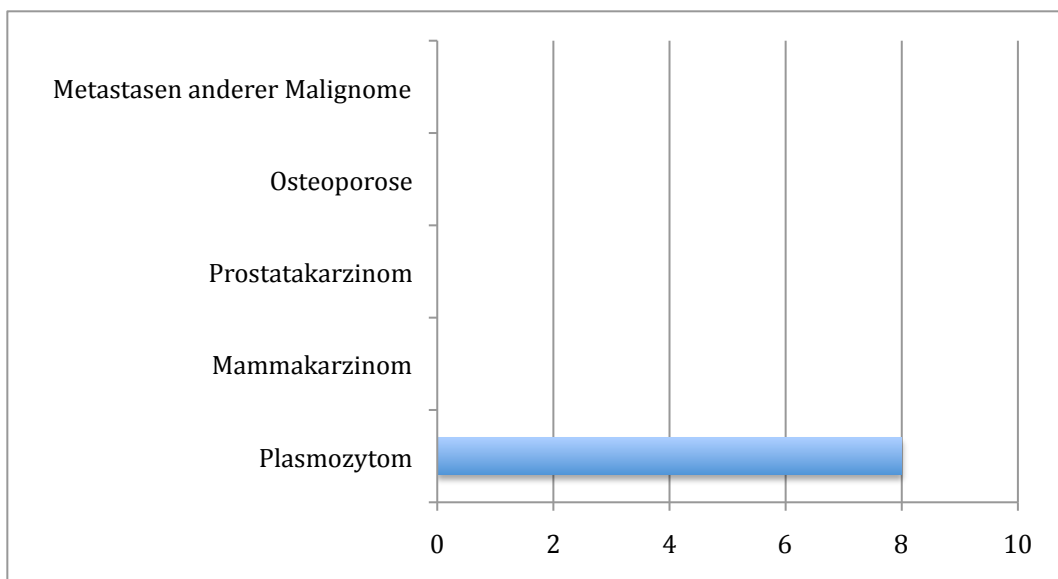


Abbildung 14: Krankheitsverteilung innerhalb des Patientenkollektivs

Innerhalb des Studienverlaufs entwickelte einer (12,5%) der 8 Studienteilnehmer eine BRONJ (Abb.15).

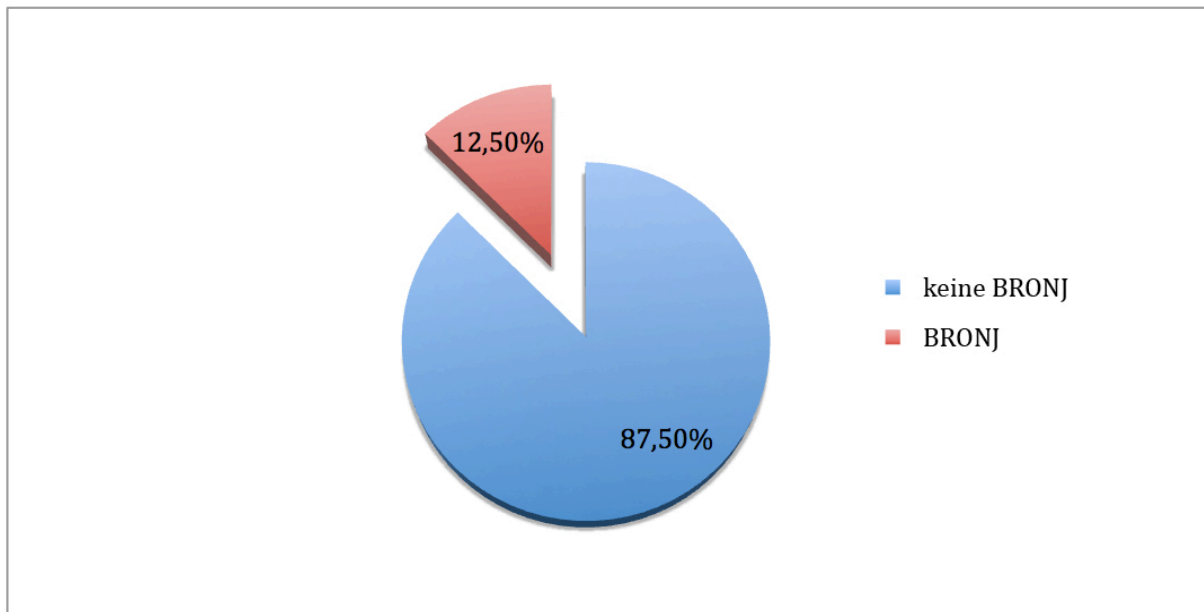


Abbildung 15: Prozentuale Verteilung des Auftretens einer BRONJ innerhalb des Patientenkollektivs

3.2.3 Zeitaufwand für die Recallsitzungen

Insgesamt musste bei jeder Recalluntersuchung eines Studienteilnehmers mit einem Zeitaufwand von ca. 2 Stunden gerechnet werden. Dies bedeutete bei 4 Recallintervallen eine Summe von 8 Untersuchungsstunden für jeden der 8 Patienten. Daraus ergab sich eine Gesamtsumme von 64 Stunden (h) für alle 8 Studienteilnehmer (Abb. 16).

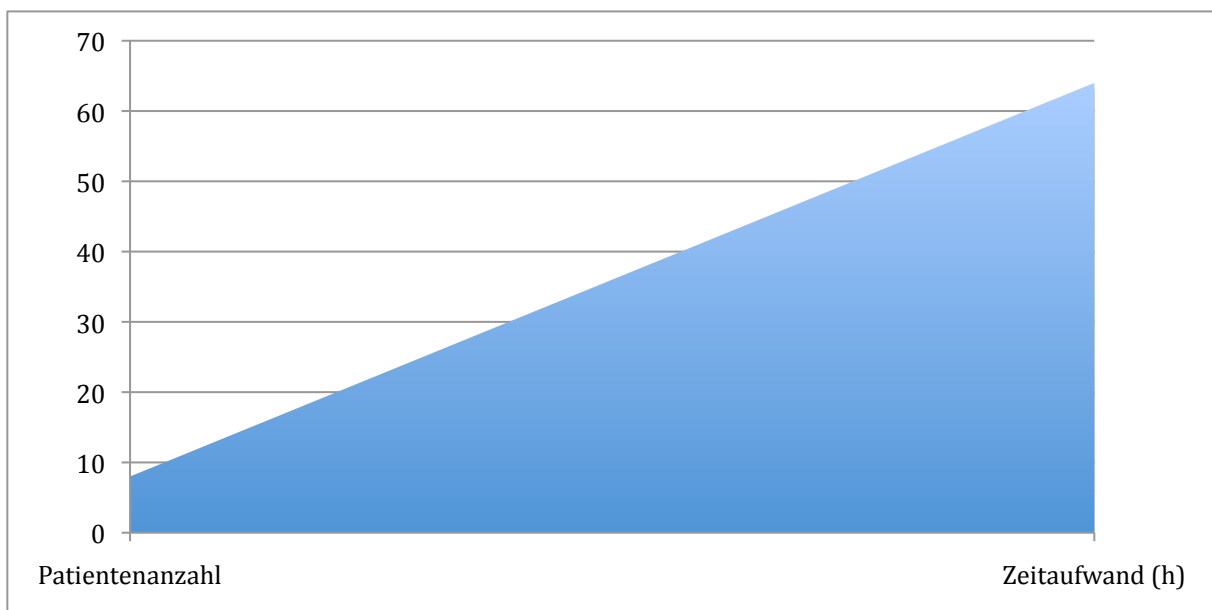


Abbildung 16: Gesamtzeitaufwand in Stunden (h) für alle 8 Patienten

3.2.4 Kosten innerhalb des Prophylaxeprotokolls

Ein Recall berechnete sich aus den Bewertungsmaßstableistungen (BEMA-Z) 01, 8, Ä395d, 04, 107 und dem PADO-Test ® (Tabelle 5). Diese Leistungen konnten bei jedem einzelnen Recall laut BEMA-Z berechnet werden.

Die Kosten für alle Untersuchungen der 8 Patienten beliefen sich somit insgesamt auf ca. 3700 Euro (€) (Abb. 17).

Tabelle 5: Kosten für die jeweils erbrachten Leistungen pro Recallsitzung und Patient

Leistungsumfang für einen Recall	Kosten (bei einem Punktwert von 0,8773)
01	15,79 €
8 (Vitalitätsprüfung)	5,26 €
Ä 935d (Orthopantomogramm)	31,58 €
04 (Parodontaler Screening Index)	8,77 €
107 (Zahnstein)	14,04 €
PADO-Test ®	39,00€

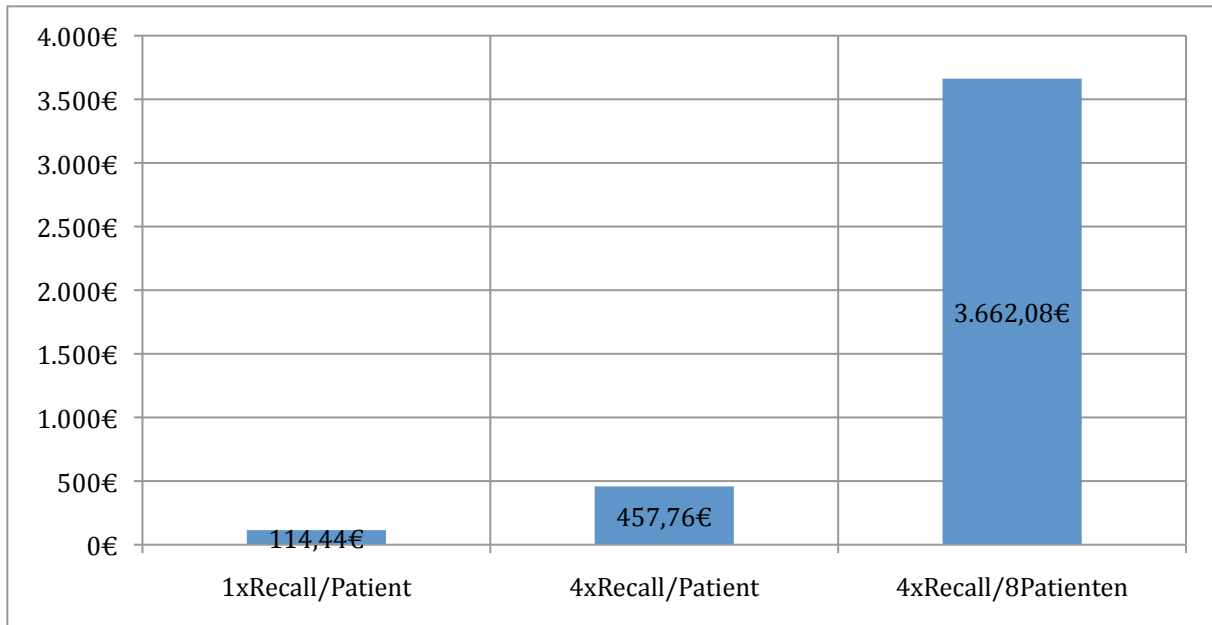


Abbildung 17: Kostenaufstellung für das durchgeführte Recallsystem

Damit ergaben sich Kosten pro Patient von 114,44 € für eine Recallsitzung und von 457,76€ für das Gesamtrecall (Abb. 17).

3.3 Problematik hinsichtlich der Durchführbarkeit des Recallsystems

Zu den während der Studie auftretenden Problemen in der Diagnostik zählten unter anderem eine erschwerte Anamnese aufgrund von Multimorbidität sowie ein fehlender Kenntnisstand über die Grunderkrankung und medikamentöse Behandlung seitens der Patienten selbst. Infolgedessen bestand zum Teil eine mangelnde Compliance der Studienteilnehmer.

Im Hinblick auf die Diagnostik von Seiten der niedergelassenen Zahnärzte ergab sich eine weitere Problemstellung, da eine genaue Kenntnis der Definition einer BRONJ oft nicht vorliegt.

Auch die fehlende Kenntnis von bereits existierenden Therapieleitlinien (Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG), American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)) erschwerten eine adäquate Behandlung und eine standardisierte Etablierung eines Recallsystems im Praxisalltag.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen einer prospektiven Studie ein patientenspezifisches Prophylaxekonzept entwickelt und auf seine Durchführbarkeit hin überprüft.

Im Zuge der Studie konnte das entwickelte Prophylaxeprotokoll in Form einer Bisphosphonatsprechstunde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburgs etabliert werden. Verschiedene Studien erwähnen, dass vor Beginn der Bisphosphonattherapie ein umfassendes zahnärztliches Behandlungskonzept erarbeitet werden muss, um die Patienten keinen unnötigen Risiken auszusetzen (8, 15, 18, 21, 29, 32).

Fehlende Therapieleitlinien, aber auch Unkenntnis seitens der therapierten Patienten und behandelnden Zahnärzte erschweren besonders im Praxisalltag die Prävention und Therapie der BRONJ. Aktuell werden in einem Positionspapier der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) Empfehlungen zur Behandlung von Patienten vor und während der Bisphosphonattherapie aber auch beim Auftreten einer BRONJ gegeben (29).

Um die bereits genannten wahrscheinlichen Risiken für die mit Bisphosphonaten behandelten Patienten zu minimieren und die Schwere einer bisphosphonatinduzierten Kiefernekrose zu reduzieren bzw. diese zu therapieren, d.h. für die Primär-, Sekundär-, und Tertiärprophylaxe, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von großer Relevanz. Dies gilt besonders für Patienten, die an malignen Tumoren erkrankt sind und mit entsprechend hochpotenten Bisphosphonaten wie Pamidronat und Zoledronat therapiert werden. Es bedarf eines guten Informationsaustauschs zwischen Hausärzten, Onkologen und Zahnärzten unter Einbindung des Patienten (15).

Bei der Erstellung des Konzeptes im Rahmen einer prospektiven Studie dienten unterschiedliche retrospektive Studien als Vorlage (15, 18, 29).

Sobald eine Bisphosphonattherapie geplant ist, sollte der Patient bei einem erfahrenen Zahnarzt oder Oralchirurgen oder Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen vorstellig werden (18). Es muss ein umfassendes zahnärztliches Prophylaxe- und Behandlungskonzept erarbeitet werden, um die Patienten keinen unnötigen Risiken auszusetzen (15). Eine enge und fortlaufende Kommunikation zwischen behandelndem Arzt und Zahnarzt, Oralchirurg oder Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurg ist entscheidend, um die präventiven und therapeutischen Maßnahmen so spezifisch wie möglich für die einzelnen Patienten zu gestalten.

Noch vor dem Beginn der Bisphosphonattherapie sollten alle zahnärztlichen Maßnahmen abgeschlossen sein (18). Das bedeutet, nicht erhaltungswürdige Zähne zu entfernen. Zudem sollten alle invasiven zahnärztlichen Eingriffe abgeschlossen und eine optimale parodontale Gesundheit gewährleistet sein (29).

Während der Bisphosphonattherapie ist es von größter Wichtigkeit, dass der Patient zahnärztliche Kontrolluntersuchungen regelmäßig wahrnimmt, da sich ein Teil der nekrotischen Läsionen offensichtlich auch spontan entwickelt (8, 32). Das zahnärztliche Recall dient hier der Früherkennung (27).

Von den insgesamt 8 Patienten entwickelte ein Studienteilnehmer (12,5%) innerhalb der Studie eine BRONJ, welche in einer der regelmäßig stattfindenden Recalluntersuchungen detektiert werden konnte. Hierbei war ein sofortiges Eingreifen, welches die stationäre Aufnahme und Therapie in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg beinhaltete, möglich.

Aufgrund der geringen Anzahl von nur 8 Studienteilnehmern ist das Patientenkollektiv im Gegensatz zu größer angelegten Studien (18, 30) allerdings zu klein, um valide Aussagen zu machen. Demgegenüber stehen hingegen international anerkannte Studien, die ebenfalls nur über ein kleines Patientenkollektiv verfügen (8, 20, 32).

4.1 Erhebung der Anamnese

Die Anamnese wird in einen allgemeinen und einen speziellen Teil gegliedert.

Durch die anamnestische Erhebung der Patientendaten kann ein spezifisches Risikoprofil des Patienten erstellt werden.

Die Erfragung des vom Patienten ausgeübten Berufes lässt erkennen, inwieweit eine spezielle Exposition vorhanden ist, die zusätzlich die Grunderkrankung begünstigt. Zudem kann eine Erörterung von sonstigen Erkrankungen, Allergien, Unverträglichkeiten, Kinderkrankheiten, Krankenhausaufenthalten und Infektionskrankheiten weitere Kofaktoren aufdecken, die eine Rolle für die Entstehung der Osteonekrosen spielen. Auch andere systemische Faktoren, z.B. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes oder aber auch Fettleibigkeit sind in der Lage, das Risiko für osteonekrotische Veränderungen zu erhöhen (29).

Außerdem werden Alkohol-, Tabakkonsum und sonstige Medikamenteneinnahme festgestellt. Marx et al. erstellten Protokolle der Medikamenteneinnahme (18). Zudem werden hierbei auch verschiedene Begleiterkrankungen wie Alkoholkonsum, Rauchen, fortgeschrittenes Alter und Chemotherapie berücksichtigt (18). Wessel et al. dokumentierten ein erhöhtes Risiko für bisphosphonatinduzierte Osteonekrosen unter Tabakkonsumenten, konnten aber keinen Zusammenhang mit Alkoholmißbrauch feststellen (36).

Die Art der Grunderkrankung scheint ausschlaggebend für die Einordnung des Patienten in eine spezifische Risikogruppe zu sein.

Patienten, die eine orale Bisphosphonattherapie erhalten, wie z.B. bei Osteoporose, haben ein erheblich geringeres Risiko, eine Kieferosteonekrose zu erleiden. Im Gegensatz hierzu sind Patienten, die das Bisphosphonat intravenös erhalten, also zumeist Tumorpatienten, einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt (15, 18, 29). Erschwerend kommt bei manchen dieser Patienten eine additive Chemo- und/oder Strahlentherapie hinzu (15). Daher muss genau erfasst werden, welches Bisphosphonat in welcher Dosierung und Häufigkeit verabreicht wurde und über welchen Zeitraum die Therapie erfolgt bzw. erfolgte.

So besitzt Zoledronat gegenüber anderen oral verabreichten Bisphosphonaten eine höhere Potenz, was mit einem höheren Risiko einer BRONJ einhergeht (29).

Des Weiteren scheint eine längere Dauer der Medikamentenverabreichung im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für eine Kieferosteonekrose zu stehen (29).

Außerdem wird ermittelt, wann die zugrunde liegende Erkrankung zum ersten Mal diagnostiziert wurde, inwieweit es zu Rezidiven kam, und ob eine Metastasierung vorliegt. Hierbei sind Lokalisation und der Zeitpunkt der Metastasierung zu erfassen. Diese sind für eine Prognose des weiteren Krankheitsverlaufs entscheidend, was wiederum wichtig für die Auswahl der Therapie bei manifester Kiefernekrose ist.

Zuletzt sind zusätzliche Therapiemaßnahmen wie z.B. Strahlen-, Chemotherapie oder stattgefundene Operationen in die spezielle Anamnese einzuschließen. Die Erfragung nach einer Bestrahlung im Kieferbereich dient auch dem Ausschluss einer Osteoradionekrose. Sollte eine Radiatio erfolgt sein, kann eine BRONJ per definitionem nicht vorliegen, da diese nur auftritt, wenn keine Bestrahlung im Kieferbereich erfolgt ist (29).

Aktuelle Studien belegen, dass ein erhöhtes Kieferosteonekrosrisiko für Patienten besteht, die mit chemotherapeutischen Wirkstoffen behandelt wurden (20). Auch Hoefert u. Eufinger sowie Ruggiero et al. vermuten, dass eine Kombination von zytostatischer Chemotherapie und Bisphosphonaten die Entstehung von Knochennekrosen möglicherweise fördert (14, 30).

Wessel et al. konnten den Zusammenhang zwischen Chemotherapeutika und Osteonekrosrisiko nicht bestätigen (36).

Die Aufklärung des Patienten über die Nebenwirkungen und Risiken, die durch die Bisphosphonattherapie entstehen können, ist ein essentieller Bestandteil des Untersuchungskonzeptes. Hierbei wird den Studienteilnehmern aufgezeigt, welche Möglichkeiten der Prävention vorliegen und welche zahnmedizinischen Maßnahmen auf sie zukommen. Die Aufklärung über Nekrosrisiken und deren Vermeidung stellt eine elementare Maßnahme im Prophylaxekonzept dar (27).

4.2 Erhebung des Befundes

In diesem Abschnitt des Untersuchungskonzeptes sollen vor allem präventiv durchgeführte Maßnahmen zum Ausschluss von Risiken führen, die eine Kieferosteonekrose begünstigen können (= Primärprophylaxe).

Daher gliedert sich die Befunderhebung in einen allgemeinen und einen speziellen Befund sowie eine konservierende, parodontologische und prothetische Untersuchung. Zusätzlich wird ein röntgenologischer Befund erhoben.

Die zahnärztliche Untersuchung und Behandlung zielt darauf ab, Infektionen zu eliminieren und den Bedarf an invasiven zahnärztlichen Interventionen in naher Zukunft zu verhindern (18).

Ein subtiler zahnärztlicher Befund kann ebenfalls zur Differenzierung zwischen einer BRONJ und einer Osteoradioneekrose beitragen. Die Osteoradioneekrose ist häufiger mit dem Risikofaktor Karies vergesellschaftet, während eine BRONJ eher mit einer marginalen Parodontitis in Zusammenhang steht (8, 21, 29).

In 3 Studien wurde berichtet, dass präventive zahnärztliche Maßnahmen das Risiko für Kieferosteonekrosen von Patienten, die mit intravenös verabreichten Bisphosphonaten behandelt wurden, reduzieren (4, 19, 28). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine zahnärztliche Risikoeinschätzung und Behandlung, noch vor Beginn der intravenösen Therapie das Risiko für osteonekrotische Komplikationen verringert (29).

Bei Befunderhebung erfolgt eine ausführliche extra- und intraorale Untersuchung des Patienten.

Besondere Aufmerksamkeit wird hierbei extraoral sowohl den Nervenaustrittspunkten des Nervus trigeminus als auch den motorischen Fasern des Nervus facialis geschenkt. Falls Entzündungen vorliegen, kommt es zu einer Druckdolenz im Bereich der Austrittspunkte des Nervus trigeminus. Zusätzlich beklagen die Patienten im Falle einer Osteonekrose häufig Probleme beim Sprechen sowie Sensibilitätsausfälle und Parästhesien der Unterlippe (8, 27).

Eine Untersuchung der regionalen Lymphknoten im Gesichts- und Halsbereich auf ihre Lokalisation, Konsistenz, Größe, Verschiebbarkeit, Oberfläche und Druckdolenz ist nötig, um eine eventuelle Lymphadenitis zu detektieren. Dies weist auf eine mögliche Entzündung im drainierten Gebiet hin.

Diese Untersuchungen und das Feststellen von Druck- und Klopferschmerz im gesamten orofazialen System sind von Bedeutung, da sie wichtige Hinweise auf die Entstehung und das Vorhandensein von Kiefernekrosen geben können. Deshalb sollen diese Untersuchungen kontinuierlich stattfinden, um frühzeitig Veränderungen erkennen zu können. Im Positionspapier der AAOMS wird es als entscheidend angesehen, die Patienten dahingehend zu instruieren, dass vorliegende Schmerzen, Schwellungen oder freiliegender Knochen unverzüglich gemeldet werden (29). Dies entspricht der üblichen Definition der BRONJ, welche Schmerzen, freiliegenden Knochen, aktuelle oder frühere Bisphosphonatmedikation und die fehlende Anamnese einer Radiatio einschließt (29).

Bei der intraoralen Untersuchung werden die Schleimhäute, die Zunge, deren Unterseite, der Mundboden, Gingiva und Alveolarkammukosa in Bezug auf deren Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Konsistenz und Schmerzhaftigkeit beurteilt.

Zudem erfolgt eine Untersuchung des Rachenringes und der Tonsillen. Hier wird zusätzlich beobachtet, ob diese geschwollen sind. Die Zunge wird auf ihre Beweglichkeit, Gefühl und Geschmack untersucht.

Gerade die Beurteilung der oralen Weichgewebe ist von zentraler Bedeutung, da sie die typischen Symptome einer Entzündung zeigen können und Ulzerationen in diesem Bereich auf eine Osteonekrose hinweisen können (18). Häufig sind die umgebenden Weichgewebe im Gebiet einer Osteonekrose aufgrund einer sekundären Infektion entzündet und schmerzhaft (21). Auch Kehler sieht in der Untersuchung der Mundschleimhäute eine wesentliche Maßnahme im Untersuchungsprozess durch den Zahnarzt (15).

4.2.1 Dentaler Befund

Die dentale Untersuchung beinhaltet die Untersuchung des Zustandes der Zähne mit Sensibilitäts- bzw. Vitalitätsproben (15). Des Weiteren sind Lockerungsgrad, Okklusion, Perkussion, Beurteilung von Füllungen und endodontischen Versorgungen, Decayed-

Missing-Filled-Teeth (DMFT), parodontaler Screening Index (PSI) und der Mundhygienestatus elementare Bestandteile des dentalen Befundes. Im Rahmen des dentalen Befundes sollen die Patienten, wenn nötig, einer Fokussanierung unterzogen werden, welche derer bei Patienten mit Bestrahlung ähnelt (21).

Maßnahmen wie Karieskontrolle, zahnärztliche Prophylaxe und konservierende Zahnheilkunde sind von entscheidender Bedeutung, um funktionell intakte Zähne zu bewahren (29). Diese Schritte werden in verschiedenen Studien als Grundlage für eine Risikoprophylaxe angesehen (8, 15, 18, 21, 29).

Präventive dentale Vorkehrungen vor der Therapie mit Bisphosphonaten können das Risiko einer BRONJ effektiv reduzieren, aber nicht eliminieren (29).

Karies ist allerdings in erster Linie ein Risikofaktor für eine Osteoradionekrose. Die aus der Bestrahlung im Kiefer-/Gesichtsbereich resultierende Xerostomie der Mundschleimhaut begünstigt die Kariesentstehung. Als Folge kommt es zu einer Erhöhung des Osteoradionekrosrisikos (6). Daher erfolgt auch bei Patienten, die eine Bestrahlung erhalten, wie bei der BRONJ-Prävention im Vorfeld eine Fokussanierung (6). Das Vorhandensein kariöser Läsionen kann jedoch auch zu einer Erhöhung des bisphosphonatassoziierten Osteonekrosrisikos führen, da ausgedehnte kariöse Läsionen zu marginalen Entzündungsprozessen führen, die in letzter Konsequenz auch eine Extraktion der betroffenen Zähne nötig machen können. Daher ist es entscheidend, die Patienten wissen zu lassen, welche Bedeutung der Mundhygiene und regelmäßigen zahnärztlichen Untersuchungen hierbei zukommt (29).

Die dentale Untersuchung als ein Grundbaustein der Präventionsmaßnahmen sollte mindestens ein OPG, eventuell Zahnfilme und den dentalen Befund enthalten (18).

Auch eine adäquate Mundhygiene ist ein notwendiger Bestandteil der Prophylaxe und sollte, falls verbesserungswürdig, dem Patienten durch spezifische Instruktionen oder eine professionelle Zahnreinigung nahegelegt werden (15, 29).

Im Anschluss sollten, wenn nötig, therapeutische Maßnahmen wie Extraktion von Zähnen, Wurzelkanalbehandlungen, Karieseliminierung und parodontale Behandlungen in Angriff genommen werden.

Der Zahnarzt sollte eine Vorlaufzeit von mindestens 4 Wochen oder länger für seine Behandlungsmaßnahmen zur Verfügung haben, bevor mit der Bisphosphonattherapie begonnen wird, um im Falle von vorangehenden chirurgischen Maßnahmen ausreichend Zeit für die Knochenregeneration zu schaffen (8, 15, 18, 21). Sofern nur non-invasive zahnärztliche Behandlungsmaßnahmen erfolgen, wie z.B. Zahnreinigungen, Fluoridierungsmaßnahmen oder die Fertigung von Prothesen, muss die Bisphosphonattherapie nicht aufgeschoben werden (18). Alle zahnärztlich chirurgischen Maßnahmen sollten unter antibiotischer Abschirmung durchgeführt werden (15)

Laut einer Studie nach Assael wird in keinem Fall ein Zusammenhang zwischen restaurativen Maßnahmen, zahnärztlicher Prophylaxe, konventionellen Wurzelkanalbehandlungen oder anderen zahnärztlichen Routinemaßnahmen und dem Auftreten von bisphosphonatinduzierten Kieferosteonekrosen gesehen (1). Dies gilt allerdings nur für Patienten, die Bisphosphonate oral erhalten. Bei Patienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie konnte ein Zusammenhang zwischen BRONJ und den genannten Routinemaßnahmen nicht ausgeschlossen werden (1).

Falls ein Zahn aufgrund von Karies oder pulpitischem Geschehen während der Therapie nicht erhalten werden kann, stellt die Dekapitierung des Zahnes eine bessere Option als die Extraktion dar (18).

Ein erhöhter Lockerungsgrad der Zähne kann ein typisches Zeichen für eine Osteonekrose sein (8). Auch Zähne mit einer Lockerung von Grad I oder II sollten während der Bisphosphonattherapie eher geschient als extrahiert werden (18). Falls eine Mobilität vom Grad III mit oder ohne weitere entzündliche Komplikationen vorliegt, sollte der Zahn unter Antibiotikagabe extrahiert werden (18).

4.2.2 Parodontaler Befund

Die parodontale Untersuchung schließt die Erhebung des Parodontalen Blutungsindex (PBI) und Bleeding on Probing (BOP), die Taschensondierungstiefen, sowie den Furkationsbefall von mehrwurzeligen Zähnen mit ein. Zusätzlich wird ermittelt, ob Zahnstein, Konkremete oder eine Suppuration vorliegen und ob diese eine Erkrankung

des Parodonts mit beinhalten. Als wichtiger Marker für eine parodontale Erkrankung dient der Pado-Test ®, der bei jedem Recall erneut durchgeführt wird.

Der Erhebung des parodontalen Status und des parodontalen Keimspektrums mittels Pado-Test ® ist notwendig, da das Risiko für Osteonekrosen im parodontal geschädigten Gebiss erhöht zu sein scheint (8, 18). Ficarra et al. untersuchten Patienten unter Bisphosphonattherapie, die schwere parodontale Erkrankungen und konsekutiven Zahnverlust aufwiesen (8). Bei diesen Patienten kam es durch Extraktion der parodontal geschädigten Zähne zum Auftreten der Osteonekrosen (8). Daher ist es relevant, dass die parodontale Befunderhebung dringend in das Untersuchungskonzept mit eingeschlossen wird. Marx et al. erwähnen, dass eine der am häufigsten auftretenden Begleiterkrankungen bei Patienten mit BRONJ die Parodontitis darstellt (18). Da die zahnärztliche Vorbehandlung auf die Eliminierung von Infektionen und die Prävention von invasiven Eingriffen abzielt, sollten auch parodontale Eingriffe vor der Bisphosphonatgabe erfolgen (8, 18).

Professionelle Mundhygiene vermeidet parodontale Infektionsherde (27). Aus diesem Grund werden die Patienten bei Vorliegen einer Parodontitis in ein Programm eingeplant, welches eine professionelle Zahnreinigung sowie Kürettage der betroffenen Zähne und eventuelle parodontalchirurgische Eingriffe beinhaltet. Allerdings sollten die zu treffenden Maßnahmen vor und nicht während der Bisphosphonattherapie stattfinden (18). Assael erläutert hingegen, dass weder parodontalhygienische Maßnahmen noch parodontalchirurgische Eingriffe die Entstehung einer BRONJ beeinflussen können, auch nicht während der Bisphosphonattherapie (1). Diese Aussage trifft allerdings nur für Patienten zu, die orale Bisphosphonate erhalten. Bei Patienten mit intravenöser Therapie konnte nicht bewiesen werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem prophylaktischen oder chirurgischen Eingriff und der Entstehung der Osteonekrose besteht (1).

4.2.3 Prothetischer Befund

Die Erhebung des prothetischen Befundes umfasst die Exploration von festsitzendem und herausnehmbarem Zahnersatz, sofern dieser vorhanden ist. Dabei wird besonderes

Augenmerk auf Sitz, Passgenauigkeit, Stabilität und Verankerung des Zahnersatzes gerichtet.

Die Überprüfung des abnehmbaren Zahnersatzes verhindert Druckstellen (27).

Daher verlangt gerade die Druckstellenkontrolle bei herausnehmbarem Zahnersatz erhöhte Aufmerksamkeit. Somit sind die Prävention von Druckstellen und die Unterfütterung von Prothesen notwendige Maßnahmen in der Osteonekroseprophylaxe (15, 18). Im Notfall, z.B. bei Okklusionsstörungen, die durch Einschleifen der Okklusion nicht zu beheben sind und damit zu Fehlbelastungen und Schädigungen des Alveolarknochens führen, kann die Herstellung von einem neuen Zahnersatz notwendig sein (18). Deshalb soll der Patient bei Beschwerden durch einen Zahnersatz frühzeitig den Zahnarzt aufsuchen (31).

Implantatgestütztem Zahnersatz, der bereits vor der Bisphosphonattherapie bestand, sollte größte Aufmerksamkeit gewidmet werden, da von diesem parodontale und ossäre Entzündungen ausgehen können. Stabilität und Verankerung sollten genauestens überprüft werden. Unter den Autoren bleibt es weiterhin umstritten, ob bei Patienten die Bisphosphonate erhalten, auch Implantationen während der Therapie vorgenommen werden sollten (8, 18, 27, 29). Einerseits besteht die Meinung, dass diese Patienten elektive operative Eingriffe, also auch eine Implantation vermeiden sollten (18). Die Insertion eines Implantates kann hierbei zur traumatischen Schädigung des Knochens führen und die Ursache für die Entstehung einer Osteonekrose sein (18). Andererseits belegt Assael, dass das Risiko für eine Kieferosteonekrose beim Implantatpatienten, welcher lediglich peroral Bisphosphonate erhält, sehr gering ist (1). Dies gilt aber ausschließlich für Patienten, die niederpotente Bisphosphonate erhalten.

4.2.4 Röntgenologischer Befund

Im Rahmen der Präventivmaßnahmen ist die Erstellung eines Orthopantomogramms ein wesentlicher und zentraler Bestandteil. Ein OPG soll im Rahmen der Erstuntersuchung und anschließend alle 6 Monate im Recall durchgeführt werden.

Es wird als notwendiges und relevantes Hilfsmittel zur Beurteilung der Knochenstruktur im Prophylaxekonzept angewendet. Hierdurch kann es zur frühzeitigen

Detektierung von Osteonekrosen kommen, da diese sich nicht nur nach Zahnextraktionen, sondern auch häufig spontan bilden (8, 21, 33). Im Falle einer auftretenden Osteonekrose werden persistierende Alveolen nach Zahnextraktion sowie wolkenförmige Aufhellungen und Sequestrierungen sichtbar (27). Verschattungen können als reaktive Veränderungen des Knochens auf einen Reiz hin erkannt werden. Aufhellungen im Röntgenbild können einen Hinweis auf ein chronisch-entzündliches Geschehen geben oder auf einen Sequester bei Osteonekrose hinweisen. Somit lassen sich konservierend-endodontische Diagnosen stellen. Zusätzlich können auch die Verträglichkeit von Implantaten und festsitzendem Zahnersatz gewertet werden. Zudem können klinisch nicht sichtbare kariöse Läsionen röntgenologisch aufgedeckt werden.

Auch retinierte und teilretinierte Zähne können im OPG überprüft werden. Dies beantwortet vor allem die Fragestellung, ob von diesen Zähnen entzündliche Geschehen ausgehen. Falls von diesen kein entzündlicher Reiz ausgeht, sollten retinierte Zähne belassen werden. Teilretinierte Zähne mit Kommunikation zur Mundhöhle sollten entfernt werden (18). Von ihnen kann, aufgrund der häufig schlechten Zahnreinigungsbedingungen, infolge einer Nischenbildung eine Schlupfwinkelinfektion ausgehen, die eine Entfernung des betroffenen Zahnes notwendig macht.

Auch Marx et al. erwähnen, dass die dentale Untersuchung mindestens die Anfertigung eines OPG beinhalten sollte (18). Gegebenenfalls sollten ebenfalls Zahnfilme generiert werden, um die apikale und parodontale Situation der Zahnwurzeln noch genauer beurteilen zu können. Eventuell können zusätzliche DVT-Aufnahmen eine hilfreiche Alternative im Untersuchungsturnus darstellen (15). Dies kann auch mittels Computertomographie erfolgen, die im Rahmen der onkologischen Nachsorge alle 6 Monate durchgeführt wird. Hierbei können zusätzliche dentale Schichten akquiriert werden.

4.3 Vorgehen bei Sekundärprophylaxe

Im Falle einer manifesten bisphosphonat-induzierten Osteonekrose sollte das Untersuchungskonzept an die neu aufgetretene Situation des Recall-Patienten angepasst werden.

Zunächst wird dabei eine ausführliche Befragung des Patienten im Hinblick auf den Zeitpunkt des Auftretens der Kiefernekrose sowie deren Symptomatik durchgeführt.

Des Weiteren muss die Frage nach einer zuvor stattgefundenen zahnärztlichen Intervention mit einbezogen werden. Dabei wird detailliert abgeklärt, wann die Behandlung stattfand und warum es zu dieser Intervention kam. Besonders die Extraktion von Zähnen stellt einen hohen Risikofaktor dar, eine Osteonekrose zu entwickeln (8, 15, 21). Daher ist es relevant, zu wissen, welche zahnärztliche Behandlung vorgenommen wurde. Patienten, die intravenös Bisphosphonate erhalten und sich einem oralchirurgischen Eingriff unterziehen, haben ein 7fach höheres Risiko als Patienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie, die keinen oralchirurgische Interventionen ausgesetzt sind (29). Daneben wird sowohl die Art der Wundversorgung als auch die Verabreichung einer Antibiotikaprophylaxe während des Eingriffs erfasst. Eine antibiotische Prophylaxe bei invasiven zahnärztlichen Maßnahmen ist von signifikanter Wichtigkeit, wohingegen nicht-invasive Maßnahmen auch keiner Antibiotikagabe bedürfen (18). Welches Antibiotikum hierbei in welcher Dosierung verabreicht wurde, ist ebenfalls wichtig. Laut Marx et al. ist Penicillin das Mittel der Wahl zur prophylaktischen Antibiose bei invasiven Maßnahmen (18). Bei Allergien sollte eine Kombination aus Chinolonen und Metronidazol verabreicht werden (18). Auch Clindamycin, Doxycyclin und Erythromycin wurden bei Patienten mit einer Penicillinallergie erfolgreich angewendet (29).

Konservative Maßnahmen sind chirurgischen vorzuziehen. Alle Knochenareale sollten nach einem Eingriff epiperiostal mit Schleimhaut gedeckt werden, um eine Verschlechterung der Knochendurchblutung zu vermeiden (15, 18). Notwendige Eingriffe sollten atraumatisch und unter breitspektrum-antibiotischer Abschirmung bis zur Nahtentfernung erfolgen (27). Diese Maßnahmen sollten vom behandelnden Zahnarzt durchgeführt werden, um eine BRONJ zu vermeiden.

Anschließend sollte eine im Rahmen der Osteonekrosetherapie geplante oder bereits stattgefundenene Therapie dokumentiert werden.

Die Behandlungsstrategie bei bereits vorhandener Osteonekrose besteht in der Verabreichung von antibakteriellen Mundspüllösungen wie 0,12%iges Chlorhexidin sowie Schmerzkontrolle und symptomatischer Behandlung mit oral eingenommenen Antibiotika (8, 18, 29). Des Weiteren kann ein oberflächliches Debridement unternommen werden, um Weichteilirritationen zu vermindern (8, 29). Letztlich kann auch eine Resektion der nekrotischen Knochenanteile durchgeführt werden (27, 29). Diese Intervention ist allerdings umstritten, da aggressive chirurgische Eingriffe kontraproduktiv scheinen und häufig das Auftreten von weiterem freiliegendem Knochen fördern (8, 18, 21, 32). Zudem kommt es durch diese Maßnahmen zumeist zu einer Verschlimmerung der Symptome (18). Deshalb weisen Marx et al. daraufhin, dass solche Eingriffe auch nur in solchen Fällen eingesetzt werden sollten, die keine Besserung der Symptome bei nicht-invasiver Behandlung zeigen (18). Zudem ist bei einer BRONJ die Unterscheidung zwischen nekrotischem und vitalem Knochen schwierig, so dass es nicht möglich ist, ein Debridement bis zu einem scharf begrenzten vitalen Knochenrand durchzuführen (18). Probleme in der Abgrenzung zum gesunden Knochen wegen einer fehlenden Knochenblutung werden in verschiedenen Studien angedeutet (14, 30, 32). Im Positionspapier der AAOMS wird vorgeschlagen, chirurgische Eingriffe nur in Fällen mit scharf umrissenen Sequestern vorzunehmen (29). Nekrotische Bereiche, welche ständig von Weichteilirritationen betroffen sind, sollten ohne Freilegung von zusätzlichem Knochen entweder geglättet oder entfernt werden (18, 29).

Im Unterschied zu den bisher genannten Studien favorisieren zahlreiche neuere Arbeiten eine chirurgische Intervention (3, 22, 25, 34), wobei nach präoperativer antibiotischer Therapie eine Entfernung des gesamten nekrotischen Knochens mit anschließender plastischer Deckung sowie postoperativer antibiotischer Therapie empfohlen wird (24). Ein wesentliches Problem dieses Vorgehens besteht in der bereits genannten intraoperativen Visualisierung und Unterscheidung von vitalem und nekrotischem Knochen (24). Aktuell konnte nachgewiesen werden, dass das Auftreten von Blutungen aus dem Knochen kein sicheres Zeichen für die Vitalität der betreffenden Areale darstellt, da auch in diesen Bereichen histologisch nekrotischer Knochen nachgewiesen werden konnte (25, 26) Eine Optimierung der intraoperativen Unterscheidbarkeit von vitalem und nekrotischem Knochen ermöglicht die vor Kurzem von zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander beschriebene Fluoreszenz-

orientierte Nekroseabtragung, deren Prinzip auf der Anreicherung eines Tetracyclin-Derivats (Doxycyclin) im Bereich vitalen Knochens nach vorheriger oraler Applikation beruht (9, 25). Intraoperativ kann das eingelagerte Doxycyclin aufgrund seiner Fluoreszenz-Eigenschaften mithilfe einer leistungsstarken Fluoreszenz-Lampe (Velscope) visualisiert werden (24). Dies führt intraoperativ zu einer erheblichen Vereinfachung der Abgrenzung von vitalem und nekrotischem Knochen und erleichtert so die Festlegung der Abtragungsgrenzen (24).

Als weitere Behandlungsstrategie wird von verschiedenen Autoren die hyperbare Sauerstofftherapie erwähnt (18, 21, 29, 30). Sowohl Marx als auch Ruggiero und Migliorati sehen in dieser Behandlungsmöglichkeit keinen großen Nutzen, da sie bei Patienten zu keiner Besserung der Symptome führten (18, 21, 30). Im Positionspapier der AAOMS wird sie als additives Verfahren in der Therapie der BRONJ betrachtet (29).

Im Rahmen der Sekundärprophylaxe erläutern verschiedene Autoren die Etablierung eines sogenannten Drug holiday, was das Aussetzen der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten über einen bestimmten Zeitraum beinhaltet (8, 15, 18, 21, 29). Da die Bisphosphonate allerdings bis zu ca. 10 Jahren im Knochen verbleiben kann, das Absetzen des Bisphosphonats nicht zu einer klinischen Besserung der Osteonekrose führen (8, 15, 18, 21).

Weiterhin ist die Lokalisation der Osteonekrose ein wichtiger Faktor. Osteonekrosen wurden sowohl im Unterkiefer- als auch Oberkieferbereich beobachtet (18, 21). Ruggiero et al. beobachteten bei ihrem Patientengut 38% der Nekrosen infolge Bisphosphonattherapie auch im gut durchbluteten Oberkieferbereich (30).

Zusätzlich sollte ein Abstrich entnommen werden, um festzustellen, welche Keimflora im nekrotischen Bereich siedelt. Diese Keimflora kann ursächlich für eine sekundäre Infektion des die Nekrose umgebende Weichgewebes sein (21).

Weiterhin kann ein Skelleztzintigramm oder CT veranlasst werden, um einen genauen Überblick über die Ausdehnung der vorliegenden Osteonekrose zu erhalten. In Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium der Osteonekrose sehen Migliorati et al. in radiologischen Untersuchungen, wie z.B. einem CT jedoch keinen wesentlichen Beitrag

zur Untermauerung des klinischen Untersuchungsergebnisses (21). So konnten spezifische radiologische Veränderungen nicht in Zusammenhang mit dem nekrotischen Geschehen gebracht werden, weil anders als bei Patienten mit Osteomyelitis eine aktive Knochenresorption oder Sequestration im frühen Entwicklungsstadium der Osteonekrose nicht auftritt (21). Mittels Skelettszintigramm konnten sie nur in einem Patientenfall eine gesteigerte Aktivität der radioaktiven Marker in den Bereichen der Osteonekrose nachweisen, wobei keine Differenzierung zwischen entzündlichem und metastatischem Geschehen möglich war (21). Fantasia hingegen erläutert, dass eine computertomographische Analyse zur Detektierung einer BRONJ von großem Nutzen ist (7).

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde ein Präventionskonzept zur Verhinderung von Osteonekrosen bei Patienten, die zur adjuvanten Therapie Bisphosphonate erhalten, entwickelt.

Untersucht wurden 8 Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts, die alle an einem Plasmozytom erkrankt waren (100%). Ein Patient (12,5%) von 8 entwickelte im Verlauf der Studie eine BRONJ.

Der männliche Anteil lag mit 5 Patienten (62,5%) über dem weiblichen Anteil mit 3 Patienten (37,5%). Somit entsprach die Geschlechtsverteilung beim gesamten Patientengut 1,7:1 zugunsten der männlichen Studienteilnehmer.

Vor Beginn der Bisphosphonattherapie sollten alle 8 Studienteilnehmer eine zahnärztliche Untersuchung erhalten. Anschließend wurde ein halbjährliches Recall durchgeführt, welches im Zeitraum von zwei Jahren insgesamt vier Mal erfolgte. Alle anamnestischen Daten und der Befund wurden dabei kontinuierlich aktualisiert. Dies beinhaltete ebenfalls die halbjährliche Anfertigung eines Orthopantomogramms, um eventuell entstehende Osteonekrosen aufdecken zu können.

Das Untersuchungskonzept gliederte sich in eine ausführliche Anamnese und Befund. Die Anamnese bestand aus einem speziellen und allgemeinen Teil, in dem unter anderem die zu Grunde liegende Erkrankung und das verabreichte Bisphosphonat erfasst wurden.

Im allgemeinen und speziellen Befund erfolgte sowohl die Einschätzung der körperlichen Verfassung der Teilnehmer als auch eine Erhebung des dentalen und parodontalen Zustandes der einzelnen Patienten, um eventuelle Risikofaktoren für eine BRONJ detektieren zu können.

Jede Recalluntersuchung nahm pro Teilnehmer eine Untersuchungszeit von ca. 2 Stunden in Anspruch, was zu einer Gesamtsumme von 64 Untersuchungsstunden für alle 8 Patienten führte.

Die Kosten für eine Recallsitzung betragen 114,44 €. Für den gesamten Recallzeitraum von 2 Jahren für alle 8 Patienten ergab sich damit eine Summe von 3662,08 €. Berechnet wurden hierbei die BEMA-Leistungen 01, 8, Ä395d, 04, 107 und der Pado-Test ®, der bei der parodontalen Exploration erfolgte.

Die Durchführbarkeit des Recallsystems wurde unter anderem durch eine erschwerte Anamnese aufgrund der Multimorbidität der Patienten und die fehlende Kenntnis der Patienten über die eigene Erkrankung sowie deren medikamentöse Behandlung beeinflusst. Dadurch bestand seitens der Patienten zum Teil eine mangelnde Compliance. Darüber hinaus existiert seitens der niedergelassenen Zahnärzte ein mangelnder Kenntnisstand hinsichtlich der Definition einer BRONJ sowie über bereits existierende Therapieleitlinien (AAOMS, DGMKG).

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte ein Prophylaxeprogramm etabliert werden, das nun in Form einer Bisphosphonatsprechstunde an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg Anwendung findet.

Die innerhalb des Prophylaxeprotokolls verwendeten Untersuchungs- und Präventionsmaßnahmen schenken den Risikofaktoren für eine Osteonekrose, insbesondere zahnärztlichen Interventionen wie Extraktionen, besondere Aufmerksamkeit. Da der Mechanismus für die Entstehung einer Kieferosteonekrose allerdings noch nicht vollständig aufgeklärt ist, kann das zugrundeliegende Konzept ein Anhaltspunkt sein, um bereits vor Beginn der Therapie das Risiko einer bisphosphonat-assoziierten Kieferosteonekrose so niedrig wie möglich zu halten und eventuell auftretende Osteonekrosen so früh wie möglich zu detektieren.

Das sehr kleine Patientenkollektiv sollte dabei in weiterführenden Studien erweitert werden, um statistisch valide Aussagen treffen zu können.

5 Literaturverzeichnis

1. Assael LA (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* 67:53-43, Suppl 1
2. Bartl R (2002) Bisphosphonate In: Bartl R, Dietzfelbinger H, Tumorzentrum München (Hrsg) *Manual, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 2. Aufl. Zuckschwerdt Verlag, München, S 184-190
3. Carlson ER, Basile JD (2009) The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67: 85-95.
4. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al (2009) Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 20:117
5. Döring K, Linek W, Spieckermann J (2007) Die Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose-Vorschläge zur Therapie. *Oralchirurgie Journal* 1:26-30
6. Ehrenfeld M, Winter W (2000) In: Ehrenfeld M, Schwenzer M (Hrsg) *Zahn-Mund-Kieferheilkunde, Allgemeine Chirurgie*, 3. Aufl. Thieme Verlag Stuttgart, S 210-211

7. Fantasia JE (2009): Bisphosphonates- What the dentist needs to know: Practical considerations. J Oral Maxillofac Surg 67:53-60, Suppl 1
8. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannuchi, A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G (2005) Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 32:1123-1128
9. Fleisher KE, Doty S, Kottal S, Phelan J, Norman RG, Glickman RS (2008) Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note. J Oral Maxillofac Surg, 66: 2646-53.
10. Flockerzi V (2005) Calciumstoffwechsel. In: Aktories K, Förstermann U, Hoffmann F, Starke K (Hrsg) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet von Forth W, Henschler D, Rummel W. Urban & Fischer, München, S 727-736
11. Galic M, Giebel W (1998) Die medizinische Doktorarbeit, 3. Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, S. 122
12. Hausamen W (2007) In: Gutwald R, Gellrich NC, Schmelzeisen R (Hrsg) Einführung in die zahnärztliche Chirurgie, 1. Aufl, Urban & Fischer, München, S. 113

13. Hillmann G, Hüsamettin G, Kim MY, Kleber BM (2007) In: Heidemann D (Hrsg) Parodontologie, Praxis der Zahnheilkunde, Urban & Fischer, München, S. 121-214
14. Hoefert S, Eufinger H (2004) Ungewöhnliches im Praxisalltag. Mögliche unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten im Kieferbereich. Zahnärztl Mitt 94:2466-2469
15. Kehrer F (2009) Interdisziplinäre Behandlung, Anwendungsgebiete von Bisphosphonaten. Zahnärzteblatt Baden-Württemberg 3:24-28
16. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2006) Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 16. Aufl. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart S 262-264
17. Marx RE (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 61: 1115-7.
18. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005) Bisphosphonate induces exposed Bone (osteonecrosis osteoporosis) of the jaws: risc factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63:1567-1575
19. Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL (2008) Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management: A large single institution update. J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts 26:20526, Suppl

20. Migliorati CA (2003) Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*, 21: 4253-4.
21. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Senada LM (2005b) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 104:83-93
22. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 104: 473-7.
23. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M (2001) Mutschler Arzneimittelwirkungen. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart S 396-398
24. Otto S, Hafner S, Grotz KA (2009) The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, 67: 589-92.
25. Pautke C, Bauer F, Tischer T, Kreutzer K, et al. (2009a) Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67: 471-6.

26. Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischler T, et al. (2009b) Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for the osteonecrosis characterization and therapy. J Oral Maxillofac Surg, in press, doi 10.1016/j.joms.2009.05.44.
27. Piesold J, Al-Nawas B, Grötz KA. Osteonekrose der Kiefer unter Bisphosphonat-Langzeittherapie - Eine Mitteilung der Arbeitsgruppen „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen“ der DGMKG. Mund Kiefer Gesichtschir. 10: 287-300
28. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al (2009) Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates: The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol 20:137
29. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B (2009) American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 Update. J Oral Maxillofac Surg 67: 2-12, Suppl 1
30. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of Bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62:527-534101
31. Schindler C, Kirch W (2008) Tumor und Osteoporose: So soll der Zahnarzt bei Bisphosphonatgabe verfahren- Die Arzneimittelkommission (AKZ) der BZÄK/KZBV informiert ZM 98, 24:44-46

32. Schirmer I, Peters H, Reichart PA, Dürkop H (2005) Bisphosphonate und Osteonekrosen im Kieferbereich. Mund Kiefer Gesichtschir 9(4):239-245
33. Stanton DC, Balasanian E (2009) Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. J Oral Maxillofac Surg, 67: 943-50.
34. Smeets R, Gerhards F, Bartz C (2006): Kiefernekrosen infolge einer Bisphosphonattherapie nach ossär metastasiertem Mammakarzinom – kieferchirurgische Therapieansätze und Konsequenzen für die Praxis. Zentralbl Gynakol; 128 DOI: 10.1055/s-2006-944480; www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/zblgyn/doi/10.1055/s-2006-944480
35. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA (2003) Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg, 61: 1104-7.
36. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AL (2008) Zoledronate, smoking and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: A case-control study. J Oral Maxillofac Surg 66:625

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Tobias Reuther sowohl für die Überlassung des Themas, die sorgsame Durchsicht der Arbeit als auch für die Übernahme des Referates. Die geduldige und immer freundliche Betreuung möchte ich besonders hervorheben.

Sehr herzlich danke ich ferner Herrn Professor Dr. rer. nat. J. Groll für die Übernahme des Korreferats.

Großer Dank gebührt meinem Verlobten, Herrn Benjamin Keck, der mich sowohl in EDV-technischen Fragen als auch beim Druck dieser Arbeit sowie mit vielen aufbauenden Worten unterstützt hat.

Des Weiteren danke ich Frau Ingrid Keck für die freundliche Übernahme des Korrekturlesens der Arbeit.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Die großzügige, bedingungslose und liebevolle Unterstützung während meines Studiums war Voraussetzung für diese Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Anna Charlotte Denz
Geburtsdatum	28.04.1981
Geburtsort	Bad Friedrichshall
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Rainer Denz, Apotheker Inge Denz, geb. Wacker, Apothekerin
Geschwister	Michael Denz

Schulbildung

1987 - 1992	Grundschule, Bad Friedrichshall
1992 - 2001	Mönchseegymnasium, Heilbronn
2001	Abitur

Studium

2001-2002	Studium der Pharmazie an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität Würzburg
2002-2003	Studium der Mineralogie an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität Würzburg
2003-2008	Studium der Zahnmedizin an der Bayerischen Julius- Maximilians-Universität Würzburg
07/2008-11/2008	Staatsexamen
12/2008	Approbation als Zahnärztin

Beruflicher Werdegang

seit 02/2009	Vorbereitungsassistentin in allgemeinärztlicher Praxis in Neckarsulm
--------------	---