

**Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

**Risikofaktoren für das Auftreten einer
MRONJ bei Patienten mit oralen Implantaten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Philip Alexander Stähler

aus

Würzburg

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke
Prof. Dr. med. Christoph Auernhammer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Tröltzsch

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2019

Inhalt

1. Einleitung	5
1.1. Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ)	5
1.1.1. Definition und Einteilung der Schweregrade der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)	5
1.1.2. Risikofaktoren der MRONJ	6
1.1.3. Pathogenesemodelle der MRONJ	8
1.1.4. Klinische Präsentation der MRONJ.....	9
1.1.5. Therapie der MRONJ	10
1.1.6. Prävention der MRONJ	12
1.2. Bisphosphonate	13
1.2.1. Chemischer Aufbau und Arten der Bisphosphonate	13
1.2.2. Pharmakokinetik	14
1.2.3. Pharmakodynamik und Biochemie.....	15
1.2.4. Medizinische Indikationen und Applikation	17
1.2.5. Nebenwirkungen	18
1.3. Denosumab	19
1.4. Weitere MRONJ auslösende Medikamente.....	20
1.5. Periimplantäre Mukositis und Periimplantitis	21
1.5.1. Definitionen und Risikofaktoren	21
1.5.2. Therapie periimplantärer Erkrankungen.....	22
2. Ziel der Untersuchung.....	24
3. Material und Methoden	25
3.1. Studiendesign und Einschlusskriterien	25
3.2. Datenerhebung.....	26
3.3. Auswertung der Patientendaten und Analyse der Röntgenbilder	27
3.4. Definition der Untersuchungsparameter	29
3.5. Statistische Datenanalyse	29
4. Ergebnisse	30
4.1. Grunddaten der Patienten	30
4.2. Grunddaten der untersuchten Implantate	33
4.3. Auswertung in Bezug auf die Prädiktorvariable „Radiologische Zeichen einer Periimplantitis“	35
4.4. Auswertung in Bezug auf die Outcomevariable „MRONJ im Bereich der Implantate“	36

4.5. Angaben zu Implantatherstellern und Typen	37
5. Diskussion.....	39
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	39
5.2. Auswertung	40
5.3. Interpretation der Ergebnisse	40
5.4. Diskussion der Ergebnisse	40
5.5. Stärken und Schwächen der Arbeit	42
6. Zusammenfassung.....	45
7. Literaturverzeichnis	46
8. Abbildungsverzeichnis	59
9. Tabellenverzeichnis	59
10. Abkürzungsverzeichnis	60
11. Danksagung.....	61

1. Einleitung

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach den Risikofaktoren für das Auftreten einer Medikamenten-assoziierten-Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) bei Patienten mit dentalen Implantaten. Ausgehend von dieser Fragestellung wird die Medikamenten-assoziierten-Osteonekrose des Kiefers zuerst vorgestellt. Im Anschluss daran werden die für die Diagnose zwingend verschriebenen Arzneimittel genauer besprochen. Zuletzt wird auf periimplantäre Erkrankungen in der Einleitung eingegangen, da diese als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden konnten.

1.1. Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ)

1.1.1. Definition und Einteilung der Schweregrade der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)

Erstmalig festgelegt im Jahr 2007 von der AAOMS wurde die Definition der MRONJ im Jahr 2014 [1] an neue wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst. Seitdem lautet die Definition:

- Aktuelle oder stattgehabte Therapie mit antiresorptiven oder antiangiogenetischen Medikamenten
- Freiliegender Knochen oder Knochen, der durch intra- oder extraorale Fisteln über mehr als 8 Wochen sondiert werden kann
- Keine vorherige Bestrahlung im Bereich der Kiefer und keine offensichtlichen Metastasen vorhanden

Nur bei Vorliegen aller drei Kriterien zusammen, wird von einer MRONJ ausgegangen.

Im gleichen Positionspapier wurden ebenfalls die 4 verschiedenen Stadien überarbeitet. Folgende Tabelle zeigt die Übersicht:

Stadien der MRONJ	Klinische Zeichen
Gefährdet	Kein sichtbar freiliegender Knochen bei Patienten, die vormals mit oralen oder intravenösen Bisphosphonaten behandelt wurden

Stadium 0	Kein klinischer Nachweis von nekrotischem Knochen, aber unspezifische klinische Befunde, röntgenologische Veränderungen oder Symptome
Stadium 1	Freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fisteln, die auf den Knochen sondierbar sind, bei symptomlosen Patienten, die kein Zeichen einer Infektion tragen
Stadium 2	Freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fisteln, die auf den Knochen sondierbar sind, bei eitrigen oder nichteitrigen Infektionen, die durch Schmerz oder Rötung der freiliegenden Region gekennzeichnet sind
Stadium 3	Freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fisteln, die auf den Knochen sondierbar sind, bei Patienten mit Schmerz, Infektion und ≥ 1 der vorliegenden Befunde: freiliegender und nekrotischer Knochen, der sich über den Alveolarkamm hinaus erstreckt (z.B. Unterrand des Unterkiefers, Kieferhöhle, Jochbogen des Oberkiefers) und zu pathologischen Frakturen führt, extraorale Fisteln, oral-antral oder oral-nasal Verbindungen, Osteolyse bis zum Unterkieferrand der Mandibula oder bis zum Kieferhöhlenboden

Tabelle 1: Stadien der Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers

1.1.2. Risikofaktoren der MRONJ

Die Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) tritt meist in Kombination mit lokalen oder systemischen Risikofaktoren auf. Es werden allerdings auch Fälle der MRONJ beobachtet, in denen diese ohne begleitende Auslöser zu entstehen scheint. Risikofaktoren für die Ausbildung einer MRONJ können grundsätzlich in eine lokale und eine systemische Komponente, sowie in Dauer, Art und Applikationsform der auslösenden Medikamente an sich aufgeteilt werden.

Zu lokalen Risikofaktoren zählen zahnärztliche chirurgische Maßnahmen, Prothesendruckstellen und der Parodontalstatus [2, 3]. Zahnextraktionen beispielsweise erhöhen das Risiko, eine MRONJ zu entwickeln auf ein Vielfaches [4, 5], ebenso lokale periapikale Entzündungsprozesse [5]. Aber auch eine schlechte Mundhygiene des Patienten – teilweise der Tatsache geschuldet, zahnärztlich-chirurgische Eingriffe nach sich zu ziehen - trägt zur Erhöhung des Risikos bei [6]. Im

Unterkiefer tritt eine MRONJ dabei häufiger auf als im Oberkiefer [7, 8], gleichzeitig scheint eine dünne ortsständige Mukosa einen negativen Einfluss zu haben [9].

Systemische Risiken finden sich bei Patienten unter intravenöser Bisphosphonattherapie vor allem durch begleitende Erkrankungen und Medikationen. Durch die Vielzahl von Grunderkrankungen und Medikationen ergeben sich bei den meist schwerkranken Patienten mit intravenöser Bisphosphonatgabe komplexe Wirkungszusammenhänge. Die Entscheidung zwischen begleitender Erkrankung und tatsächlichem Risikofaktor fällt daher oft schwer [10]. Während Chemotherapie [7, 11, 12] und Kortikosteroidmedikation [2, 7, 13-15] als systemischer Risikofaktor diskutiert werden, wird von Erythropoietingabe, Nierendialyse, Diabetes und Hypothyreose als systemischem Risiko ausgegangen [11, 13, 16]. Für orale Bisphosphonate ließ sich bis jetzt die Unterscheidung zwischen begleitender Erkrankung und systemischem Risiko nicht klar herausarbeiten [10].

Stickstoffhaltige Bisphosphonate begünstigen dabei das Entstehen des Krankheitsbildes im Vergleich zu stickstofffreien Bisphosphonaten [17]. Dabei scheint vor allem das hochpotente Zoledronat im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten oft mit einer MRONJ assoziiert zu sein [12, 18, 19]. Gleichzeitig sorgt - über alle Bisphosphonate hinweg - eine höhere kumulative Dosis [20, 21], sowie eine lange Dauer der Medikation selbst [4, 11, 14, 22] für eine steigende Häufigkeit der MRONJ. So steigt das Risiko bei vierjähriger Bisphosphonattherapie von 1% nach dem ersten Jahr auf 13% nach dem vierten Jahr [22], manchen Untersuchungen nach gar auf 20% [12]. Da hohe kumulative Dosen hauptsächlich bei intravenöser Gabe erreicht werden, tritt die MRONJ hauptsächlich bei Patienten mit intravenöser Bisphosphonattherapie auf [23]. Für Denosumab, einen humanen klonalen Antikörper, scheinen trotz kurzer Halbwertszeit in Bezug auf Dosis und Risiko ähnliche Zusammenhänge zu gelten wie bei Bisphosphonaten. Während für onkologische Dosen von Denosumab (monatlich 120mg subkutan) ähnliche oder zum Teil sogar höhere Inzidenzraten als für Zoledronat mit 1,8% [24] bzw. 2% [25] beschrieben werden, kommt eine MRONJ als Nebenwirkung der osteologischen Medikation mit Denosumab (halbjährlich 60mg subkutan) selten vor [26, 27].

Verschiedene Versuche, genetische Marker oder unterstützende Blutmarker für die Ermittlung des individuellen Risikoprofils zu etablieren, sind bis jetzt gescheitert [10]. Es wurden verschiedene Genmarker wie CYP2C8 SNP [28, 29] oder genetische

Polymorphismen des RBMS3 Gens [30] diskutiert, deren Bedeutung bis jetzt aber widerlegt bzw. noch nicht verifiziert werden konnten. Ebenso existiert keine Evidenz für die Aussagekraft von Blutmarkern zur Knochenumbauaktivität [10].

1.1.3. Pathogenesemodelle der MRONJ

Heutzutage wird ein multifaktorieller Ursachenkomplex für die Entstehung einer MRONJ angenommen. In den letzten Jahren wurden verschiedene Modelle dafür diskutiert, wobei die Frage nach dem ursächlichen auslösenden Faktor für die spezifische Entstehung der Osteonekrose im Kieferknochen noch nicht abschließend geklärt ist [31, 32]. Für die Medikation mit Bisphosphonaten gibt es naturgemäß die meisten wissenschaftlichen Daten. Nachfolgend aufgeführte Zusammenhänge werden daher in Bezug zur Bisphosphonatapplikation im Patienten gesehen:

- **Übermäßige Unterdrückung des Knochenstoffwechsels im Kieferknochen:**
Die Einlagerung von Bisphosphonaten im Knochen führt zu einer Unterdrückung des Knochenbaus [33]. Da gezeigt werden konnte, dass im Kieferknochen besonders aktive Umbauvorgänge stattfinden [34-36], wurde eine mögliche übermäßige Unterdrückung dieser Prozesse mit einer Nekrose in Verbindung gebracht [6, 34, 37]. Tierexperimentelle Untersuchungen, die keine besonders auffällige Einlagerung von Bisphosphonaten im Kieferknochen zeigen konnten [38], scheinen diese Theorie allerdings zu widerlegen.
- **Infektion durch spezifische Erreger:**
Da im Regelfall in Biopsien behandelter MRONJ-Fälle eine Aktinomyzeten-Infektion auf dem nekrotischen Knochen gefunden wurde, gab es Spekulationen über eine eventuell auslösende Wirkung dieser Erreger [39, 40]. Auch in Fällen von Osteoradionekrose können diese Bakterien oft nachgewiesen werden, was eine direkt auslösende Wirkung fraglich macht [10].
- **Angiogenesehemmung durch Bisphosphonate:**
Bisphosphonate üben einen hemmenden Einfluss auf die Bildung von endothelialen Vorläuferzellen [41-44] und damit auf die Angiogenese an sich aus. Dies könnte eine Erklärung für das Auftreten der Osteonekrosen sein, da Vaskularisationsprozesse dabei tatsächlich eine Rolle spielen [45]. Eine

Begründung, warum diese Nekrosen hauptsächlich in den Kiefern und sehr selten in anderen Körperknochen auftreten [46, 47], liefert dieses Modell nicht.

- Schleimhauttoxizität von Bisphosphonaten:

Die lokale Schleimhauttoxizität von Bisphosphonaten wird auch im Zusammenhang mit der Entstehung einer MRONJ genannt [48-50].

- Lokale Entzündungsprozesse des Kiefers:

Im Kiefer laufen im Vergleich zu anderen Knochen des Körpers verstärkt Entzündungsprozesse auf Grund der Häufigkeit zahnärztlicher Eingriffe und Erkrankungen wie Parodontitis ab [10, 51, 52]. Dabei kommt es zur lokalen Absenkung des pH-Wertes in Knochennähe, was eine Freisetzung eingelagerter Bisphosphonate – ähnlich dem Prozess der Herauslösung durch Osteoklasten – aus der Knochenmatrix zur Folge hat [53, 54]. Die freigesetzten Bisphosphonate üben ihre toxische Wirkung auf verschiedene andere umliegende Zelltypen aus [55, 56], was schließlich zur Osteonekrose des Knochens mit den klinischen Symptomen der MRONJ führt.

1.1.4. Klinische Präsentation der MRONJ

In der klinischen Präsentation der MRONJ ist der Befund „freiliegender Knochen“ das Leitmerkmal der Erkrankung, welches bei über 90% der Patienten vorliegt [45]. Das Ausmaß variiert beträchtlich in den verschiedenen Fällen. Wie in den Stadien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons von 2014 [1] beschrieben, können diese von hauptsächlich schleimhautbedecktem, lediglich sondierbarem Knochen bis hin zu komplett freiliegenden Knochenteilen reichen. Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über die häufigsten Symptome nach Otto et al. [10, 45] dar:

Klinische Präsentation	Vorliegen (n)	Prozentsatz (%)
Freiliegender Knochen	62	93,9
Schmerz	52	78,8
Wundheilungsstörungen	45	68,2
Schwellung	34	51,5
Entzündung	42	63,6
Fistelbildung	27	40,9

Pathologische Unterkieferfrakturen	3	4,5
Einschränkung des N. alveolaris inferior	6	9,1
Beteiligung der Kieferhöhle	11	16,7
Sinusitis	(11)	(16,7)
Oroantrale Fistelbildung	(5)	(7,6)

Tabelle 2: Übersicht der klinischen Präsentationen der Medikamenten-assoziierten-Osteonekrose des Kiefers nach Otto et al. 2012

Häufig ist der freiliegende nekrotische Knochen mit Keimen superinfiziert. Dies führt in etlichen Fällen zu Schmerzen [1] und Weichgewebsschwellungen (Tabelle 1). Die Besiedlung mit Keimen kann in einigen Fällen auch Halitosis hervorrufen [57]. Jede MRONJ hat das Potential, über die lokale Infektion odontogene Logenabszesse [58, 59] hervorzurufen. Erste Symptome einer fortgeschrittenen Nekrose können überdies Zahnlockerungen im betreffenden Knochenareal sein [57, 60]; weit fortgeschrittene Fällen sind in bis zu 4,5% der Fälle mit pathologischen Unterkieferfrakturen verbunden [61]. Diesen Entwicklungen vorausgehend ist in einigen Fällen das sogenannte Vincent'sche Symptom mit Einschränkungen der Funktion des Nervus alveolaris inferior [62], was zu Sensibilitätseinschränkungen im Kinnbereich oder im Bereich der Unterkieferzähne führen kann. Kombiniert führen alle diese klinischen Zeichen zu bedeutend eingeschränkter Lebensqualität [63].

1.1.5. Therapie der MRONJ

In der Therapie der MRONJ herrscht in Fachkreisen kein Konsens. Gemäß den Richtlinien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons aus dem Jahr 2014 wird eine konservative Therapie bis einschließlich Stadium I empfohlen, erst ab Stadium II und III soll chirurgisch interveniert werden [1]. Das mehrstufige Behandlungsschema ist in untenstehender Tabelle aufgeführt:

Stadien der MRONJ	Therapeutische Strategien
Gefährdet	Keine Behandlung indiziert Patientenaufklärung
Stadium 0	Systemische Behandlung, inklusive Schmerzmittel- und Antibiotikagabe
Stadium 1	Antibakterielle Mundspülungen Vierteljährliche Kontrolluntersuchungen Patientenaufklärung und Überprüfung der Indikationen für die fortgesetzte Bisphosphonatgabe
Stadium 2	Symptomatische Behandlung mit oralen Antibiotika Antibakterielle Mundspülungen Schmerzmanagement Abtragung der Nekrosen zur Vermeidung von Weichgewebsirritationen und zur Infektionskontrolle
Stadium 3	Antibakterielle Mundspülung Antibiotikatherapie Schmerzmanagement Chirurgische Nekroseabtragung oder Resektion zur langfristigen Linderung von Infektion und Schmerz

Tabelle 3: Behandlungsstrategien nach Kriterien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014

Die konservative Therapie beinhaltet dabei antibakterielle Spülungen, Antibiotika- und Analgetikagabe, klinische Nachuntersuchungen und die Entfernung freiliegender Knochensequester oder Zähne im Bereich der Osteonekrose [1].

Chirurgische Maßnahmen bestehen aus der Abtragung der nekrotischen Areale, der Glättung scharfer Knochenkanten, der sicheren und spannungsfreien plastischen Deckung [64] und der Entfernung infizierter Wundränder [65]. Unterstützend zur Abgrenzung nekrotischer Regionen intraoperativ, kann die Eigenfluoreszenz von vitalem Knochen unter Fluoreszenzlicht oder das präoperativ eingenommene fluoreszierende Antibiotikum Tetracyclin in vitalem Knochengewebe genutzt werden [66-69]. Da der freiliegende Knochen einer Keimbesiedelung ungeschützt ausgesetzt ist [70], werden verschiedenen Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe diskutiert. An erster Stelle steht eine verlängerte Antibiotikatherapie [71], gefolgt von Laser- [72], Ozon- [73] und hyperbarer Sauerstofftherapie [74]. Zur Zeit noch experimentelle

Ansätze sind die Applikation von Stammzellen [75], die Gabe von platelet-rich-plasma [76], die Herstellung eines alkalischen Milieus [77] und die Medikation mit Parathormon [78, 79].

Die der Osteonekrose zugrunde liegende Medikation mit Bisphosphonaten oder Denosumab spielt für die Therapieentscheidung insofern eine Rolle, als dass die Denosumab-assoziierte-Osteonekrose schlechter auf konservative Therapieformen anzusprechen scheint als die Bisphosphonat-assoziierte-Osteonekrose [80]. In einer Fallstudie mit zwei Patienten konnte die chirurgische Therapie bei Denosumab-assoziiierter-Osteonekrose allerdings Erfolge zeigen [81]. Für Denosumab wird aufgrund der kürzeren Halbwertszeit im Körper eine 3-6 monatige Einnahmepause vor Therapiebeginn diskutiert [10], nicht so bei Bisphosphonaten [82].

Während die amerikanischen Richtlinien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014 erst in späteren Stadien der Erkrankung eine chirurgische Intervention empfehlen, lassen die deutschen Leitlinien mehr Spielraum zur chirurgischen Therapie in früheren Stadien [82]. Da konservative Behandlungsansätze in älteren Studien keinen durchschlagenden Erfolg [7, 14, 83] hatten, ist die bereits im Jahr 2004 erprobte chirurgische Behandlung [8] weiter in den Fokus gerückt. Verschiedene Arbeiten zeigen deutlich höhere klinische Erfolgsraten bei chirurgischer Behandlung [66, 84-86]. Vorteile liegen neben der angesprochenen Erfolgsrate in der Möglichkeit, Tumormetastasen histologisch auszuschließen [87], die Eintrittspforte für Keime in den Knochen zu schließen [86] und den lokalen Heilungsprozess zu beschleunigen [66].

Das Gelingen der Therapie hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der Größe der Läsion, dem therapeutischen Vorgehen und bakterieller Besiedelung [88]. Die geringsten Rezidivraten werden bei ausgedehntem chirurgischen Vorgehen erwartet. Insgesamt scheitern zwischen 11% [85] und 23% der Behandlungen initial am erneuten Auftreten der Osteonekrose, was die prothetische Versorgung der Patienten erschwert [45] und damit die Lebensqualität der betreffenden Patienten weiter senkt.

1.1.6. Prävention der MRONJ

Da die Inzidenz von MRONJ bei onkologischer und antiosteoporotischer Antiresorptivtherapie um Größenordnungen auseinanderliegt [14, 89], gilt vor allem für onkologische Patienten, dass idealerweise vor Beginn einer Antiresorptivtherapie

sorgfältig nach periapikalen Entzündungen, Parodontitis, kariösen Zähnen und revisionsbedürftigem Zahnersatz gefahndet werden muss. Der Grund hierfür ist, dass zahnärztliche Behandlungen unter Antiresorptivtherapie das Hauptrisiko für MRONJ darstellen [12, 14, 90]. Gerade auch elektive zahnärztlich-chirurgische Eingriffe, darunter Implantationen, sind mit dem Risiko behaftet, MRONJ-Läsionen auszulösen [10]. Körpereigene Schwachstellen für das Eindringen von Erregern nach Medikamentengabe sollen möglichst beseitigt werden. Daher wird eine verbesserte Mundhygiene, die Behandlung parodontaler Pathologien, die Extraktion nicht erhaltungswürdiger Zähne und die Etablierung eines Recallsystems empfohlen [1, 91, 92]. Auf den guten Sitz einer dentalen Prothese sollte überdies geachtet werden, da Druckstellen mit der Ausbildung einer MRONJ in Verbindung gebracht werden [93]. Werden die Prophylaxemaßnahmen umgesetzt, kann das Eintreten einer MRONJ verhindert oder zumindest erfolgreich hinausgezögert werden [94, 95].

Bei Patienten, die aufgrund von Osteoporose mit Antiresorptiva behandelt werden, wird in gleicher Weise eine zahnärztliche Untersuchung vor der ersten Antiresorptivgabe empfohlen. Die üblichen Kontrolltermine während der Therapie werden als ausreichend beschrieben [10]. Anders als bei onkologischen Patienten sind zahnärztliche Eingriffe, besonders elektive, nicht kontraindiziert. Jedoch kann auch hier das Risiko der Auslösung von MRONJ nicht komplett ausgeschlossen werden, weshalb eine besondere Expertise bei der Durchführung entsprechender Eingriffe notwendig ist. Eine Aufklärung über besondere Risiken auf Grund der Medikation sollte erfolgen, genauso wie engmaschige Nachkontrollen zur Untersuchung auf Symptome der MRONJ [10].

Bei bereits bestehender antiresorptiver Therapie sollten Entzündungen im Mundraum möglichst nicht invasiv behandelt werden [32]. Ist eine chirurgische Therapie durch den Zahnarzt indiziert, ist die Einhaltung von drei wichtigen Grundregeln der Therapie sinnvoll: Glättung scharfer Knochenkanten, Durchführung einer plastischen Deckung leerer Alveolen und Verabreichung einer antibiotischen Abschirmung [82].

1.2. Bisphosphonate

1.2.1. Chemischer Aufbau und Arten der Bisphosphonate

Grundsätzlich werden Bisphosphonate ihrer chemischen Struktur nach in stickstofffreie und stickstoffhaltige Bisphosphonate (Alkyl- und Amino-BPs) unterschieden. Trotz gewisser Unterschiede im speziellen chemischen Aufbau ist

beiden die zentrale sog. Pyrophosphatstruktur gemein, bei der allerdings das zentrale Sauerstoffatom durch ein Kohlenstoffatom ersetzt ist [96]. Bedingt durch die chemische Struktur - ähnlich dem natürlich vorkommenden Pyrophosphat [97] - ist beiden Gruppen die entscheidende Eigenschaft gemein, sich fast ausschließlich an Hydroxylapatit in Knochengewebe anzulagern und dort auf den Knochenstoffwechsel einzuwirken [61, 98, 99]. Studien mit radioaktiv markierten Bisphosphonaten legen nahe, dass dies bevorzugt in Regionen mit hohem Knochenumbau erfolgt [100, 101]. Zu den Alkylbisphosphonaten gehören die Wirkstoffe Etidronat und Clodronat. Zu den Amino-BPs zählen unter anderem die Wirkstoffe Zoledronat, Alendronat und Ibandronat [96]. Unabhängig von der Art des chemischen Aufbaus wird eine zusätzliche, klinisch relevantere Einteilung der Bisphosphonate in niedrig potente (z.B. Alendronat) und hochpotente Wirkstoffe (z.B. Zoledronat) vorgenommen [102].

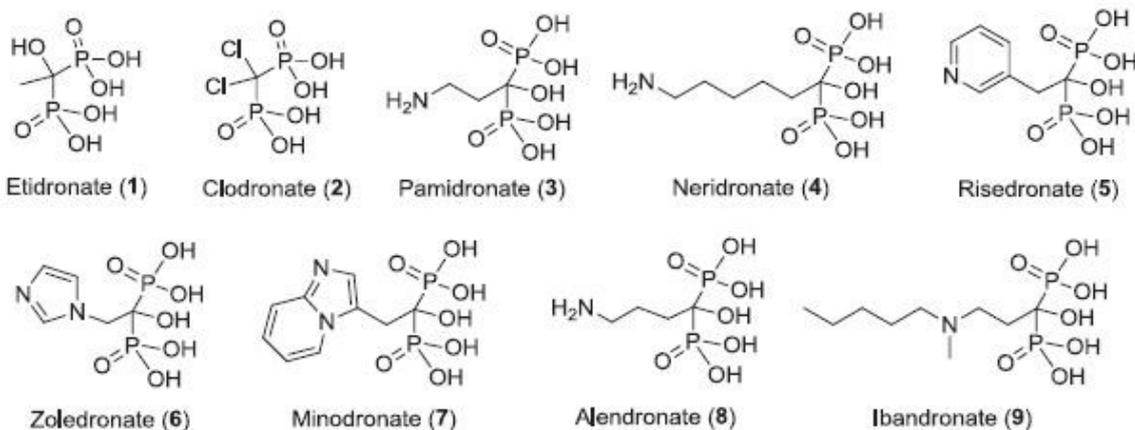


Abbildung 1: Ausgewählte Bisphosphonate mit stickstofffreien und stickstoffhaltigen Seitenketten nach Ebetino et al., BONE 2011 [96]

1.2.2. Pharmakokinetik

Oral eingenommene Bisphosphonate werden überall im Gastrointestinaltrakt über parazellulären Transport aufgenommen. Die Absorptionsrate liegt bei etwa 1% und ist ursächlich für die geringe orale Bioverfügbarkeit von Bisphosphonaten [103]. Die Gründe dafür liegen darin, dass das Molekül aufgrund seiner Polarisierung hydrophil ist und die Zellmembranen nicht ohne Weiteres durchdringen kann [10]. Der Großteil des ins Blut aufgenommenen Bisphosphonates wird – bei oraler wie intravenöser Gabe – nach der Nierenpassage in den Knochen aufgenommen und nur ein kleiner Teil erreicht Leber oder Milz [104]. Lediglich stickstofffreie Bisphosphonate werden im Körper in den Zielzellen verstoffwechselt. Die restlichen Bisphosphonate werden im Körper nicht metabolisiert, sondern direkt ausgeschieden. Das im Skelettsystem

gebundene Bisphosphonat hat durch seine starke Bindung eine sehr lange Halbwertszeit und wird vermutlich nur bei Knochenumbauvorgängen freigesetzt [105]. Aufgrund dieser Eigenschaften reichern sich Bisphosphonate im Körper an und können abhängig von der verabreichten Gesamtdosis 10 Jahre und länger dort verbleiben [105].

1.2.3. Pharmakodynamik und Biochemie

Klassischerweise besteht die pharmakodynamische Wirkung der Bisphosphonate darin, die knochenabbauenden Osteoklasten zu hemmen bzw. deren Apoptose einzuleiten. Werden die in der anorganischen Matrix des Knochens lagernden Bisphosphonate durch die Aktivität der Osteoklasten freigesetzt und zusammen mit anderen Produkten des Knochenabbaus per Endozytose aufgenommen [98, 106-109], sorgen sie auf zwei unterschiedlichen Wegen für eine Anreicherung zelltoxischer Stoffwechselprodukte im Osteoklasten, die im Folgenden erklärt werden.

1.2.3.1. Pharmakodynamik der stickstofffreien Bisphosphonate

Alkylbisphosphonate wirken nach der Resorption in den Osteoklasten, indem sie – strukturähnlich zu Pyrophosphat aufgebaut – zusammen mit Adenosinmonophosphat (AMP) zu einem Struktur analogon von Adenosin triphosphat (ATP) zusammengesetzt werden [110]. Die Ähnlichkeit der stickstofffreien Bisphosphonate zu Pyrophosphat scheint groß genug zu sein, dass die beteiligten Enzyme in ihrer Aktivität nicht gestört werden [111]. Auf Grund der fehlenden Hydrolysierbarkeit des neu entstandenen Struktur analogons AppCp reichert sich dieses Stoffwechselprodukt in den Osteoklasten an und führt schließlich zur Einleitung der Zellapoptose über verschiedene Signalkaskaden [106, 112, 113].

1.2.3.2. Pharmakodynamik der stickstoffhaltigen Bisphosphonate

Die stickstoffhaltigen Aminobisphosphonate werden ebenfalls in die Osteoklasten aufgenommen, entfalten ihre Wirkung allerdings durch Beeinflussung des Cholesterinstoffwechselwegs [114]. Sie hemmen das entscheidende Enzym Farnesyldiphosphatsynthetase [115, 116] und bedingen dadurch zwei Effekte. Zum einen werden kleine GTPasen - in ihrer Funktion als Signalproteine - durch fehlende Prenylierung im aktiven Zustand gehalten [117], womit sie Zellprozesse wie Anpassung des Zytoskeletts und den Vesikeltransport im Zellinneren stören. Dadurch lähmen sie die Zelle und setzen Apoptoseprozesse in Gang [118, 119]. Zum anderen sammelt sich Isopentenyl-Pyrophosphat (IPP) als Vorläuferprodukt des

Farnesyldiphosphats und seine daraus entstehenden Metaboliten in der Zelle an [120, 121] und führen ähnlich wie die zelltoxischen Metaboliten des stickstofffreien Abbauweges zur Apoptose der Osteoklasten [122].

Einen Überblick über die Wirkweise gibt folgende Grafik:

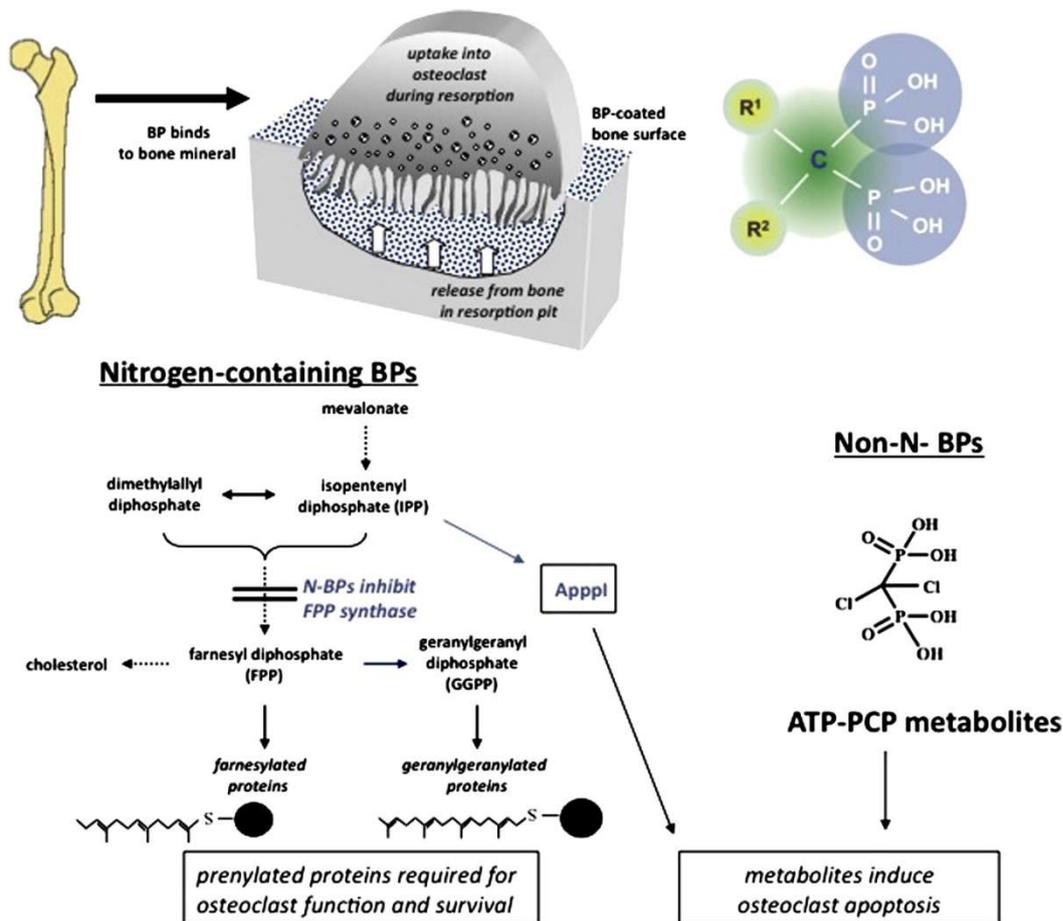


Abbildung 2: Wirkmechanismen der zwei Bisphosphonat-Gruppen nach Russel et al., BONE 2011 [123]

Auch auf andere Zelltypen wie Osteoblasten, Makrophagen, Monozyten oder Tumorzellen nehmen Bisphosphonate ebenfalls Einfluss. Während der Resorptionsaktivität von Osteoklasten werden freigesetzte Bisphosphonate (s.o.) auch von umliegenden Zellen aufgenommen und sorgen damit für zusätzliche Effekte über die gleichen intrazellulären Mechanismen wie bei der Hemmung und Apoptose von Osteoklasten. So stören Bisphosphonate in höheren Dosen die Angiogenese [124], beeinträchtigen die Funktion von Keratinozyten [125] und üben einen zytotoxischen Effekt auf epitheliale Zellen aus [126]. Über ihre Wirkung auf Monozyten [127, 128] beeinflussen sie einerseits die Reifung und spätere Aktivität von Osteoblasten negativ

[129], andererseits rufen sie aus demselben Grund eine lokale Immunsuppression hervor [130].

Gegenstand neuerer Forschung ist zudem die extraskeletale Wirkung auf zellulärer Ebene [131], speziell bei Brustkrebspatientinnen und -patienten [132]. Genaue Mechanismen sind auch hier noch nicht bekannt, eine Wirkung auf tumorbezogene Makrophagen erscheint nach neueren Untersuchungen und im Lichte der oben erwähnten Wirkungen auf deren Vorläuferzellen wahrscheinlich.

1.2.4. Medizinische Indikationen und Applikation

Aufgrund ihrer besonderen Spezifität für Knochengewebe werden Bisphosphonate bei der Behandlung von Knochenstoffwechselstörungen verschiedenster Ätiologie eingesetzt, hauptsächlich zur Verhinderung von Knochenabbau. Dazu zählen Osteoporose, metastatische Knochenerkrankungen und angeborene Knochenbildungsstörungen. Zu diagnostischen Zwecken werden Bisphosphonate mit radioaktiv strahlendem Technetium verbunden [133]. Auch überschießende Knochenbildung wird in Spezialfällen mit diesen Wirkstoffen verhindert [134].

1.2.4.1. Osteoporosetherapie

Die Therapie der Osteoporose besteht entweder aus der regelmäßigen oralen oder jährlichen intravenösen Gabe des Wirkstoffes [135]. Seit den ersten Studien im Jahr 1976 mit Etidronat [136] sind in den letzten Jahrzehnten viele weitere Wirkstoffe zugelassen worden [137], darunter Alendronat, Risendronat, Ibandronat und Zoledronat. Die Bisphosphonate wirken dabei der Knochenresorption entgegen, verringern das Frakturrisiko [138, 139], senken dadurch die Mortalität der betroffenen Personen [140] und steigern die Lebensqualität enorm [141]. In Kombination mit supplementären Gaben von Kalzium, Vitamin D, anderen Medikamenten wie Denosumab, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) oder Hormontherapien werden Bisphosphonate in der Behandlung der Osteoporose eingesetzt [142, 143].

1.2.4.2. Tumorthherapie und assoziierte Erkrankungen

In der Therapie von Knochenmetastasen und tumorbezogenem Knochenschmerz kommt den Bisphosphonaten eine wichtige Rolle zu [144]. Knochenmetastasen verändern den Knochenstoffwechsel und beeinträchtigen die knöcherne Integrität des

Skelettsystems, was zu Schmerzen, pathologischen Frakturen, und tumorassoziierter Hyperkalziämie führen kann [145]. Tumorassozierte Hyperkalziämie im Speziellen wird seit langer Zeit erfolgreich mit Bisphosphonaten behandelt [146]. Intravenöse Bisphosphonate werden daher bereits seit den 90er Jahren zur Behandlung osteolytischer Metastasen bei Brustkrebs, Prostatakrebs und multiplem Myelom eingesetzt [147] [55, 56. [148, 149]. Diese Therapien steigern die Lebensqualität und verringern das Risiko pathologischer Frakturen signifikant [150].

1.2.4.3. Behandlung des Morbus Paget

Angeborene Knochenstoffwechselstörungen, wie Morbus Paget, werden ebenfalls mit Bisphosphonaten behandelt. Auch hier führt deren Anwendung zur signifikanten Steigerung der Lebensqualität und zur Verlangsamung des Krankheitsfortschreitens. Jüngere Studien legen nahe, dass die orale Einnahme von Bisphosphonaten in diesem Fall durch intravenöse Gaben von Zoledronat in größeren Abständen ersetzt werden könnte [151].

Neuere Forschungsansätze beschäftigen sich mit der Modulation der Wirkung auf Osteoblasten und Osteozyten [152] und könnten dazu führen, dass Bisphosphonate zukünftig zur Oberflächenbehandlung von Implantaten eingesetzt werden könnten [153]. Auch gibt es Bestrebungen, die diffus sklerosierende Osteomyelitis im Kieferknochen mit Bisphosphonaten zu beherrschen [154].

Insgesamt haben Bisphosphonate seit ihrer Entwicklung in den 60er Jahren [123] Medizinern enorme Möglichkeiten gegeben, bis dahin schwer therapierbare Krankheiten gezielt und effektiv zu bekämpfen und die individuelle Lebensqualität zu erhalten [155-157]. Die Tatsache, dass selbst nach über 40 Jahren der Forschung noch neue Eigenschaften dieser erstaunlich spezifischen Wirkstoffklasse entdeckt werden, spricht dafür, dass in Zukunft noch mehr Menschen von diesen Erkenntnissen werden profitieren können.

1.2.5. Nebenwirkungen

Als eine der meistuntersuchten Medikamentengruppen sind Bisphosphonate im Allgemeinen als nebenwirkungsarme und sicher einsetzbare Behandlungsoptionen anerkannt [158-160]. Nichtsdestotrotz können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Bei oraler Einnahme stickstoffhaltiger Bisphosphonate wird häufig von lokalen Schleimhautreizungen im Gastrointestinaltrakt berichtet, welche den Hauptgrund für Therapieabbrüche durch die betroffenen Patienten darstellen [161,

162]. Systemisch tritt bei etwa 40% der mit intravenösen stickstoffhaltigen Bisphosphonaten behandelten Patienten in den ersten Tagen eine akute Phase Reaktion mit grippeähnlichen Symptomen ein, welche in der Regel innerhalb von 3 Tagen abklingt [163, 164]. Schwerwiegendere unerwünschte Effekte stellen unter anderem die Entwicklung von atypischen Femurfrakturen [165] und die Medikamenten-assoziierten Osteonekrose (weiter unten ausführlicher) dar [166]. Weiterhin wird von kardialen Effekten wie Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern [140], Entzündungen des Auges [167] und muskuloskelettalem Schmerz nach Bisphosphonatapplikation berichtet [168].

1.3. Denosumab

Ein weiteres von der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons im Jahr 2014 genanntes Medikament, welches eine Osteonekrose des Kiefers hervorrufen kann, ist der humane klonale Antikörper Denosumab. Die ersten Fälle von MRONJ in Beziehung zu einer Denosumab-Medikation datieren auf die Jahre 2010 und 2011 zurück [169, 170], nachdem das Medikament in den Jahren zuvor die klinischen Studien durchlaufen hatte [171, 172]. Denosumab entfaltet seine Wirkung über eine Hemmung des nuclear factor- κ B Liganden (RANKL) des Rezeptor-Aktivators RANK an Osteoklasten und unreifen Vorläuferzellen [173-175]. Über diese Hemmung wird die Aktivität und das Überleben von Osteoklasten beeinträchtigt und osteoklastenabhängige Knochenresorption reversibel verhindert [176]. RANKL wird zusätzlich in weiteren körpereigenen Zellen, wie z.B. Lymphozyten, exprimiert; eine Wirkung über die Osteoklasteninhibition hinaus an diesen Rezeptoren wird daher diskutiert [177, 178].

Ein Vorteil gegenüber Bisphosphonaten besteht in der Ausscheidung des Wirkstoffes über das retikuloendotheliale System [179] und der damit deutlich geringeren – aber dosisabhängigen - Halbwertszeit im Körper von etwa 25-30 Tagen; gleichzeitig ist die Bioverfügbarkeit mit 61% bei subkutaner Applikation höher [180]. Weiterhin scheint Denosumab als frei im Blut zirkulierender Antikörper alle Anteile des Knochens zu erreichen [179], wohingegen Bisphosphonate – in Abhängigkeit von ihrer Potenz – eher äußere Knochenschichten zu erreichen scheinen [181]. Dadurch lässt sich erklären, dass die hemmenden Effekte von Denosumab 6 Monaten nach Behandlungsende kaum mehr nachzuweisen sind [1]. Nach dem Absetzen ist daher oftmals eine direkte Folgebehandlung notwendig [179]. Die Applikationsform von

Denosumab ist subkutan und erfolgt in Abhängigkeit von der zu behandelnden Entität im Abstand von 1-6 Monaten [172, 182].

Denosumab wird in der Behandlung von Osteoporose, Brustkrebs [183] und Knochenmetastasen solider Tumore eingesetzt [184]. Es unterdrückt nach neueren Erkenntnissen Knochenumbauvorgänge wirkungsvoller als Bisphosphonate [185, 186]. Dies kommt der Planung etwaiger operativer Eingriffe, gerade im zahnärztlichen oder kieferchirurgischen Bereich gelegen, da eine kurzzeitige „drug holiday“ während der Behandlung grundsätzlich möglich wird.

Nebenwirkungen sind bis jetzt noch weitgehend unbekannt. In Phase 3 der klinischen FREEDOM Studie traten keine erhöhten Risiken in Bezug auf Krebsneubildung, Hypokalziämien, Infektionen oder Herz-Kreislaufkrankungen im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe auf [172]. Beobachtet wurde allerdings ein erhöhtes Auftreten von Erysipelen. Auffällig war in den letzten Jahren eine zunehmende Inzidenz von Osteonekrosen des Kiefers in Assoziation mit Denosumab [25, 183, 187]. Dies veranlasste die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) im Jahre 2014 dazu, in ihrer Definition das Krankheitsbild der Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (BRONJ) in Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) umzubenennen [1].

1.4. Weitere MRONJ auslösende Medikamente

Dies geschah allerdings nicht allein wegen der Wirkung von Denosumab als Trigger der MRONJ, sondern auch, weil weitere Medikamente mit der Auslösung von Osteonekrosen des Kiefers in Verbindung gebracht werden. Dazu gehören Angiogenesehemmer wie Bevacizumab [188-190], das über die Hemmung des Vascular Endothelial Growth Factor [190] in der Therapie fortgeschrittener Tumorerkrankungen eingesetzt wird [191]. Auch der Wirkstoff Sunitinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor [192, 193], der in der Behandlung von Nierenzellkarzinomen, einigen Tumoren des Neuroendokriniums und Tumoren des Gastrointestinaltraktes eingesetzt wird, soll für Fälle von Osteonekrosen des Kiefers verantwortlich sein [193-196]. Inwiefern diese Wirkstoffe ursächlich für das Entstehen der Nekrosen sind und welchen Anteil die Wirkstoffkombinationen am Eintreten dieser Erkrankung haben, wird derzeit in der Wissenschaft diskutiert [197].

1.5.

1.5. Periimplantäre Mukositis und Periimplantitis

Wie aus dem Pathogenesemodell der MRONJ (s.o.) hervorgeht, können Entzündungen im Mundraum und im Bereich der Zähne ein Grund für die Entwicklung einer MRONJ sein. Da die Periimplantitis dort eine häufige anzutreffende Entzündung darstellt [198] und bei der Betrachtung von MRONJ in Verbindung mit Implantaten relevant ist, wird im Folgenden auf das Krankheitsbild der periimplantären Mukositis und der Periimplantitis näher eingegangen.

Angelehnt an die Klassifikation der Parodontitis in Mukositis und Parodontitis mit Veränderungen des Alveolarknochens wird die Klassifizierung periimplantärer Erkrankungen vorgenommen [199]. Es wird die periimplantäre Mukositis und die Periimplantitis [200] beschrieben. Da eine weitergehende Definition bis jetzt ausgeblieben ist, existieren verschiedene Klassifikationen [201].

1.5.1. Definitionen und Risikofaktoren

Als periimplantäre Mukositis wird eine Entzündung des periimplantären Weichgewebes mit Schwellung, Rötung und Blutung auf Sondieren beschrieben, welche durch Bakterien hervorgerufen wird [202]. Diese reversible Entzündung muss nicht notwendigerweise mit den genannten Symptomen auftreten.

Periimplantitis zeichnet sich durch eine entzündliche Veränderungen des Implantat - tragenden Gewebes mit daraus folgendem Knochenabbau um das Implantat herum aus [200]. Ätiologisch scheint der Periimplantitis ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen zugrunde zu liegen [203]. Der Krankheitsverlauf ist irreversibel und mit erhöhter Taschensondierungstiefe, Knochenabbau und Pusaustritt verbunden [204]. Bisher identifizierte Risikofaktoren stellen sich wie folgt dar:

- Rauchen [205, 206]
- Parodontale Vorerkrankung [205]
- Schlechte Mundhygiene mit Plaqueansammlung [207]
- Iatrogene Schäden (z.B. „Zementitis“) [208]
- Systemische Erkrankungen [204]
- Problematische periimplantäre Weichgewebsverhältnisse [209]
- vorausgegangene Implantatverluste [204]

Zu den Faktoren mit der stärksten Korrelation zur Periimplantitis zählen Rauchen [201] und Parodontitis [210]. Die bei Rauchern eingeschränkte Mundhygiene und der höhere

periimplantäre Knochenabbau [211] führen möglicherweise dazu, dass in Studien Rauchgewohnheiten einen hohen Vorhersagewert für Implantatverlust zeigten [212]. Bei Patienten mit parodontalen Vorerkrankungen wird von einem 2,2-fach erhöhtem Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung berichtet [213].

Schlechte Mundhygiene und die daraus resultierende Plaqueansammlung stellen eine Voraussetzung für das Entstehen einer Mukositis und Periimplantitis dar, weshalb die Beobachtung eines erhöhten Risikos in diesem Zusammenhang nicht verwundert [206].

Die Verpressung von Zement im Rahmen der Kronenbefestigung auf dem Implantatabutment ist ebenso eine bekannte und häufige Ursache für periimplantäre Entzündungen [206].

Weiterhin stellen systemische Erkrankungen – ähnlich zur Parodontitis – Risikofaktoren dar. Vor allem immunsupprimierenden Auswirkungen dieser Erkrankungen, wie zum Beispiel schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder genetische Polymorphismen des Interleukin-1-Gens [204], kommt eine größere Bedeutung zu. Immunsupprimierende Therapien von Systemerkrankungen haben ähnliche Auswirkungen.

Des Weiteren scheint ein Fehlen von periimplantärer keratinisierter Gingiva [214] und vorausgegangene Implantatverluste [204] das Auftreten von Periimplantitis zu begünstigen.

1.5.2. Therapie periimplantärer Erkrankungen

Die Therapie der periimplantären Mukositis wird in erster Linie durch Reduktion der bakteriell besiedelten Plaqueansammlung am Implantat erreicht [204]. Das zahnärztliche Vorgehen besteht dabei aus der mechanischen Reinigung mit Küretten (weicher als Titanoberfläche [215], z.B. Carbon/Teflon/Plastik), Ultraschallscalern oder Luft-Pulver-Wasserstrahlgeräten. Um der Entstehung des zahnärztlich zu reinigenden Biofilms ursächlich entgegenzuwirken, ist eine Motivation des Patienten in Bezug auf die eigene Mundhygiene empfehlenswert. Verschiedene Arbeiten legen die Bedeutung dieser Maßnahmen dar [202, 216].

Zur Therapie der Periimplantitis können konservative und chirurgische Verfahren angewendet werden. Auch hier besteht das Ziel in der Reduktion bzw. Eliminierung

der bakteriell kontaminierten Implantatoberflächen, da man von einer ähnlich pathologischen Wirkung des Biofilms wie bei Entstehung der Parodontitis ausgeht [217]. Nach Smeets stehen folgende Therapieoptionen zur Wahl [204]:

- Konservative Maßnahmen:
 - Mechanische Reinigung analog zur Mukositis (s.o.)
 - Chemotherapie (systemisch oder lokal nur nach vorheriger mechanischer Reinigung)
 - Lasertherapie
 - Photodynamische Therapie

- Chirurgische Maßnahmen:
 - Resektiv: Entfernung der Weichgewebstasche, modellierende Knochenabtragung, Elimination bakterieller Besiedlung, Glättung der Implantatoberfläche. Nicht geeignet im ästhetischen Bereich.
 - Regenerativ: Versuch der Herstellung der Ausgangssituation durch Aufbau des resorbierten Knochens mit Defektfüllern (Knochen auto-, allo-, oder xenogenen Ursprungs) und Membranen; Reosseointegration limitiert. Nur für kleine, oberflächliche Defekte geeignet.

Zur Kombination der o.g. Maßnahmen in Bezug auf die Taschentiefe wurden verschiedene Behandlungsprotokolle vorgeschlagen. Dabei wird nach Lang et al. ab Taschentiefen >5mm und Knochenverlusten >2mm generell ein chirurgisches Vorgehen empfohlen [218].

2. Ziel der Untersuchung

Seit im Jahr 2003 von Marx et al [166] die Entstehung von Knochennekrosen des Kiefers bei Einnahme von Bisphosphonaten beschrieben wurde, wird die Insertion dentaler Implantate bei Patienten mit dieser Medikation als risikoreich eingestuft.

Während die Insertion dentaler Implantate bei Patienten unter antiosteoporotischer Antiresorptivtherapie inzwischen als vertretbares Risiko angesehen wird [1, 159], ist nach den Leitlinien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons das Einbringen dentaler Implantate kontraindiziert bei Patienten unter onkologischer Antiresorptivtherapie [1]. Letztere Einschätzung beruht auf wenigen Daten und wird – bis wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse vorliegen – als generelle Vorsichtsmaßnahme eingestuft.

Im Durchschnitt stellt sich das Patienten Klientel unter Antiresorptivtherapie mit hohem Alter und damit einhergehender überdurchschnittlich verbreiteter Teilbezahnung bzw. Zahnlosigkeit vor. Die bisherige prothetische Versorgung erfolgt in der Regel mit gingival gelagerten Teil- und Vollprothesen. Das in diesen Fällen zweifach erhöhte Risiko einer MRONJ durch gingival-gelagerte Teil- bzw. Vollprothesen [1] kann die prothetische Versorgung dieser Patienten erheblich erschweren. Um dieser Patientengruppe eine alternative Therapie bieten zu können, wäre eine schleimhautfreie Lagerung über Implantate wünschenswert.

Ziel dieser Doktorarbeit war es daher, zusätzliche Informationen über mit Implantaten verbundene Risiken dieser Patienten zu gewinnen. Patienten aus einer Hochrisikogruppe mit hauptsächlich onkologischer Antiresorptivtherapie und diagnostizierter MRONJ, wurden daher hinsichtlich der Morphologie, Klinik, Lage und Ausdehnung der MRONJ in Bezug auf vorhandene Implantate untersucht. Auf den Zusammenhang zwischen einer vorliegenden Periimplantitis und dem Auftreten einer MRONJ wurde besonders eingegangen. Langfristiges Ziel ist es, die relevanten Risikofaktoren der genannten Patientengruppe zu identifizieren und so eine sichere und vorhersagbare dentale Rehabilitation zu ermöglichen.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Einschlusskriterien

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Patienten mit klinisch und histologisch gesicherter Medikamenten-assoziiertes-Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) ([1]), die im Zeitraum von 2010 bis 2016 an der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität in München behandelt wurden, nachuntersucht. Alle Patienten mit gesicherter MRONJ und bestehender Versorgung mit dentalen Implantaten wurden in die Studie eingeschlossen. Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum LMU München 305 – 15).

Das Vorliegen einer MRONJ wurde auf Basis der dokumentierten klinischen und histologischen Befunde getroffen. Ausschlaggebend für die Diagnose war die zu dem Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung gültige Richtlinie der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

Die Prüfung auf das Vorliegen eines dentalen Implantates erfolgte über die Durchsicht der Röntgenbilder und der zugehörigen Akten. Meist waren Panoramaschichtaufnahmen vorhanden, auf denen die betreffenden Implantate identifiziert werden konnten.

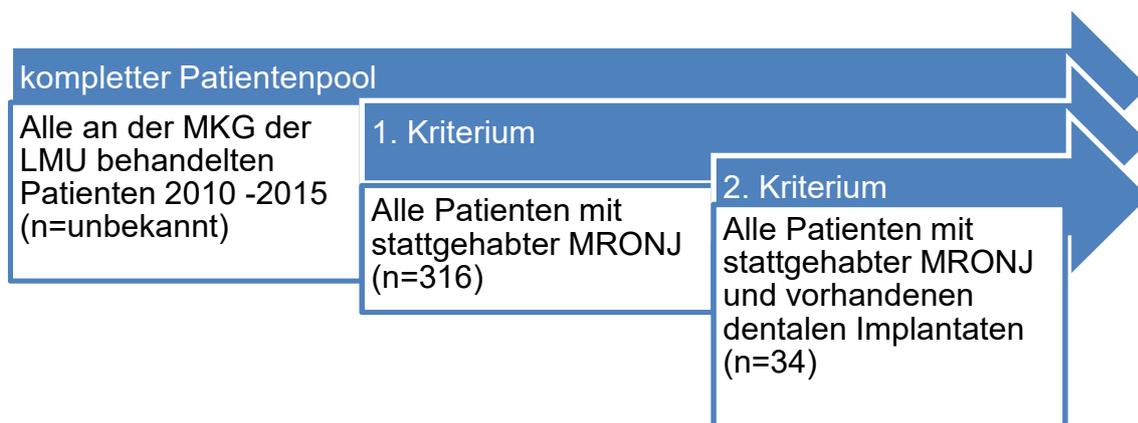


Abbildung 3: Einschlusskriterien für die Datenerhebung

3.2. Datenerhebung

Neben den Krankenakten wurden Panoramaschichtaufnahmen aller eingeschlossenen Patienten für die Datenerhebung verwendet. Die folgenden Parameter wurden über die Patientenakten der LMU erhoben und sowohl für die patientenbezogene, als auch teilweise für die implantatbezogene Auswertung (mit * markiert) herangezogen. Die entsprechenden Skalenniveaus sind in Klammern dargestellt (Abkürzungen in der Tabellenlegende erklärt):

Grunddaten	Oraler Befund	Implantatbefund	Parodontitis und Periimplantitis
Alter (K)	Lokalisation der MRONJ * (N)	Lokalisation der Implantate * (N)	Radiologische Zeichen einer Parodontitis (N)
Geschlecht * (N)	Sequesterbildung (N)	Anzahl der Implantate * (K)	Radiologische Zeichen einer Periimplantitis * (N)
Grund für Antiresorptivgabe *(N)	Art der Beschwerden (z.B. Schmerzen, Schwellung, Abszess, Fraktur, Implantatlockerung, Dehiszenzen, Pusaustritt, Hypästhesie Nervus alveolaris inferior, generelle Beschwerden) (N)	MRONJ Bereich der Implantate * (N)	im Schweregrad der Parodontitis (nach den Kriterien der AAP) (O)
Applikationsform der Antiresorptiva (N)		Implantaterhalt * (N)	Schweregrad der Periimplantitis (nach den

	Kriterien nach Froum [219]) (O)
Wirkstoffe der Antiresorptiva	
N: Nominalskala	O: Ordinalskala
	K: Kardinalskala

Tabelle 4: Erhobene Daten mit Skalenniveaus

Ein weiterer Pfeiler der Datenerhebung war die schriftliche Nachfrage bei zahnärztlichen Vorbehandlern der eingeschlossenen Patienten bezüglich der gesetzten Implantate und deren Versorgung. Folgende Informationen wurden dabei abgefragt:

- Zeitpunkt der Implantation
- Eventuelle Probleme bei Implantation
- Chronische Parodontitis
- Augmentation zur Implantation
- Art der prothetischen Versorgung
- Implantatspezifikationen
- Liegezeit der Implantate bis Beginn der MRONJ

Der Rücklauf an bearbeiteten Fragebögen an die vormaligen Behandler verlief nicht in allen Fällen erfolgreich. Daher wurden die fehlenden Informationen nach Studium der betreffenden Röntgenbilder, OP-Berichte und Patientenakten soweit möglich ergänzt. Die anderen Fragen waren naturgemäß nicht mehr zu beantworten.

3.3. Auswertung der Patientendaten und Analyse der Röntgenbilder

Ausführlich wurde die spezielle Situation der dentalen Implantate bei den Patienten untersucht. Die Anzahl der vorliegenden Implantate und deren Lokalisation war für die spätere statistische Erfassung entscheidend, um einen lokalen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Osteonekrose und den Implantaten herstellen zu können. Die Standzeit der Implantate war von zusätzlichem Interesse, um diese in Zusammenhang mit dem Einsetzen und der Dauer der Antiresorptivgabe setzen zu können. Schließlich war der Implantaterhalt nach Therapie der MRONJ von Bedeutung.

Da ein Großteil der Patienten auf Grund von Krankheit, Alter oder Tod nicht mehr zur Nachkontrolle in der Klinik erscheinen konnte, wurden die folgenden röntgenologischen Möglichkeiten genutzt, um Zeichen einer Parodontitis und Periimplantitis feststellen zu können. Anhand der Panoramaschichtaufnahmen der Patienten wurde eine eventuell vorliegende Parodontitis nach Schweregraden eingeteilt [220, 221]. Die Schweregrade der Parodontitis richteten sich nach dem Verlust des zahntragenden Attachments (siehe folgende Tabelle):

Schweregrad der Parodontitis nach den Kriterien der American Academy of Periodontology [222]	Röntgenologisch sichtbarer Attachmentverlust
Leicht	1mm – 2mm
Mittel	3mm – 4mm
Schwer	≥ 5mm

Tabelle 5: Schweregrade der Parodontitis nach Kriterien der AAP [222]

Das gleiche Prinzip fand bei der Beurteilung einer eventuell vorhandenen Periimplantitis Anwendung. Es wurden die von Froum et al. 2012 vorgeschlagenen röntgenologischen Kriterien für eine Periimplantitis verwendet [219].

Schweregrad der Periimplantitis nach den Kriterien von Froum et al. 2012[219]	
Früh	Sondierungstiefe ≥ 4mm (Blutung und/oder Eiteraustritt auf Sondierung) ¹ Knochenverlust < 25% der Implantatlänge ²
Moderat	Sondierungstiefe ≥ 6mm (Blutung und/oder Eiteraustritt auf Sondierung) ¹ Knochenverlust 25%-50% der Implantatlänge ²
Fortgeschritten	Sondierungstiefe ≥ 8mm (Blutung und/oder Eiteraustritt auf Sondierung) ¹ Knochenverlust >50% der Implantatlänge ²

¹ An 2 oder mehr Stellen des Implantats gemessen

² Gemessen an den Röntgenbildern vom Beginn der prothetischen Belastung bis zum aktuellen Röntgenbild. Wenn das früheste Bild nicht vorhanden ist, soll das frühestmögliche genutzt werden

Tabelle 6: Schweregrade der Periimplantitis nach den Kriterien von Froum et. al. [219]

Sowohl bei der röntgenologischen Untersuchung auf Zeichen einer Parodontitis sowie auf Zeichen einer Periimplantitis wurde jeweils der mittlere Schweregrad („Mittel“ bzw. „Moderat“) als Schwellenwert für die Klassifizierung in die dichotomen Kategorien „Röntgenologische Zeichen einer Parodontitis/Periimplantitis“ herangezogen.

3.4. Definition der Untersuchungsparameter

Als unabhängige Variable (predictor Variable) wurden „Röntgenologische Zeichen einer Periimplantitis“ festgelegt.

Als abhängige Variable (outcome Variable) wurde „MRONJ im Bereich der Implantate“ definiert.

3.5. Statistische Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet. Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Programm SPSS für Microsoft Windows (IBM, USA Version 22.0) durchgeführt. In einem ersten Schritt wurden deskriptive Statistiken errechnet. Nach erster Sichtung des Datensatzes wurde je nach Skalenniveau der untersuchten Parameter die folgenden statistischen Testverfahren angewendet: Mann – Whitney – U Test, t – Test, Chi – Quadrat Test. In geeigneten Fällen wurden Korrelationskoeffizienten errechnet. In jedem Fall wurden statistische Tests zweiseitig vorgenommen. Ab einem p – Wert ≤ 0.05 wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen.

4. Ergebnisse

4.1. Grunddaten der Patienten

Insgesamt konnten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 34 Patienten aus dem Patientenstamm der Ludwig-Maximilians-Universität in München für die Auswertung herangezogen werden. Die 34 Patienten setzten sich aus 16 Frauen und 18 Männern mit einem Durchschnittsalter von 70,6 ($\pm 10,1$) Jahren zusammen. Medikamenten-assoziierte-Osteonekrosen des Kiefers traten sowohl im Unter- als auch im Oberkiefer auf, wobei die Verteilung etwa 2:1 (UK:OK) betrug. Eine MRONJ entwickelte sich bei 15 Patienten im Bereich der Implantate, bzw. bei 4 Patienten im Bereich von Zahn und Implantat. Die restlichen 15 Patienten hatten die MRONJ an anderen Stellen der Kiefer entwickelt. Bei 18 Patienten mussten Implantate entfernt werden, bei 16 anderen Patienten war dies bis zu den dokumentierten Untersuchungen nicht der Fall.

Eine radiologische Periimplantitis konnte bei 22 Patienten über das vorliegende Orthopantomogramm diagnostiziert werden. Einen annähernd gleichen Anteil der Patienten mit etwa 2/3 am Gesamtkollektiv stellten die Patienten mit radiologischen Zeichen einer Parodontitis dar. Die Details zu den Grunddaten sind in folgender Tabelle aufgeführt:

Grunddaten		Eingeschlossene Patienten (n=34)
Alter	Männlich	72,4 ($\pm 13,6$)
	Weiblich	67,8 ($\pm 9,2$)
Geschlecht	Männlich	18
	Weiblich	16
Grund für Antiresorptivgabe	Osteoporose	5
	Onkologie	29
Applikationsform der Antiresorptiva	Oral oder subkutan	4
	Intravenös	30
Wirkstoffe der Antiresorptiva (Mehrfachnennungen möglich)	Zoledronat	24
	Pamidronat	2
	Ibandronat	2
	Denosumab	1

	Andere (Alendronat, Clodronat, Etidronat, etc.)	7
Oraler Befund		
Lokalisation der MRONJ	OK	12
	UK	22
Sequesterbildung	Ja	10
	Nein	24
Art der Beschwerden	Schmerzen	27
	Schwellung	16
	Pusaustritt	14
	Abszess	10
	Vincent'sches Zeichen	4
	Implantatlockerung	3
	Bruch des Unterkiefers	1
Implantatbefund		
Lokalisation der Implantate	OK	6
	UK	18
	OK +UK	10
MRONJ im Bereich der Implantate	Ja	15
	Nein	15
	Zahn und Implantat betroffen	4
Implantatertalt	Ja	18
	Nein	16
Parodontitis und Periimplantitis		
Radiologische Zeichen einer Parodontitis	Ja	23
	Nein	11
Radiologische Zeichen einer Periimplantitis	Ja	22
	Nein	12

Tabelle 7: Grunddaten der Patienten

Hauptsächlich lagen in der Studie Patienten (29) mit onkologischer Antiresorptivindikation vor. Lediglich 5 Patienten hatten Antiresorptiva auf Grund

einer osteoporotischen Vorerkrankung eingenommen. Nachfolgende Grafik gibt einen Überblick über die Verteilung:



Abbildung 4: Grund für Antiresorptivtherapie

Den Hauptteil der verschriebenen antiresorptiven Medikamente stellten Bisphosphonatwirkstoffe dar, darunter Zoledronat bei 24 Patienten und deutlich weniger häufig Pamidronat und Ibandronat bei jeweils 2 der Patienten. Selten waren auch andere Bisphosphonate wie Alendronat, Clodronat, Etidronat etc. bei 7 Patienten vertreten. Nur 1 Patient wurde mit Denosumab therapiert. Eine Übersicht über die genannte Verteilung gibt die folgende Grafik:

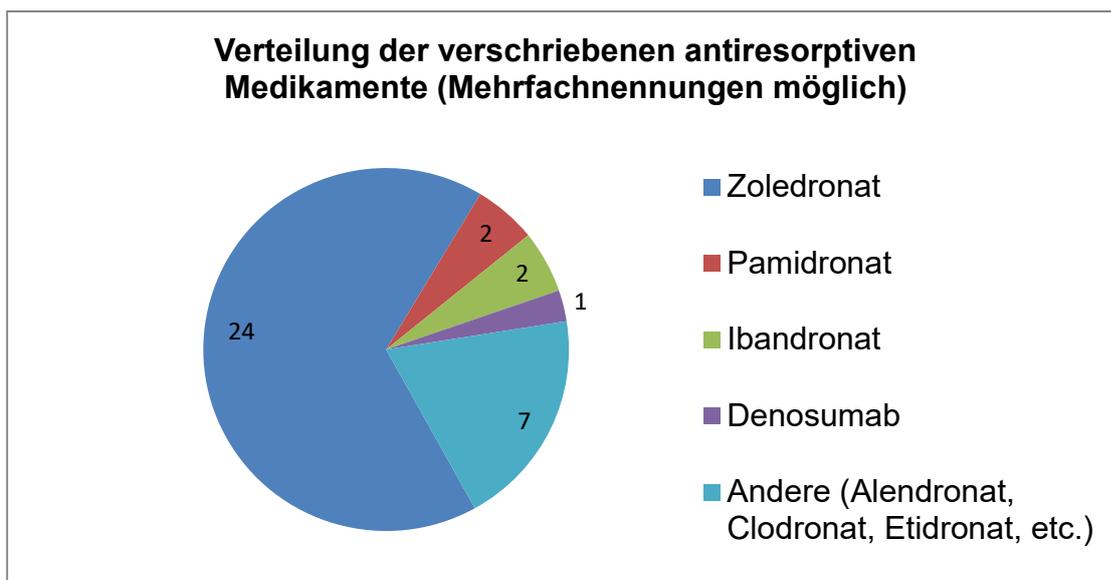


Abbildung 5: Verteilung der verschriebenen antiresorptiven Medikamente

4.2. Grunddaten der untersuchten Implantate

Insgesamt konnten 117 primär osseointegrierte Implantate ausgewertet werden. Es waren 74% (n=86) der Implantate bei Patienten mit onkologischer und 26% (n=31) bei Patienten mit osteoporotischer Vorgeschichte in situ. Bei 52% (n=61) der Implantate entwickelte sich eine MRONJ im Bereich der Implantate; davon waren 10% (n=12) der Implantate mit hoher Wahrscheinlichkeit direkt an der Entstehung der Osteonekrose beteiligt. An 39% (n=46) der Implantate ließen sich Zeichen einer radiologischen Periimplantitis feststellen.

Grunddaten Implantate		Anzahl (insgesamt 117)
Geschlecht	Männlich	71 (61%)
	Weiblich	46 (39%)
Grund der antiresorptiven Therapie	Osteoporose	31 (26%)
	Onkologie	86 (74%)
Lokalisation der MRONJ	OK	51 (44%)
	UK	66 (56%)
Lokalisation der Implantate	Oberkiefer	75 (64%)
	Unterkiefer	42 (36%)
MRONJ im Bereich des Implantates	Ja	61 (52%)
	- Wahrscheinlich direkt mit Osteonekrose in Verbindung stehend	12 (10%)
	Nein	56 (48%)
Implantaterhalt	Ja	76 (65%)
	Nein	41 (35%)
Radiologische Zeichen einer Periimplantitis	Ja	46 (39%)
	Nein	71 (61%)

Tabelle 8: Grunddaten der Implantate

In der Häufigkeitsverteilung der Ereignisse „Zeichen einer radiologischen Periimplantitis“, „Implantaterhalt“ und „MRONJ im Bereich der Implantate“ war zu

erkennen, dass die Prävalenz bei patientenbezogener und implantatbezogener Auswertung differierte.

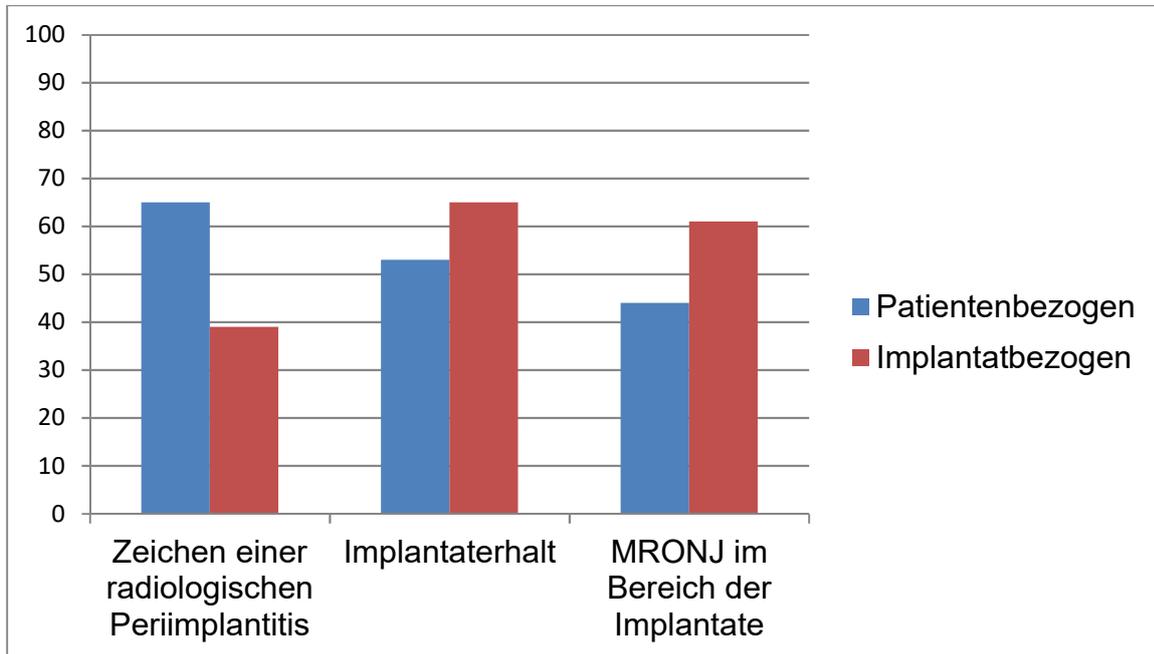


Abbildung 6: Unterschiedliche Verteilung bei patienten- und implantatbezogener Auswertung

Folgendes Balkendiagramm zeigt die unterschiedliche Verteilung einer Periimplantitis bei den Gruppen der dokumentierten entfernten und – soweit nachverfolgbar – erhaltenen Implantate. Bei 95,1% der untersuchten Implantate, die entfernt werden mussten, waren zuvor röntgenologische Zeichen einer Periimplantitis festgestellt worden. Auf der anderen Seite waren nur 14 Implantate aus der Gruppe der erhaltenen Implantate mit dem Vorkommen einer Periimplantitis verbunden (s.u.):

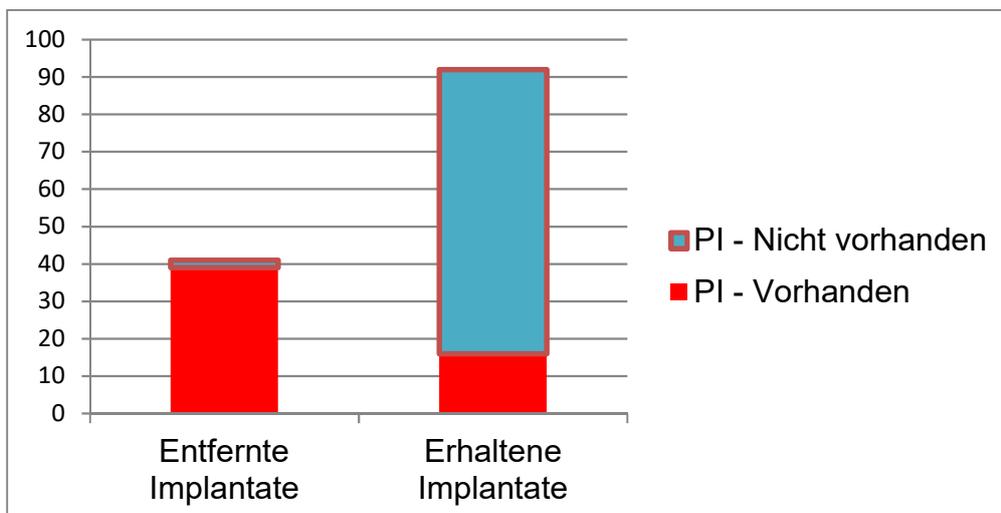


Abbildung 7: Periimplantitis Häufigkeit bei entfernten und erhaltenen Implantaten

4.3. Auswertung in Bezug auf die Prädiktorvariable „Radiologische Zeichen einer Periimplantitis“

Von den 117 untersuchten Implantaten waren 64% (n=75) im Oberkiefer und 36% (n=42) im Unterkiefer gesetzt. Von Implantaten mit radiologischen Zeichen einer Periimplantitis waren 16 im Oberkiefer und 30 im Unterkiefer inseriert. Ohne Periimplantitis befanden sich 35 Implantate im Oberkiefer und 36 Implantate im Unterkiefer. Eine MRONJ im Bereich der Implantate war statistisch signifikant ($p < 0,05$) vom Vorliegen einer radiologischen Periimplantitis abhängig. In Bezug zu einer eventuell vorhandenen Periimplantitis stellt sich Tabelle 2 auf Implantatebene wie folgt dar:

Grunddaten	Radiologische Zeichen einer Periimplantitis (Anzahl Implantate = 117)		P-Werte	
	Ja	Nein		
	46 (39%)	71 (61%)		
Alter	Männlich	73,6 ($\pm 2,4$)	74 ($\pm 2,1$)	
	Weiblich	66,1 ($\pm 3,8$)	68 ($\pm 4,2$)	
Geschlecht	Männlich	35 (76%)	36 (51%)	$p \leq 0,06$
	Weiblich	11 (24%)	35 (49%)	
Grund der antiresorptiven Therapie	Osteoporose	10 (22%)	21 (30%)	$p \leq 0,348$
	Onkologie	36 (78%)	50 (70%)	
Lokalisation der MRONJ	OK	16 (35%)	35 (49%)	$p \leq 0,122$
	UK	30 (65%)	36 (51%)	
Lokalisation der Implantate	OK	20 (43%)	22 (31%)	$p \leq 0,169$
	UK	26 (57%)	49 (69%)	
MRONJ im Bereich der Implantate	Ja	29 (63%)	32 (45%)	$p \leq 0,05$
	Nein	17 (37%)	39 (55%)	

Tabelle 9: Auswertung der Implantate in Bezug zu "Radiologischen Zeichen einer Periimplantitis"

4.4. Auswertung in Bezug auf die Outcomevariable „MRONJ im Bereich der Implantate“

Eine MRONJ trat bei 12 Patienten im Oberkiefer und bei 22 Patienten im Unterkiefer auf. Lag eine MRONJ im Bereich der Implantate vor, so hatten 3 Patienten einen osteoporotischen und 12 Patienten einen onkologischen Behandlungshintergrund. War die MRONJ nicht im Bereich der Implantate lokalisiert, wurden davon 2 Patienten unter osteoporotischer und 13 Patienten unter onkologischer Indikation therapiert. Bei 4 onkologischen Patienten betraf die Nekrose sowohl den Zahn- als auch den Implantatbereich.

Weder bezüglich Geschlecht, Grund der antiresorptiven Therapie, noch Lokalisation der Implantate ließ sich ein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$) zur MRONJ im Bereich der Implantate feststellen. Das Vorliegen einer radiologischen Periimplantitis dagegen war über den Chi-Quadrat-Test nach Pearson signifikant ($p < 0,05$) mit der Manifestation einer MRONJ im Bereich des jeweiligen Implantates korreliert. Auch hing die Lokalisation der MRONJ insofern signifikant mit der MRONJ im Bereich der Implantate zusammen, als dass bei einer Lokalisation der MRONJ im Unterkiefer diese meist im Bereich der Implantate auftrat, während dieser Zusammenhang im Oberkiefer nicht gegeben war ($p < 0,05$).

Die Daten der Patienten in Verbindung mit dem Vorliegen einer MRONJ gliedern sich wie folgt:

Grunddaten		MRONJ im Bereich der P- Implantate (Anzahl der Werte Patienten = 34)		
		Ja 15 (44%)	Nein 15 (44%)	Zahn und Implantate betroffen 4 (12%)
Alter	Männlich	72,8 (± 3,7)	74,1 (± 1,4)	
	Weiblich	58,7 (± 6,9)	64,2 (± 4,9)	
Geschlecht	Männlich	9	8	1

	Weiblich	6	7	3	p ≤ 0,460
Grund der antiresorptiven Therapie	Osteoporose	3	2	0	p ≤ 0,592
	Onkologie	12	13	4	
Lokalisation der MRONJ	OK	2	7	3	p ≤ 0,034
	UK	13	8	1	
Lokalisation der Implantate	OK	3	2	1	p ≤ 0,976
	UK	8	8	2	
	OK +UK	4	5	1	
Radiologische Zeichen einer Periimplantitis	Ja	14	7	1	p ≤ 0,006
	Nein	1	8	3	
Radiologische Zeichen einer Parodontitis	Ja	10	12	1	p ≤ 0,112
	Nein	5	3	3	

Tabelle 10: Auswertung der Patienten in Bezug auf "MRONJ im Bereich der Implantate"

4.5. Angaben zu Implantatherstellern und Typen

Die untersuchten Implantate konnten verschiedenen Implantatherstellern zugeordnet werden. Die meisten Implantate wurden von der Firma Straumann (n=54) und der Nobel (n=24) hergestellt. Die folgende Tabelle gibt Auskunft über diese Informationen:

Implantathersteller	Anzahl der Implantate	Implantattyp	Länge der untersuchten Implantate
Dentsply	6	Frialit XiVE S - Plus	9,5mm – 13mm
Straumann	48	Standard	8mm – 14mm
Straumann	8	Standard Plus	10mm – 12mm
Camlog	10	Root Line	9mm – 13mm
Nobel	12	Branemark System	10mm, 13mm
Nobel	12	Replace Select	11,5mm, 13mm

Dentsply	13	Ankylos	11mm, 14mm
Dentsply	3	Astra Tech	11mm, 13mm
Zimmer	6	Paragon Screw Vent	11,5mm, 13mm
Andere	2	N/A	10mm, 14mm
Total	117		

Tabelle 11: Daten der untersuchten Implantate

5. Diskussion

Ziel der Doktorarbeit war es, die Datenlage zum Auftreten einer MRONJ und Periimplantitis bei Patienten unter Antiresorptivtherapie unter dem Aspekt einer implantologischen, prothetischen Versorgung zu erweitern. Dafür wurden retrospektiv die Daten von Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München aus dem Zeitraum der Jahre von 2010-2016 ausgewertet. Voraussetzung für die Berücksichtigung in der Studie war, dass bei den Patienten eine medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers diagnostiziert worden war und zusätzlich dentale Implantate nachzuweisen waren. Der Krankheitsverlauf und die Lokalisation der MRONJ wurden in Bezug auf die Implantate analysiert.

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt wurden 34 (18 männliche, 16 weibliche) Patienten in die Untersuchung einbezogen, wovon die Mehrheit mit 29 Patienten eine onkologische Grunderkrankung für die verordnete Antiresorptivtherapie hatte. 5 Patienten erhielten die Antiresorptivtherapie auf Grund einer Osteoporose. Bei der Applikation der Antiresorptiva ergab sich eine ähnliche Verteilung, wobei diese bei 30 Patienten intravenös und bei 4 Patienten oral bzw. subkutan verabreicht wurden. Eine Periimplantitis war radiologisch bei 22 der 34 Patienten zu diagnostizieren. Insgesamt trat eine MRONJ bei 15 Patienten im Bereich der Implantate, bzw. bei 4 Patienten im Bereich von Zahn und Implantat auf. Die restlichen 15 Patienten hatten die MRONJ an Stellen entwickelt, die nicht in Nachbarschaft zu den Implantaten lagen.

Die Gesamtzahl der untersuchten Implantate belief sich auf 117. Davon waren 64% im Oberkiefer und 36% im Unterkiefer platziert. In Bezug auf die Indikation der Antiresorptivtherapie zeigte sich ein Unterschied zur patientenbezogenen Auswertung, da nun nur noch 74% der untersuchten Implantate mit einer onkologisch indizierten Antiresorptivtherapie verbunden waren. Zeichen einer radiologischen Periimplantitis fanden sich an 39% der Implantate, 61% der Implantate zeigten sich dahingehend unauffällig. Es war bei 52% der Implantate zu einer MRONJ im Bereich des Implantates gekommen. Bei 12 dieser Implantate lag ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Implantat und der Ausbildung der MRONJ sehr nahe.

5.2. Auswertung

Die gewonnenen Daten wurden hinsichtlich der Outcomevariable „MRONJ im Bereich der Implantate“ ausgewertet. Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer radiologischen Periimplantitis und einer MRONJ im Bereich der Implantate war signifikant. Bei 14 Patienten trat eine MRONJ im Bereich der Implantate und gleichzeitig eine Periimplantitis auf. Lediglich bei einem Patient lag eine MRONJ im Bereich der Implantate vor, ohne dass Anzeichen für eine radiologische Periimplantitis festzustellen waren.

5.3. Interpretation der Ergebnisse

Die hohe Korrelation von Implantaten mit Periimplantitis und einer MRONJ im Bereich der Implantate lässt einen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer MRONJ auf Basis einer bestehenden periimplantären Entzündung vermuten. Möglich wäre das Eindringen von Bakterien über das bakteriell besiedelte Implantat, welches als eine Art Leitschiene auf dem Weg in den Knochen dient. Ausgehend vom Pathogenesemodell der MRONJ durch eine lokale Infektion von Otto et al. [34] könnte der entzündungsbedingt erniedrigte pH-Wert im periimplantären Gewebe die Grundlage für die Etablierung der Osteonekrose bilden.

Weiterhin scheint die Anzahl von 15 Patienten mit einer MRONJ ohne Implantatzusammenhang dahingehend interpretierbar zu sein, dass die Implantate für diesen Teil der Gruppe bis zu dem untersuchten Zeitpunkt keine Prädilektionsstelle der MRONJ waren. Obwohl auch in dieser Gruppe an 17 von 56 Implantaten periimplantäre Erkrankungen vorlagen, entwickelte sich die MRONJ an anderer Stelle. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass nicht allein die Periimplantitis, sondern auch das Management der Erkrankung Einfluss auf das MRONJ-Risiko hat.

5.4. Diskussion der Ergebnisse

In die gleiche Richtung deuten Ergebnisse in der Arbeit von Jacobsen et al. [223] aus dem Jahr 2013. Darin wird nach Literaturrecherche von 31 Patienten mit 35 Implantaten, die eine MRONJ in Verbindung mit den Implantaten entwickelt hatten, berichtet, dass jedes Implantat als erstes Symptom eine Entzündung im Sinne einer Periimplantitis zeigte. Auch Autoren wie Fernandez, Holzinger und andere [224-227], sowie weitere Einzelfallberichte in diesem Zusammenhang beschreiben eine stattgehabte Periimplantitis und nachfolgende MRONJ [226, 228]. Diese Ergebnisse lassen sich mit den bekannten Risikofaktoren der MRONJ wie vorausgegangenen

oralchirurgischen Eingriffen und lokalen entzündlichen Prozessen in Einklang bringen, als dass sich auch die Periimplantitis als chronische entzündliche Erkrankung äußert [229].

In eine andere Richtung argumentiert Kwon et al. [230]. Die im Zusammenhang mit MRONJ häufiger berichtete Sequestrierung mit Implantat und Knochenblock [230, 231] ließe sich seiner Meinung nach über implantatunabhängige Nekroseprozesse in unmittelbarer Nachbarschaft mit anschließender implantatumfangreicher Nekrose erklären. Wieder andere Autoren vertreten die Ansicht, dass letzten Endes das Implantat selbst ursächlich für die Entstehung der MRONJ sei [232-234]. Gemeinhin finden sich allerdings nur spärliche Informationen mit geringem Evidenzlevel zu der Thematik in der Literatur.

Mehrere Autoren untersuchten mögliche systemische und lokale Einflussfaktoren auf die Bildung einer MRONJ an Implantaten, ohne dabei auf die Periimplantitis im Speziellen einzugehen [230, 231, 235-239]. Die Fallzahlen dabei waren bis auf eine Ausnahme (Lazarovici et al. [231], 27 Patienten) deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Ein übereinstimmender Trend jedoch betrifft die Verteilung der Osteonekrosen auf die Kiefer. In jeder Untersuchung stellt der Unterkiefer mehr oder weniger deutlich die bevorzugte Lokalisation für das Auftreten einer MRONJ dar. Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen. Ohne Berücksichtigung der Implantate war das Verhältnis etwa 1:2 von Oberkiefer zu Unterkiefer. Wurden die MRONJ um die Implantate berücksichtigt, war der Oberkiefer zu Unterkiefer im Verhältnis 1:14 auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ weniger häufig betroffen als der Unterkiefer. Grundsätzlich scheint der Unterkiefer anfälliger für MRONJ zu sein, was weitere Studien in Bezug auf die Auftrittswahrscheinlichkeiten der MRONJ in Ober- bzw. Unterkiefer zeigen konnten [7, 240, 241]. Sollte die Periimplantitis die Ausbildung der MRONJ bedingen, wäre eine Häufung periimplantärer Entzündungen im Unterkiefer zu erwarten. Dalago et al. [213] konnten zwar keine relative Häufung an Unterkiefermolaren zeigen, allerdings war die absolute Anzahl der im Unterkiefer gesetzten Implantate gegenüber Oberkieferimplantaten zweimal so hoch (566 zu 283 Implantate), was – übertragen auf die hier untersuchte Situation – einen Teil der Häufung erklären könnte.

Oben genannte Studien, wie beispielsweise Lazarovici et al. [231], Jacobsen et al. [223] und Kwon et al. [230] bezogen in ihre Analyse nur Patienten mit MRONJ-

Vorerkrankung ein und werteten die Nekrosen hinsichtlich der Lokalisation, systemischer Einflüsse und histologischer Ergebnisse aus. Diese Autoren wählten dabei nur MRONJ-Fälle mit gesichertem Bezug zur dentalen Implantation aus. Im Vergleich dazu wurde in dieser Untersuchung anders vorgegangen, indem MRONJ und dentale Implantate zwar jeweils Einschlusskriterium waren, aber dabei nicht zwingend in Kombination vorkommen mussten. Die Annahme voraussetzend, dass die behandelten Patienten ungeachtet der vorhandenen Implantate im Vergleich zur Normalbevölkerung behandelt wurden, lassen sich die rein implantatverschuldeten Fälle in Relation zum „spontanen“ Auftreten [242] der MRONJ stellen. Speziell fiel bei den hier untersuchten implantatassoziierten MRONJ der Zusammenhang mit Periimplantitis auf. Bereits Jacobsen et al. [223] berichten in der Literaturrecherche, dass bei allen Patienten eine periimplantäre Erkrankung als erstes Anzeichen der BRONJ und des Implantatversagens vorlag.

5.5. Stärken und Schwächen der Arbeit

Um bei Inzidenzen einer MRONJ zwischen 4 auf 100.000 Patientenjahre bei osteoporotischer [243] und etwa 1% - 18,6% bei onkologischer Indikation [1, 244] statistisch signifikante Werte zu erreichen, sind, laut Goss et. al., zu untersuchende Patientengruppen jenseits von 10.000 Individuen erforderlich [239]. Um dieses Problem zu umgehen und bei kleineren Fallzahlen aussagekräftigere Werte zu erhalten, wurde in dieser Arbeit eine retrospektive Auswertung unter Einbeziehung von bereits manifesten MRONJ-Patienten vorgenommen. So konnten höhere Fallzahlen von Patienten mit MRONJ und Implantaten untersucht werden. Das gleiche Vorgehen wählten auch die meisten der genannten Autoren [230, 231, 235-238]. Etliche größere Studien sind publiziert, die als Einschlusskriterium eine Vorgeschichte mit Antiresorptivabehandlung und dentaler Implantation wählen und die Entstehung unerwünschter Nebenwirkungen dokumentieren [159, 232, 239, 245-256]. Um Aufschluss über Risikofaktoren gerade bei onkologischen Patienten zu erhalten, sind die Studien weniger geeignet, da nur vereinzelt diese Patientengruppe eingeschlossen ist.

Auf Grund der niedrigen Inzidenz existieren keine großangelegten Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Implantaten und MRONJ [232]. Um diese Problematik der langen Untersuchungszeiträume zu umgehen und um gleichzeitig die hier durchgeführte Untersuchung bei kleinem Patientenkollektiv

aussagekräftig zu gestalten, wurden daher nur Patienten aus jener Hochrisikogruppe ausgewählt, die bereits dem kleinen Prozentsatz an Betroffenen mit manifester MRONJ zuzuordnen sind. Nicht überraschend war hier der große Anteil an onkologischen Antiresorptivindikationen.

Auf Grund der Konzeption als Querschnittsstudie lässt sich über einen möglichen Vorhersagewert der Periimplantitis für die Ausbildung einer MRONJ um das Implantat keine Aussage treffen. Weitere Longitudinalstudien mit Beobachtungen über definierte Zeiträume werden benötigt. Da solche Longitudinalbeobachtungen - wie oben erwähnt (Goss et al.) – einen fünfstelligen Patientenstamm benötigen würden, finden sich in der Literatur bis zum jetzigen Zeitpunkt keine prospektiven randomisierten Studien [227]. Die vorliegende Arbeit gehört mit 34 untersuchten Patienten und insgesamt 117 Implantaten zu den umfangreichsten Studien dieser Art.

Eine Einschränkung erfährt die Arbeit in Bezug auf die Diagnosestellung „röntgenologische Zeichen einer Periimplantitis“. Diese konnte, wie im Material und Methoden Teil erwähnt, nur auf Grund von Panoramaschichtaufnahmen gestellt werden, weil die klinische Untersuchung nicht möglich war. Selbst wenn diese möglich gewesen wäre und die Diagnose anhand klinischer Faktoren, wie Schwellung, Rötung, Eiteraustritt [204] gestellt worden wäre, hätte sich gleichzeitig auch eine MRONJ mit den genannten Symptomen äußern können [1]. So wäre eine falsche Zuordnung der initialen klinischen Befunde zum Krankheitsbild der Periimplantitis trotzdem möglich gewesen. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass auch die bei onkologischen Patienten verabreichten Medikamentenkombinationen aus Chemotherapeutika und Begleitmedikamenten die Knochen-Implantat-Verbindung zu beeinflussen scheinen [257]. Aus welcher Richtung die festgestellten klinischen Befunde daher herrühren, ist nicht mit Sicherheit zu bestimmen.

Das zur Periimplantitisdiagnose zusätzlich herangezogene Orthopantomogramm ist zur Beurteilung des Knochenabbaus der Kiefer unter Berücksichtigung von bestimmten Richtlinien mit ausreichender Genauigkeit möglich [258, 259]. Allerdings stellt der apikale Zahnfilm die bestmögliche Beurteilung in Bezug auf den Knochenabbau sicher [260]. Im Rahmen dieser Studie war auf Grund der retrospektiven Analyse lediglich die Vermessung der bereits vorliegenden OPTs möglich. Der dabei ermittelte Knochenabbau in Millimeter wurde jedoch nicht zur Klassifizierung in verschiedene Periimplantitis-Schweregrade [261] herangezogen, da

die kleine Anzahl des Patientenstamms mit 34 Personen eine weitergehende Ausdifferenzierung der Untersuchungsparameter nicht als zielführend zu rechtfertigen schien.

Zur Verbesserung der statistischen Qualität wird bei multiplen Testen die Korrektur der p – Werte mittels der Bonferroni Methode empfohlen. Dies wurde in dieser Studie unterlassen. Da die Studie eher orientierenden Charakter besitzt und eine Bonferroni Korrektur durch zu hohe Anforderungen an das Signifikanzniveau möglicherweise Ergebnistendenzen, die weiter untersucht werden sollten, unberücksichtigt lassen würde [262], war dies – wie bereits beschrieben [266] – zulässig.

Abschließend betrachtet kann diese Arbeit nur einen Baustein zum Wissen über die Vorgänge der MRONJ beziehungsweise über mögliche Gefahren in Bezug auf periimplantäre Erkrankungen liefern. Weitere Studien sind nötig, um die ablaufenden Prozesse zu klären und eine Erklärung für ausbleibende Nekrose Vorgänge an ebenfalls mit Periimplantitis betroffenen Implantaten zu finden.

6. Zusammenfassung

In dieser Studie wurden Risikofaktoren für das Auftreten einer Medikamenten-assoziierten-Osteonekrose des Kiefers unter besonderer Berücksichtigung des Zusammenhangs mit einer vorliegenden Periimplantitis untersucht. Patienten, die u.a. zur Vermeidung pathologischer Frakturen und zur Reduktion von Tumorschmerzen antiresorptive Medikamente einnehmen, sind einem erhöhten Risiko von Osteonekrosen ausgesetzt. Aus diesem Grund ist die Versorgung teil- bzw. unbezahnter Patienten mit dentalen enossalen Implantaten heutzutage nicht verbreitet. Die alternative Versorgung mit schleimhautgelagerten Prothesen trägt jedoch auch Risiken in sich. Wünschenswert wäre daher, die Risikofaktoren von Patienten mit Implantaten unter antiresorptiver Therapie genauer zu kennen.

Zu diesem Zweck wurden 34 Patienten mit insgesamt 117 Implantaten aus dem Patientenstamm der LMU aus den Jahren 2010-2016 ausgewählt. Diese Patienten hatten als erstes Kriterium eine diagnostizierte MRONJ und als zusätzliches Kriterium dentale Implantate in situ. Die Grunddaten der Patienten wurden erhoben. Die diagnostizierte MRONJ wurde hinsichtlich der Morphologie, Klinik, Lage und Ausdehnung der MRONJ in Bezug auf vorhandene Implantate untersucht. Zudem wurden die Typen und Spezifikationen der Implantate erfasst. Die erhobenen Daten wurden statistisch ausgewertet.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass das Vorliegen einer Periimplantitis signifikant mit dem Auftreten einer MRONJ am gleichen Ort korrelierte. Weder bei den anderen erhobenen Daten wie Geschlecht, Grund der antiresorptiven Therapie noch bei der Lokalisation der Implantate ließ sich ein Zusammenhang feststellen.

Die Daten deuten darauf hin, dass die lokale Entzündung um das Implantat mit dem Auftreten einer MRONJ zusammenzuhängen scheint. Ausgehend vom Pathogenesemodell der MRONJ von Otto et al. könnte der lokal entzündungsbedingt niedrigere pH-Wert die Grundlage für die Etablierung der Osteonekrose bilden.

Weitere, bestenfalls prospektive Untersuchungen zu Patienten mit MRONJ und Implantaten sind nötig, um die Risikoeinschätzung dieser Patientengruppe bei Implantatsetzung sowie deren zahnärztliche Versorgung verbessern zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update*. J Oral Maxillofac Surg, 2014. **72**(10): p. 1938-56.
2. Durie, B.G., M. Katz, and J. Crowley, *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates*. N Engl J Med, 2005. **353**(1): p. 99-102; discussion 99-102.
3. Tsao, C., et al., *Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis*. J Oral Maxillofac Surg, 2013. **71**(8): p. 1360-6.
4. Hoff, A.O., et al., *Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(6): p. 826-36.
5. Vahtsevanos, K., et al., *Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. J Clin Oncol, 2009. **27**(32): p. 5356-62.
6. Reid, I.R., *Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why?* Bone, 2009. **44**(1): p. 4-10.
7. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(11): p. 1567-75.
8. Ruggiero, S.L., et al., *Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases*. J Oral Maxillofac Surg, 2004. **62**(5): p. 527-34.
9. Pozzi, S., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients*. Leuk Lymphoma, 2007. **48**(1): p. 56-64.
10. Otto, S.e.a., *Medication-related osteonecrosis of the jaws – Bisphosphonates, denosumab, and new agents*, ed. S. Otto. 2014, Berlin: Springer.
11. Thumbigere-Math, V., et al., *A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates*. Am J Clin Oncol, 2012. **35**(4): p. 386-92.
12. Boonyapakorn, T., et al., *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies*. Oral Oncol, 2008. **44**(9): p. 857-69.
13. Jadu, F., et al., *A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients*. Ann Oncol, 2007. **18**(12): p. 2015-9.
14. Bamias, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8580-7.
15. Badros, A., et al., *Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2008. **26**(36): p. 5904-9.
16. Khamaisi, M., et al., *Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 1172-5.
17. Yamashita, J. and L.K. McCauley, *Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw*. J Evid Based Dent Pract, 2012. **12**(3 Suppl): p. 233-47.
18. Zervas, K., et al., *Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients*. Br J Haematol, 2006. **134**(6): p. 620-3.
19. Estilo, C.L., et al., *Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy*. Oncologist, 2008. **13**(8): p. 911-20.
20. Then, C., et al., *Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation*. Onkologie, 2012. **35**(11): p. 658-64.
21. Fehm, T., et al., *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies*. Gynecol Oncol, 2009. **112**(3): p. 605-9.

22. Dimopoulos, M.A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid*. *Haematologica*, 2006. **91**(7): p. 968-71.
23. Filleul, O., E. Crompton, and S. Saussez, *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010. **136**(8): p. 1117-24.
24. Lipton, A., et al., *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(16): p. 3082-92.
25. Fizazi, K., et al., *Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study*. *Lancet*, 2011. **377**(9768): p. 813-22.
26. Smith, M.R., et al., *Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(8): p. 745-55.
27. Papapoulos, S., et al., *Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension*. *J Bone Miner Res*, 2012. **27**(3): p. 694-701.
28. Such, E., et al., *CYP2C8 gene polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma*. *Haematologica*, 2011. **96**(10): p. 1557-9.
29. English, B.C., et al., *A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer*. *Ther Clin Risk Manag*, 2010. **6**: p. 579-83.
30. Nicoletti, P., et al., *Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3*. *Oncologist*, 2012. **17**(2): p. 279-87.
31. Pautke, C., et al., *Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a minipig large animal model*. *Bone*, 2012. **51**(3): p. 592-599.
32. Otto S, T.M., Ristow O, and P. C, *Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers*. *Quintessenz*, 2014. **65**: p. 1461-1468.
33. McDonald, M.M., et al., *Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling*. *Bone*, 2008. **43**(4): p. 653-662.
34. Otto, S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle?* *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010. **68**(5): p. 1158-1161.
35. Vignery, A. and R. Baron, *Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat*. *The Anatomical Record*, 1980. **196**(2): p. 191-200.
36. Huja, S.S., et al., *Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs*. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, 2006. **288**(12): p. 1243-1249.
37. Otto, S., et al., *Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010. **68**(11): p. 2837-2845.
38. Bauss, F., T. Pfister, and S. Papapoulos, *Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat*. *Journal of bone and mineral metabolism*, 2008. **26**(4): p. 406-408.
39. Hansen, T., et al., *Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis*. *Journal of oral pathology & medicine*, 2006. **35**(3): p. 155-160.
40. Sedghizadeh, P.P., et al., *Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008. **66**(4): p. 767-775.
41. Walter, C., et al., *Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of HUVEC, fibroblasts and osteoblasts in vitro*. *Oral diseases*, 2011. **17**(2): p. 194-199.

42. Ziebart, T., et al., *Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro*. Clinical oral investigations, 2011. **15**(1): p. 105-111.
43. Tsai, S.-H., et al., *Zoledronate inhibits ischemia-induced neovascularization by impairing the mobilization and function of endothelial progenitor cells*. PloS one, 2012. **7**(7): p. e41065.
44. Ziebart, T., et al., *Investigation of inhibitory effects on EPC-mediated neovascularization by different bisphosphonates for cancer therapy*. Biomedical reports, 2013. **1**(5): p. 719-722.
45. Otto, S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. **40**(4): p. 303-9.
46. Wickham, N., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external auditory canal*. The Journal of Laryngology & Otology, 2013. **127**(S2): p. S51-S53.
47. Longo, R., M.A. Castellana, and G. Gasparini, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and left thumb*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(35): p. e242-e243.
48. Reid, I.R., M.J. Bolland, and A.B. Grey, *Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?* Bone, 2007. **41**(3): p. 318-320.
49. Sonis, S.T., et al., *Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury*. Cancer, 2004. **100**(S9): p. 1995-2025.
50. Landesberg, R., et al., *Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(5): p. 839-847.
51. Hays, R.C. and G.L. Mandell, *PO₂, pH, and redox potential of experimental abscesses*. Experimental Biology and Medicine, 1974. **147**(1): p. 29-30.
52. Bertram, P., et al., *[Artificial pressure increase in subcutaneous abscess with evidence of general systemic reaction]*. Langenbecks Archiv fur Chirurgie, 1996. **382**(6): p. 291-294.
53. Russell, R., et al., *Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy*. Osteoporosis international, 2008. **19**(6): p. 733-759.
54. Nancollas, G., et al., *Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite*. Bone, 2006. **38**(5): p. 617-627.
55. Kimachi, K., et al., *Zoledronic acid inhibits RANK expression and migration of osteoclast precursors during osteoclastogenesis*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 2011. **383**(3): p. 297-308.
56. Pazianas, M., *Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages*. Journal of the National Cancer Institute, 2011. **103**(3): p. 232-240.
57. Saldanha, S., et al., *Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis*. Gerodontology, 2012. **29**(3): p. 177-87.
58. Mehanna, P. and R. Goddard, *Bisphosphonate associated osteonecrosis: an unusual case*. Aust Dent J, 2010. **55**(3): p. 311-3.
59. Soda, T., et al., *[Case of prostate cancer associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw followed by retropharyngeal abscess]*. Hinyokika Kyo, 2013. **59**(9): p. 587-91.
60. Piesold, J.U., B. Al-Nawas, and K.A. Grotz, *[Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2006. **10**(5): p. 287-300.
61. Otto, S., et al., *Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw- review of the literature and review of our own cases*. Craniomaxillofac Trauma Reconstr, 2013. **6**(3): p. 147-54.
62. Otto, S., S. Hafner, and K.A. Grotz, *The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(3): p. 589-92.
63. Miksad, R.A., et al., *Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw*. Oncologist, 2011. **16**(1): p. 121-32.

64. Carlson, E.R. and J.D. Basile, *The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(5 Suppl): p. 85-95.
65. Lorenzo, S.D., et al., *Histology of the Oral Mucosa in Patients With BRONJ at III Stage: A Microscopic Study Proves the Unsuitability of Local Mucosal Flaps*. J Clin Med Res, 2013. **5**(1): p. 22-5.
66. Pautke, C., et al., *Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study*. J Oral Maxillofac Surg, 2011. **69**(1): p. 84-91.
67. Pautke, C., et al., *Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(1): p. 125-9.
68. Pautke, C., et al., *In vivo tetracycline labeling of bone: an intraoperative aid in the surgical therapy of osteoradionecrosis of the mandible*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **102**(6): p. e10-3.
69. Ristow, O. and C. Pautke, *Auto-fluorescence of the bone and its use for delineation of bone necrosis*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. **43**(11): p. 1391-3.
70. Lesclous, P., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation?* Bone, 2009. **45**(5): p. 843-52.
71. Montefusco, V., et al., *Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates*. Leuk Lymphoma, 2008. **49**(11): p. 2156-62.
72. Vescovi, P., et al., *Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up*. Photomed Laser Surg, 2012. **30**(1): p. 5-13.
73. Agrillo, A., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012. **16**(12): p. 1741-7.
74. Rollason, V., et al., *Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **2**: p. Cd008455.
75. Cella, L., et al., *Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw*. Head Face Med, 2011. **7**: p. 16.
76. Curi, M.M., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma*. J Oral Maxillofac Surg, 2011. **69**(9): p. 2465-72.
77. Dayisoylu, E.H., et al., *Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014. **117**(3): p. 329-34.
78. Cheung, A. and E. Seeman, *Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw*. N Engl J Med, 2010. **363**(25): p. 2473-4.
79. Dayisoylu, E.H., et al., *The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2013. **42**(11): p. 1475-80.
80. Saad, F., et al., *Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases*. Ann Oncol, 2012. **23**(5): p. 1341-7.
81. Otto, S., et al., *Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection*. J Craniomaxillofac Surg, 2013. **41**(7): p. 694-8.
82. Groetz KA, P.J.-U., Al-Nawas B., *Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen*. 2012.

83. Migliorati, C.A., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy*. *Cancer*, 2005. **104**(1): p. 83-93.
84. Lesclous, P., et al., *Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study*. *Clin Oral Investig*, 2014. **18**(2): p. 391-9.
85. Stockmann, P., et al., *Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up*. *Support Care Cancer*, 2010. **18**(4): p. 449-60.
86. Montebugnoli, L., et al., *Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007. **104**(4): p. 473-7.
87. Otto, S., et al., *Osteonecrosis or metastases of the jaw or both? Case report and review of the literature*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010. **68**(5): p. 1185-8.
88. Mucke, T., et al., *Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011. **137**(5): p. 907-13.
89. Mavrokokki, T., et al., *Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2007. **65**(3): p. 415-423.
90. Walter, C., et al., *Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate*. *European urology*, 2008. **54**(5): p. 1066-1072.
91. Migliorati, C.A., et al., *Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper*. *J Am Dent Assoc*, 2005. **136**(12): p. 1658-68.
92. Khosla, S., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2007. **22**(10): p. 1479-1491.
93. Hasegawa, Y., et al., *Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2012. **114**(3): p. 318-324.
94. Krimmel, M., et al., *Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)?* *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013. **18**(2): p. 213-218.
95. Dimopoulos, M., et al., *Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid*. *Annals of Oncology*, 2008: p. mdn554.
96. Ebetino, F.H., et al., *The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates*. *Bone*, 2011. **49**(1): p. 20-33.
97. Fliefel, R., et al., *Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review*. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015. **44**(5): p. 568-85.
98. Azuma, Y., et al., *Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models*. *Bone*, 1995. **16**(2): p. 235-45.
99. Masarachia, P., et al., *Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones*. *Bone*, 1996. **19**(3): p. 281-90.
100. Carnevale, V., et al., *Different patterns of global and regional skeletal uptake of 99mTc-methylene diphosphonate with age: relevance to the pathogenesis of bone loss*. *J Nucl Med*, 2000. **41**(9): p. 1478-83.
101. Israel, O., et al., *In vivo SPECT quantitation of bone metabolism in hyperparathyroidism and thyrotoxicosis*. *J Nucl Med*, 1991. **32**(6): p. 1157-61.

102. Alons, K., et al., *Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2009. **107**(2): p. e1-e7.
103. Cheung, W.K., et al., *A Single-Dose Bioavailability Study of Pamidronate Disodium after Oral Administration as Encapsulated Enteric-Coated Pellets, Enteric-Coated Tablets, and a Solution to Patients with Postmenopausal Osteoporosis*. Am J Ther, 1994. **1**(3): p. 221-227.
104. Monkkonen, J., H.M. Koponen, and P. Ylitalo, *Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice*. Pharmacol Toxicol, 1990. **66**(4): p. 294-8.
105. Lin, J.H., *Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties*. Bone, 1996. **18**(2): p. 75-85.
106. Selander, K.S., et al., *Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages*. Mol Pharmacol, 1996. **50**(5): p. 1127-38.
107. Breuil, V., et al., *Human osteoclast formation and activity in vitro: effects of alendronate*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(11): p. 1721-9.
108. Murakami, H., et al., *A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders*. Bone, 1995. **17**(2): p. 137-44.
109. Coxon, F.P., et al., *Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells*. Bone, 2008. **42**(5): p. 848-860.
110. Frith, J.C., et al., *The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(9): p. 2201-10.
111. Rogers, M.J., et al., *Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes*. Biochem Biophys Res Commun, 1996. **224**(3): p. 863-9.
112. Lehenkari, P.P., et al., *Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite*. Mol Pharmacol, 2002. **61**(5): p. 1255-62.
113. Hiroi-Furuya, E., et al., *Etidronate (EHDP) inhibits osteoclastic-bone resorption, promotes apoptosis and disrupts actin rings in isolate-mature osteoclasts*. Calcif Tissue Int, 1999. **64**(3): p. 219-23.
114. Benford, H.L., et al., *Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs*. Mol Pharmacol, 1999. **56**(1): p. 131-40.
115. Amin, D., et al., *Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis*. J Lipid Res, 1992. **33**(11): p. 1657-63.
116. Luckman, S.P., et al., *Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(4): p. 581-9.
117. Dunford, J.E., et al., *Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases*. J Bone Miner Res, 2006. **21**(5): p. 684-94.
118. Ory, S., et al., *Rho GTPases in osteoclasts: orchestrators of podosome arrangement*. Eur J Cell Biol, 2008. **87**(8-9): p. 469-77.
119. Coxon, F.P. and M.J. Rogers, *The role of prenylated small GTP-binding proteins in the regulation of osteoclast function*. Calcif Tissue Int, 2003. **72**(1): p. 80-4.
120. Jauhainen, M., et al., *Analysis of endogenous ATP analogs and mevalonate pathway metabolites in cancer cell cultures using liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2009. **877**(27): p. 2967-75.
121. Raikkonen, J., et al., *Zoledronic acid induces formation of a pro-apoptotic ATP analogue and isopentenyl pyrophosphate in osteoclasts in vivo and in MCF-7 cells in vitro*. Br J Pharmacol, 2009. **157**(3): p. 427-35.

122. Monkkonen, H., et al., *A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates*. Br J Pharmacol, 2006. **147**(4): p. 437-45.
123. Russell, R.G., *Bisphosphonates: the first 40 years*. Bone, 2011. **49**(1): p. 2-19.
124. Green, J.R., *Antitumor effects of bisphosphonates*. Cancer, 2003. **97**(3 Suppl): p. 840-7.
125. Pabst, A.M., et al., *The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes--in vitro study*. Clin Oral Investig, 2012. **16**(1): p. 87-93.
126. Basso, F.G., et al., *Cytotoxic effects of zoledronic acid on human epithelial cells and gingival fibroblasts*. Braz Dent J, 2013. **24**(6): p. 551-8.
127. Hoefert, S., et al., *Zoledronate but not denosumab suppresses macrophagic differentiation of THP-1 cells. An aetiologic model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*. Clin Oral Investig, 2015. **19**(6): p. 1307-18.
128. Miwa, A., et al., *YM-175 induces apoptosis of human native monocyte-lineage cells via inhibition of prenylation*. Am J Hematol, 2012. **87**(12): p. 1084-8.
129. Bellido, T. and L.I. Plotkin, *Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability*. Bone, 2011. **49**(1): p. 50-5.
130. Hoefert, S., et al., *Macrophages and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): evidence of local immunosuppression of macrophages in contrast to other infectious jaw diseases*. Clin Oral Investig, 2015. **19**(2): p. 497-508.
131. Clezardin, P., I. Benzaid, and P.I. Croucher, *Bisphosphonates in preclinical bone oncology*. Bone, 2011. **49**(1): p. 66-70.
132. Junankar, S., et al., *Real-time intravital imaging establishes tumor-associated macrophages as the extraskelatal target of bisphosphonate action in cancer*. Cancer Discov, 2015. **5**(1): p. 35-42.
133. Fogelman, I., et al., *The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease*. J Nucl Med, 1978. **19**(3): p. 270-5.
134. Bijvoet, O.L., et al., *Effect of a diphosphonate on para-articular ossification after total hip replacement*. Acta Orthop Scand, 1974. **45**(6): p. 926-34.
135. Hadji, P., et al., *The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis*. Osteoporos Int, 2014. **25**(1): p. 339-47.
136. Heaney, R.P. and P.D. Saville, *Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis*. Clin Pharmacol Ther, 1976. **20**(5): p. 593-604.
137. Eastell, R., et al., *Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis*. Bone, 2011. **49**(1): p. 82-8.
138. Delmas, P.D., et al., *Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis*. J Bone Miner Res, 2009. **24**(9): p. 1544-51.
139. Emkey, R., et al., *Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate (150 mg) and once-weekly oral alendronate (70 mg): Additional results from the monthly oral therapy with ibandronate for osteoporosis intervention (MOTION) study*. Clinical Therapeutics, 2009. **31**(4): p. 751-761.
140. Black, D.M., et al., *Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med, 2007. **356**(18): p. 1809-22.
141. Huang, S., et al., *Zoledronic acid increases bone mineral density and improves health-related quality of life over two years of treatment in Chinese women with postmenopausal osteoporosis*. Endokrynol Pol, 2014. **65**(2): p. 96-104.
142. Bernabei, R., et al., *Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review*. Clin Cases Miner Bone Metab, 2014. **11**(3): p. 201-7.
143. Bartl, R. and C. Bartl, *Current prevention and treatment strategies for osteoporosis*. Der Internist, 2015. **56**(12): p. 1445-1457.
144. Coleman, R.E. and E.V. McCloskey, *Bisphosphonates in oncology*. Bone, 2011. **49**(1): p. 71-6.

145. Coleman, R.E., *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(20 Pt 2): p. 6243s-6249s.
146. Fallah-Rad, N. and A.R. Morton, *Managing hypercalcaemia and hypocalcaemia in cancer patients*. Curr Opin Support Palliat Care, 2013. **7**(3): p. 265-71.
147. Coleman, R.E., *Risks and benefits of bisphosphonates*. Br J Cancer, 2008. **98**(11): p. 1736-40.
148. Saad, F., et al., *Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(11): p. 879-82.
149. Rosen, L.S., et al., *Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial*. Cancer, 2004. **100**(12): p. 2613-21.
150. Aapro, M., et al., *Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel*. Ann Oncol, 2008. **19**(3): p. 420-32.
151. Reid, I.R., et al., *Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease*. N Engl J Med, 2005. **353**(9): p. 898-908.
152. Plotkin, L.I., N. Bivi, and T. Bellido, *A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice*. Bone, 2011. **49**(1): p. 122-7.
153. Abtahi, J., et al., *Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw*. J Dent Res, 2013. **92**(3): p. 279-83.
154. Ferraria, N., et al., *[Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: case series of four patients treated with bisphosphonates]*. Acta Reumatol Port, 2014. **39**(1): p. 38-45.
155. Hadji, P., et al., *Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate—a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass*. Osteoporos Int, 2012. **23**(7): p. 2043-51.
156. Yeh, D.C., et al., *EORTC QLQ-BM22 quality of life evaluation and pain outcome in patients with bone metastases from breast cancer treated with zoledronic acid*. In Vivo, 2014. **28**(5): p. 1001-4.
157. Chao, T.C., et al., *Quality of life assessment in Taiwanese patients with bone metastases from breast cancer receiving zoledronic acid*. Anticancer Res, 2013. **33**(12): p. 5543-7.
158. Body, J.J., I. Diel, and R. Bell, *Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates*. Semin Oncol, 2004. **31**(5 Suppl 10): p. 73-8.
159. Jeffcoat, M.K., *Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2006. **21**(3): p. 349-53.
160. Mehrotra, B., *Safety profile of intravenous bisphosphonates*. Semin Oncol, 2007. **34**(6 Suppl 4): p. S24-7.
161. Cadarette, S.M., et al., *Comparative gastrointestinal safety of weekly oral bisphosphonates*. Osteoporos Int, 2009. **20**(10): p. 1735-47.
162. Biswas, P.N., L.V. Wilton, and S.A. Shakir, *Pharmacovigilance study of alendronate in England*. Osteoporos Int, 2003. **14**(6): p. 507-14.
163. Adami, S., et al., *The acute-phase response after bisphosphonate administration*. Calcif Tissue Int, 1987. **41**(6): p. 326-31.
164. Olson, K. and C. Van Poznak, *Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses*. J Oncol Pharm Pract, 2007. **13**(4): p. 223-9.
165. Vestergaard, P., et al., *Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene*. Osteoporos Int, 2011. **22**(3): p. 993-1001.
166. Marx, R.E., *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. J Oral Maxillofac Surg, 2003. **61**(9): p. 1115-7.
167. Pazianas, M., et al., *Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database*. J Bone Miner Res, 2013. **28**(3): p. 455-63.

168. Wysowski, D.K. and J.T. Chang, *Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain*. Arch Intern Med, 2005. **165**(3): p. 346-7.
169. Aghaloo, T.L., A.L. Felsenfeld, and S. Tetradis, *Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(5): p. 959-63.
170. Kyrgidis, A. and K.A. Toulis, *Denosumab-related osteonecrosis of the jaws*. Osteoporos Int, 2011. **22**(1): p. 369-70.
171. Delmas, P.D., *Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases*. J Clin Densitom, 2008. **11**(2): p. 325-38.
172. Cummings, S.R., et al., *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med, 2009. **361**(8): p. 756-65.
173. Reid, I.R. and J. Cornish, *Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw*. Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(2): p. 90-6.
174. Pazianas, M., *Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(3): p. 232-40.
175. Boyle, W.J., W.S. Simonet, and D.L. Lacey, *Osteoclast differentiation and activation*. Nature, 2003. **423**(6937): p. 337-42.
176. Charopoulos, I., S. Orme, and P.V. Giannoudis, *The role and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis: an update*. Expert Opin Drug Saf, 2011. **10**(2): p. 205-17.
177. Bridgeman, M.B. and R. Pathak, *Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review*. Clin Ther, 2011. **33**(11): p. 1547-59.
178. Anastasilakis, A.D., et al., *Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab*. Ther Clin Risk Manag, 2012. **8**: p. 295-306.
179. Baron, R., S. Ferrari, and R.G. Russell, *Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects*. Bone, 2011. **48**(4): p. 677-92.
180. Gibiansky, L., et al., *Population pharmacokinetic analysis of denosumab in patients with bone metastases from solid tumours*. Clin Pharmacokinet, 2012. **51**(4): p. 247-60.
181. Roelofs, A.J., et al., *Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo*. J Bone Miner Res, 2010. **25**(3): p. 606-16.
182. Sohn, W., et al., *The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review*. Br J Clin Pharmacol, 2014. **78**(3): p. 477-87.
183. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(35): p. 5132-9.
184. Boquete-Castro, A., et al., *Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials*. Clin Oral Implants Res, 2016. **27**(3): p. 367-75.
185. Uyanne, J., C.C. Calhoun, and A.D. Le, *Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw*. Dent Clin North Am, 2014. **58**(2): p. 369-84.
186. Morony, S., et al., *The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy*. Endocrinology, 2005. **146**(8): p. 3235-43.
187. Henry, D.H., et al., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(9): p. 1125-32.
188. Disel, U., et al., *A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit*. Oral Oncol, 2012. **48**(2): p. e2-3.
189. Estilo, C.L., et al., *Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab*. J Clin Oncol, 2008. **26**(24): p. 4037-8.
190. Greuter, S., et al., *Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw*. Ann Oncol, 2008. **19**(12): p. 2091-2.

191. Guarneri, V., et al., *Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **122**(1): p. 181-8.
192. Brunello, A., et al., *Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma*. Bone, 2009. **44**(1): p. 173-5.
193. Koch, F.P., et al., *Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib*. Oral Maxillofac Surg, 2011. **15**(1): p. 63-6.
194. Compston, J., *Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw*. Osteoporos Int, 2011. **22**(12): p. 2951-61.
195. Fleissig, Y., E. Regev, and H. Lehman, *Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012. **113**(3): p. e1-3.
196. *Bevacizumab, sunitinib: osteonecrosis of the jaw*. Prescrire Int, 2011. **20**(117): p. 155.
197. Troeltzsch, M., et al., *Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw*. J Can Dent Assoc, 2012. **78**: p. c85.
198. Salvi, G.E., R. Cosgarea, and A. Sculean, *Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases*. J Dent Res, 2017. **96**(1): p. 31-37.
199. Marrone, A., et al., *Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults*. Clin Oral Implants Res, 2013. **24**(8): p. 934-40.
200. Albrektsson T, I.F., *Consensus report: implant therapy. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*.
- . Quintessenz, 1994: p. 365-369.
201. Sgolastra, F., et al., *Smoking and the risk of peri-implantitis. A systematic review and meta-analysis*. Clin Oral Implants Res, 2015. **26**(4): p. e62-7.
202. Khammissa, R.A., et al., *Peri-implant mucositis and peri-implantitis: clinical and histopathological characteristics and treatment*. Sadj, 2012. **67**(3): p. 122, 124-6.
203. Tonetti, M.S., et al., *Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases*. Journal of clinical periodontology, 2015. **42**(S16).
204. Smeets, R., et al., *Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis--a review*. Head Face Med, 2014. **10**: p. 34.
205. Mombelli, A., N. Muller, and N. Cionca, *The epidemiology of peri-implantitis*. Clin Oral Implants Res, 2012. **23 Suppl 6**: p. 67-76.
206. Renvert, S. and M. Quirynen, *Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review*. Clin Oral Implants Res, 2015. **26 Suppl 11**: p. 15-44.
207. Sanz, M., et al., *Effect of professional mechanical plaque removal on secondary prevention of periodontitis and the complications of gingival and periodontal preventive measures: consensus report of group 4 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases*. J Clin Periodontol, 2015. **42 Suppl 16**: p. S214-20.
208. Wilson, T.G., Jr., *The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study*. J Periodontol, 2009. **80**(9): p. 1388-92.
209. Brito, C., et al., *Is keratinized mucosa indispensable to maintain peri-implant health? A systematic review of the literature*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2014. **102**(3): p. 643-50.
210. Wen, X., et al., *History of periodontitis as a risk factor for long-term survival of dental implants: a meta-analysis*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2014. **29**(6): p. 1271-80.
211. Kasat, V. and R. Ladda, *Smoking and dental implants*. J Int Soc Prev Community Dent, 2012. **2**(2): p. 38-41.
212. Vervaeke, S., et al., *A multifactorial analysis to identify predictors of implant failure and peri-implant bone loss*. Clin Implant Dent Relat Res, 2015. **17 Suppl 1**: p. e298-307.
213. Dalago, H.R., et al., *Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants*. Clin Oral Implants Res, 2016.

214. Wennstrom, J.L. and J. Derks, *Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability?* Clin Oral Implants Res, 2012. **23 Suppl 6**: p. 136-46.
215. Unursaikhan, O., et al., *Comparative evaluation of roughness of titanium surfaces treated by different hygiene instruments.* J Periodontal Implant Sci, 2012. **42**(3): p. 88-94.
216. Monje, A., et al., *Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis.* J Dent Res, 2016. **95**(4): p. 372-9.
217. Renvert, S., I. Polyzois, and N. Claffey, *Surgical therapy for the control of peri-implantitis.* Clin Oral Implants Res, 2012. **23 Suppl 6**: p. 84-94.
218. Lang, N.P., et al., *Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications.* Int J Oral Maxillofac Implants, 2004. **19 Suppl**: p. 150-4.
219. Froum, S.J. and P.S. Rosen, *A proposed classification for peri-implantitis.* Int J Periodontics Restorative Dent, 2012. **32**(5): p. 533-40.
220. Kim, T.S., et al., *Detection of bone loss with different X-ray techniques in periodontal patients.* J Periodontol, 2008. **79**(7): p. 1141-9.
221. Akesson, L., J. Hakansson, and M. Rohlin, *Comparison of panoramic and intraoral radiography and pocket probing for the measurement of the marginal bone level.* J Clin Periodontol, 1992. **19**(5): p. 326-32.
222. Armitage, G.C., *Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions.* Annals of Periodontology, 1999. **4**(1): p. 1-6.
223. Jacobsen, C., et al., *Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations.* Clin Oral Investig, 2013. **17**(1): p. 167-75.
224. Fernández Ayora, A., et al., *Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal.* Journal of Clinical Periodontology, 2015. **42**(2): p. 190-195.
225. Holzinger, D., et al., *Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.* J Oral Maxillofac Surg, 2014. **72**(10): p. 1937.e1-8.
226. Marin-Fernandez, A.B., et al., *Jaw osteonecrosis management around a dental implant inserted 2 years before starting treatment with zoledronic acid.* J Clin Exp Dent, 2015. **7**(3): p. e444-6.
227. Walter, C., et al., *Dental implants in patients treated with antiresorptive medication – a systematic literature review.* International Journal of Implant Dentistry, 2016. **2**(1): p. 9.
228. Fernandez Ayora, A., et al., *Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal.* J Clin Periodontol, 2015. **42**(2): p. 190-5.
229. Berglundh, T., N.U. Zitzmann, and M. Donati, *Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions?* Journal of Clinical Periodontology, 2011. **38**: p. 188-202.
230. Kwon, T.G., et al., *Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment.* Clin Oral Implants Res, 2014. **25**(5): p. 632-40.
231. Lazarovici, T.S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants.* J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(4): p. 790-6.
232. Ata-Ali, J., et al., *What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis.* Clin Oral Implants Res, 2016. **27**(2): p. e38-46.
233. Favia, G., et al., *Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report.* Clin Implant Dent Relat Res, 2011. **13**(1): p. 58-63.
234. Matsuo, A., et al., *Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients.* Odontology, 2015.
235. Yarom, N., et al., *Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome.* Osteoporos Int, 2007. **18**(10): p. 1363-70.
236. Manfredi, M., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2011. **40**(3): p. 277-84.

237. Lopez-Cedrun, J.L., et al., *Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013. **51**(8): p. 874-9.
238. Tam, Y., et al., *Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates--a presentation of six consecutive cases*. Clin Implant Dent Relat Res, 2014. **16**(5): p. 751-61.
239. Goss, A., et al., *The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(2): p. 337-43.
240. Mavrokokki, T., et al., *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia*. J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(3): p. 415-23.
241. Rustemeyer, J. and A. Bremerich, *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: what do we currently know? A survey of knowledge given in the recent literature*. Clin Oral Investig, 2010. **14**(1): p. 59-64.
242. Vescovi, P., et al., *Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study*. Oral Oncol, 2011. **47**(3): p. 191-4.
243. Malden, N. and V. Lopes, *An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence*. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2012. **30**(2): p. 171-182.
244. Walter, C., et al., *Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate*. Eur Urol, 2008. **54**(5): p. 1066-72.
245. Fugazzotto, P.A., et al., *Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices*. J Periodontol, 2007. **78**(9): p. 1664-9.
246. Bell, B.M. and R.E. Bell, *Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study*. J Oral Maxillofac Surg, 2008. **66**(5): p. 1022-4.
247. Grant, B.-T., et al., *Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(2): p. 223-230.
248. Kasai, T., M.A. Pogrel, and M. Hossaini, *The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates*. J Calif Dent Assoc, 2009. **37**(1): p. 39-42.
249. Koka, S., N.M. Babu, and A. Norell, *Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users*. J Prosthodont Res, 2010. **54**(3): p. 108-11.
250. Martin, D.C., et al., *Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(3): p. 508-14.
251. Shabestari, G.O., et al., *Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: a case series*. Clin Implant Dent Relat Res, 2010. **12**(3): p. 175-80.
252. Famili, P., S. Quigley, and T. Mosher, *Survival of dental implants among post-menopausal female dental school patients taking oral bisphosphonates: a retrospective study*. Compend Contin Educ Dent, 2011. **32**(6): p. E106-9.
253. Zahid, T.M., B.Y. Wang, and R.E. Cohen, *Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants*. J Oral Implantol, 2011. **37**(3): p. 335-46.
254. Memon, S., R.L. Weltman, and J.A. Katancik, *Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study*. Int J Oral Maxillofac Implants, 2012. **27**(5): p. 1216-22.
255. Yip, J.K., et al., *Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women*. J Clin Periodontol, 2012. **39**(4): p. 408-14.
256. Siebert, T., et al., *Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study*. J Oral Implantol, 2015. **41 Spec No**: p. 360-5.

257. Al-Mahalawy, H., et al., *Effects of cisplatin chemotherapy on the osseointegration of titanium implants*. Journal of Craniomaxillofacial Surgery. **44**(4): p. 337-346.
258. Vazquez, L., et al., *Accuracy of vertical height measurements on direct digital panoramic radiographs using posterior mandibular implants and metal balls as reference objects*. Dentomaxillofacial Radiology, 2013. **42**(2): p. 20110429.
259. Vazquez, L., et al., *Efficacy of panoramic radiographs in the preoperative planning of posterior mandibular implants: a prospective clinical study of 1527 consecutively treated patients*. Clin Oral Implants Res, 2008. **19**(1): p. 81-5.
260. Brägger, U., *Radiographic parameters for the evaluation of peri-implant tissues*. Periodontology 2000, 1994. **4**(1): p. 87-97.
261. Zitzmann, N.U. and T. Berglundh, *Definition and prevalence of peri-implant diseases*. Journal of Clinical Periodontology, 2008. **35**: p. 286-291.
262. Armstrong, R.A., *When to use the Bonferroni correction*. Ophthalmic and Physiological Optics, 2014. **34**(5): p. 502-508.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausgewählte Bisphosphonate mit stickstofffreien und stickstoffhaltigen Seitenketten nach Ebetino et al., BONE 2011 [96]	14
Abbildung 2: Wirkmechanismen der zwei Bisphosphonat-Gruppen nach Russel et al., BONE 2011 [123]	16
Abbildung 3: Einschlusskriterien für die Datenerhebung	25
Abbildung 4: Grund für Antiresorptivatherapie	32
Abbildung 5: Verteilung der verschriebenen antiresorptiven Medikamente	32
Abbildung 6: Unterschiedliche Verteilung bei patienten- und implantatbezogener Auswertung.....	34
Abbildung 7: Periimplantitis Häufigkeit bei entfernten und erhaltenen Implantaten ..	34

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers.....	6
Tabelle 2: Übersicht der klinischen Präsentationen der Medikamenten-assoziierten-Osteonekrose des Kiefers nach Otto et al. 2012	10
Tabelle 3:Behandlungsstrategien nach Kriterien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014.....	11
Tabelle 4: Erhobene Daten mit Skalenniveaus.....	27
Tabelle 5: Schweregrade der Parodontitis nach Kriterien der AAP [222]	28
Tabelle 6: Schweregrade der Periimplantitis nach den Kriterien von Froum et. al. [219].....	28
Tabelle 7: Grunddaten der Patienten.....	31
Tabelle 8: Grunddaten der Implantate	33
Tabelle 9: Auswertung der Implantate in Bezug zu "Radiologischen Zeichen einer Periimplantitis"	35
Tabelle 10: Auswertung der Patienten in Bezug auf "MRONJ im Bereich der Implantate".....	37
Tabelle 11: Daten der untersuchten Implantate.....	38

10. Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AAP	American Academy of Periodontology
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BP	Bisphosphonate
BRONJ	Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw
IPP	Isopentenyl-Pyrophosphat
MRONJ	Medication-related-osteonecrosis of the jaw
OK	Oberkiefer
PI	Periimplantitis
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
UK	Unterkiefer

11. Danksagung

Zuerst danke ich dem Direktor der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und Studiendekan der Zahnmedizin der LMU Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Ehrenfeld für die Möglichkeit in seinem Haus zu promovieren sowie die dafür bereitgestellte Infrastruktur.

Mein Dank gilt zudem Herrn PD Dr. Dr. Sven Otto für die Bereitstellung des Themas, die fachliche Betreuung und die freundliche Unterstützung.

Ganz besonders möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr. Dr. Matthias Tröltzsch für die fachliche Unterstützung, die ständige Erreichbarkeit und die schnellen Korrekturen danken. Seine Ratschläge und Kritiken waren sehr hilfreich.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie danken, die für mich die ganze Zeit über eine wichtige Stütze war.

Eidesstattliche Versicherung

Philip Stähler

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Risikofaktoren für das Auftreten einer MRONJ bei Patienten mit oralen Implantaten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.02.2019

Ort, Datum

Philip Stähler

Unterschrift Doktorandin/Doktorand
