

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

**Denosumab-assoziierte Kiefernekrosen:  
Klinische Präsentation und Potenzielle Risikofaktoren**

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

vorgelegt von  
Madlen Heydasch, geb. Runge

aus  
Osterburg

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph Pautke  
Prof. Dr. Jan Kühnisch

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2019

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 Einleitung und Zielsetzung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Denosumab</b> .....	<b>5</b>
1.1.1 Einsatzgebiete und Wirkungen .....	5
1.1.2 Pharmakokinetik und -dynamik .....	6
1.1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkung .....	8
<b>1.2 Denosumab-assoziierte Kiefernekrose</b> .....	<b>9</b>
1.2.1 Erstbeschreibung und Definition .....	9
1.2.2 Ätiopathogenese .....	10
1.2.3 Klinische Präsentation .....	12
1.2.4 Diagnostik.....	13
1.2.5 Potenzielle Risikofaktoren .....	14
<b>1.3 Vergleich der Pharmakokinetik von Denosumab und Bisphosphonaten</b> .....	<b>15</b>
<b>1.4 Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>17</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 Art der Studie</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 Retrospektiv erfasste Daten</b> .....	<b>19</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 Grunddaten</b> .....	<b>22</b>
3.1.1 Geschlecht .....	22
3.1.2 Altersverteilung .....	22
3.1.3 Grunderkrankungen .....	24
3.1.4 Metastasen .....	25
3.1.5 Denosumab-Präparate .....	25
3.1.6 Lokalisation der Kiefernekrose .....	27
3.1.7 Behandlungsmaßnahmen.....	28
<b>3.2 Potenzielle Risikofaktoren</b> .....	<b>28</b>
3.2.1 Chemotherapie .....	28
3.2.2 Radiatio .....	28
3.2.3 Nikotinabusus.....	29
3.2.4 Nebenerkrankungen .....	29
3.2.4.1 Diabetes mellitus.....	29
3.2.4.2 Osteoporose .....	29
3.2.5 Komedikation.....	29
3.2.6 Zusammenhang mit einem zahnärztlichen Eingriff.....	30
<b>3.3 Klinische Präsentation der Denosumab-assoziierten Kiefernekrose</b> .....	<b>32</b>
3.3.1 Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Schwellungen, Entzündungszeichen, Fistelbildung .....	32
3.3.2 Freiliegender Knochen.....	33
3.3.3 Sensibilitätsstörungen .....	33
3.3.4 Kieferhöhlenbeteiligung.....	33
3.3.5 Pathologische Frakturen des Unterkiefers .....	33
3.3.6 Schweregrade .....	34

<b>4 Diskussion</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1 Grunddaten</b> .....	<b>35</b>
<b>4.2 Potenzielle Risikofaktoren</b> .....	<b>39</b>
4.2.1 Chemotherapeutika.....	39
4.2.2 Radiatio .....	40
4.2.3 Nebenerkrankungen.....	40
4.2.4 Komedikation.....	41
4.2.5 Nikotinabusus.....	42
4.2.6 Prophylaxemaßnahmen und zahnärztliche Eingriffe .....	42
<b>4.3 Klinische Präsentation und Therapieansätze</b> .....	<b>45</b>
<b>4.4 Limitationen der Studie</b> .....	<b>47</b>
4.4.1 Limitationen im Studiendesign .....	47
4.4.2 Limitationen im Patientenkollektiv.....	47
<b>4.5 Schlussfolgerung</b> .....	<b>48</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>50</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>51</b>
<b>7 Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>67</b>
<b>8 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>68</b>
<b>9 Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>68</b>
<b>10 Danksagung</b> .....	<b>69</b>
<b>11 Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>70</b>

# 1 Einleitung und Zielsetzung

## 1.1 Denosumab

### 1.1.1 Einsatzgebiete und Wirkungen

Osteoporose, Mamma- und Prostatakarzinome stellen Krankheitsbilder mit hohen Inzidenz- und Prävalenzraten dar (Fizazi et al., 2011; Yee et al., 2012; Wang et al., 2014). Die Behandlung der Osteoporose und die adjuvante Behandlung von Mamma- und Prostatakarzinomen beinhaltet regelmäßig die Antiresorptiva-Therapie, zum Beispiel mit Bisphosphonaten. Diese finden in der Behandlung von benignen und malignen Knochenerkrankungen ihre Anwendung (Rachner et al., 2013; AAOMS, 2014). Auf Grund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen (BRONJ), wurde nach therapeutischen Alternativen gesucht, welche den gleichen Effekt, aber weniger Nebenwirkungen aufweisen. In den letzten Jahren hat sich ein neues Medikament, Denosumab, klinisch etabliert und wurde zur Behandlung von Osteoporose und Knochenmetastasen solider Tumore zugelassen (Malan et al., 2012; Yee et al., 2012; Rachner et al., 2013). Denosumab gehört zu der Wirkstoffgruppe der humanen monoklonalen Antikörper, welche analoge Effekte, wie die von Osteoprotegerin im Knochenstoffwechsel induzieren und so die Osteoklastenaktivität hemmen (Cummings et al., 2009; O'Halloran et al., 2014). Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency erklärte im Dezember 2009 ihre Zustimmung zu der klinischen Anwendung (European Medicines Agency, 2009). Daraufhin folgte im Juni 2010 die Zulassung für Prolia® (Amgen, Thousand Oaks, California, USA) zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie Osteoporose bei Männern im Zusammenhang mit Hormontherapien bei Prostatakarzinomen und Erwachsenen mit erhöhter Frakturgefahr auf Grund einer Langzeittherapie mit Kortikosteroiden durch die Food and Drug Administration (Amgen, 2009; Amgen, 2010a; Rieth et al., 2013; European Medicines Agency, 2018b). Unter dem Handelsnamen XGEVA® (Amgen, Thousand Oaks, California, USA), zugelassen seit November 2010 (Amgen, 2010b), findet Denosumab

seinen speziellen Einsatz zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen auf Grund solider Tumore. Dazu zählen pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression und Komplikationen, die eine Radiatio oder Operation notwendig machen (Lange et al., 2012; European Medicines Agency, 2018a). Im Januar 2018 wurde XGEVA® zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen für Patienten mit Multiplen Myelomen frei gegeben (Amgen, 2018).

Denosumab wird subkutan injiziert (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2010; Lange et al., 2012), XGEVA® in einer Dosis von 120 mg alle vier Wochen (Lange et al., 2012) zur Behandlung von ossären Metastasen solider Tumore und Prolia® mit 60 mg alle sechs Monate im Rahmen der Osteoporose-Behandlung (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2010). In zahlreichen Studien konnte eine signifikante Zunahme der Knochendichte und ein vermindertes Risiko vertebraler oder non-vertebraler Frakturen von Patienten mit Osteoporose, Plasmozytomen, Mamma- und Prostatakarzinomen belegt werden (Cummings et al., 2009; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2010; Yee et al., 2012; Anastasilakis et al., 2013).

Denosumab hat sich in der Gruppe antiresorptiver osteotroper Medikamente etabliert und wird in Zukunft eine größere Rolle in der Behandlung von Patienten einnehmen, die sich in einem initialen Tumorstadium befinden, um einem Knochenverlust entgegenzuwirken (Yee et al., 2012). Schmerzlinderung und die Prävention von Knochendestruktionen und skelettbezogenen Komplikationen sind essentielle Faktoren, welche die physische, psychische und funktionelle Gesundheit positiv beeinflussen und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen (Wang et al., 2014).

### **1.1.2 Pharmakokinetik und –dynamik**

Das Remodelling der Knochenmatrix basiert auf einem regulierten Zusammenspiel von Osteoklasten und Osteoblasten (Bridgeman et al., 2011). Das von den Osteoblasten und aktivierten T-Lymphozyten exprimierte Transmembranprotein, RANKL (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) spielt dabei eine essentielle Rolle. Dieses bindet an den spezifischen Rezeptor RANK (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B), einem Tumornekrosefaktorrezeptor verwandten Protein,

welches auf der Zelloberfläche von Osteoklasten und Präosteoklasten, dendritischen Zellen, Zellen der glatten Muskulatur und endothelialen Zellen exprimiert wird und aktiviert somit die Signalkaskade, die zur reversiblen Aktivierung des Knochenabbaus durch Osteoklasten führt (Bartl et al., 2007; Cummings et al., 2009; Yee et al., 2012). Dieser Signalweg ist wichtig für die Formation, Funktion und das Überleben der Osteoklasten (Yee et al., 2012). Um ein physiologisches Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau aufrechtzuerhalten, sezernieren Osteoblasten ein weiteres Protein namens Osteoprotegerin (OPG) (O'Halloran et al., 2014). Das Osteoprotegerin inhibiert die Formation und Aktivierung der Osteoklasten und die Interaktion mit dem Knochen. Es erhöht ebenfalls die Apoptoserate der selbigen und besitzt somit einen antiresorptiven Effekt (O'Halloran et al., 2014). OPG bindet an RANKL, verhindert somit die Bindung an RANK und steuert so Intensität und Dauer der RANKL-induzierten Osteoklastenfunktion (Bartl et al., 2007). Unter physiologischen Bedingungen sorgen RANKL und OPG für ein Gleichgewicht zwischen Knochenapposition und Knochenresorption (O'Halloran et al., 2014). Denosumab verhindert durch die Bindung an RANKL die Protein-Protein-Interaktion zwischen RANKL und RANK, erzielt damit einen OPG-ähnlichen Effekt, und erhöht die Sklerostinkonzentrationen, wodurch die Osteoklastenaktivität zusätzlich gehemmt wird (Anastasilakis et al., 2013; O'Halloran et al., 2014). RANK, RANKL und OPG gehören zur Superfamilie der Tumornekrosefaktoren (O'Halloran et al., 2014).

Des Weiteren ist RANKL ein kostimulatorisches Zytokin für die T-Zell Aktivierung und Lymphozytendifferenzierung und stellt somit eine Verbindung zwischen Immunsystem und Knochengewebe dar (Wong et al., 1997; Kong et al., 1999; Bartl et al., 2007). Bei einem untersuchten Patientenkollektiv, das an Osteoporose oder einem Mammakarzinom erkrankt war und mit Denosumab behandelt wurde, konnte eine signifikant erhöhte Infektionsrate festgestellt werden (Anastasilakis et al., 2009).

Denosumab akkumuliert nicht im Knochen, sondern zirkuliert im Blut und Extrazellularraum (Bartl et al., 2007; Yee et al., 2012). Es wird über das retikuloendotheliale System abgebaut und ist somit nicht von der renalen Clearance abhängig (Yee et al., 2012). Die Halbwertszeit beträgt zirka 26 Tage (Yee et al., 2012). Die Unterdrückung der Osteoklastenfunktion beginnt innerhalb von sechs Stunden nach subkutaner Injektion und kehrt nach etwa sechs Monaten nach Beendigung der Behandlung wieder zu seiner normalen Funktion zurück (AAOMS 2014;

O'Halloran et al., 2014). Der physiologische Knochenumbau normalisiert sich kurz danach ebenfalls (AAOMS 2014; O'Halloran et al., 2014). In einer Vergleichsstudie wurden die unterschiedlichen Dosierungsmöglichkeiten miteinander verglichen, mit dem Ergebnis, dass 30 mg die effektivste Dosis für eine Behandlung alle drei Monate und 60 mg für alle sechs Monate darstellt (Bridgeman et al., 2011). Denosumab ist in einer vorgefertigten Spritze erhältlich und sollte in den Oberarm, den Oberschenkel oder den Abdominalbereich appliziert werden (Bridgeman et al., 2011; Lange et al., 2012).

### **1.1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkung**

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Einnahme von XGEVA® sind Diarrhö und Dyspnoe ( $\geq 1/10$ ), Hypokalzämie, Hyperhidrose, Hypophosphatämie, und Kiefernekrosen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), sowie gelegentlich auch bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes (Zellulitis) und eine Arzneimittelüberempfindlichkeit ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011; European Medicines Agency, 2018a). Bei der Verabreichung von Prolia® werden häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Ischias-Syndrom, Obstipation, Hautausschlag, Katarakte, Gliederschmerzen, gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes, Divertikulitis, Ekzeme und Infektionen der Ohren beschrieben. Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) kann es auch zu Hypokalzämien kommen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2010; European Medicines Agency, 2018b). Des Weiteren wurde über seltene Fälle atypischer Femurfrakturen berichtet (Rieth et al., 2013). In einigen Studien wurde die Rate der Hautinfektionen überprüft und sie erwies sich als sehr gering (Papapoulos et al., 2012). Weiterhin gab es keine Hinweise darauf, dass sich Antidenosumab-Antikörper gebildet haben (Orwoll et al., 2012). Die Verabreichung von Denosumab für Patienten mit unbehandelten Hypokalzämien wird nicht empfohlen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2010; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011; Lange et al., 2012; European Medicines Agency, 2018a; European Medicines Agency, 2018b), aber auch Patienten mit einer Niereninsuffizienz, Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min, mit Schilddrüsenunterfunktion, Malabsorption, Dialysetherapie sowie Schilddrüsen- und



Nebenschilddrüsenoperierte haben ein erhöhtes Risiko einer Hypokalzämie (Bridgeman et al., 2011). Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva therapiert werden oder an einer Immunschwäche leiden, sollten Vor- und Nachteile einer Denosumab-Medikation kritisch abgewogen werden (Bridgeman et al., 2011). Die Denosumab-assoziierte Kiefernekrose (DRONJ) ist eine zwar seltene, aber ernstzunehmende Nebenwirkung. Daher wird empfohlen, vor Therapiebeginn mit Hilfe einer prätherapeutischen Sanierung alle notwendigen konservierenden, prothetischen und chirurgischen Behandlungen abgeschlossen zu haben (Dimopoulos et al., 2009; Ripamonti et al., 2009; Bridgeman et al., 2011; Matsumoto et al., 2017). Bislang konnte noch nicht nachgewiesen werden, ob Denosumab einen Effekt auf den Wirkmechanismus anderer Medikamente hat (Bridgeman et al., 2011). Dennoch sollte bei einer Komedikation mit Kortikosteroiden, Chemotherapeutika und Immunmodulatoren eine erhöhte Infektionsgefahr bedacht werden (Bridgeman et al., 2011). Zusammenfassend kann man sagen, dass Denosumab ein allgemein gut toleriertes Antiresorptivum mit einer geringen Inzidenz an Nebenwirkungen ist (Yee et al., 2012).

## **1.2 Denosumab-assoziierte Kiefernekrose**

### **1.2.1 Erstbeschreibung und Definition**

Zum ersten Mal wurde 2010 von einem Fall berichtet, bei dem eine Kiefernekrose auf die vorherige Behandlung des Patienten mit Denosumab zurückzuführen war. Die Autoren berichteten über eine 65-jährige Patientin, die auf Grund einer Lendenwirbelfraktur (2007) mit Denosumab therapiert wurde (Aghaloo et al., 2010). Die Frau stellte sich nach einer endodontischen Behandlung des 2. Prämolaren und der beiden Molaren des 4. Quadranten (2008), ein Jahr nach der ersten Denosumab-Applikation, mit freiliegendem Knochen im posterioren Bereich der rechten Mandibula vor. Die Patientin wurde nicht im Kopf- und Halsbereich bestrahlt und die Kiefernekrose war nicht mit einer Bisphosphonat-Therapie assoziiert (Aghaloo et al., 2010).

In den letzten Jahren stellte sich heraus, dass Patienten, die mit Denosumab oder anderen Antiresorptiva behandelt werden, eine erhöhte Gefahr haben, an einer Kiefernekrose zu erkranken (Aghaloo et al., 2014). In der Literatur liegt die Inzidenz der DRONJ zwischen 0-4,7 % (Lipton et al., 2007; Fizazi et al., 2009; Lipton et al., 2012). Die DRONJ und BRONJ stellen Untergruppen der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose (MRONJ) dar. Es gibt noch weitere Medikamente, wie zum Beispiel den monoklonalen Antikörper Bevacizumab und den Rezeptor-Tyrosinkinase- Inhibitor Sunitinib, die ähnliche Nebenwirkungen hervorrufen können (Troeltzsch et al., 2012). Diese werden ebenfalls alle unter dem Begriff MRONJ zusammengefasst. Eine MRONJ kann laut der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) diagnostiziert werden, wenn Folgendes zutrifft:

- andauernde oder stattgehabte Therapie mit Antiresorptiva oder antiangiogenetischen Wirkstoffen
- freiliegender Knochen oder Knochen, der durch eine interne oder externe Fistel im maxillo- fazialen Bereich sondiert werden kann, ohne Abheilung der Läsion über einen Zeitraum von acht oder mehr Wochen
- keine lokale Bestrahlungsanamnese im oralen Bereich oder offensichtliche metastatische Infiltration der Kiefer (AAOMS, 2014)

### **1.2.2 Ätiopathogenese**

Kiefernekrosen sind eine unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab sowie antiangiogenetischen Wirkstoffen (AAOMS, 2014; Campisi et al., 2014). Laut der Studie von Campisi et al. 2014, sind circa 0 - 27,5 % der mit Antiresorptiva behandelten Patienten gefährdet, eine Kiefernekrose zu entwickeln (Campisi et al., 2014), obwohl, auf Grund des heutigen Wissens, durch vorherige Sanierung potenzieller oraler Entzündungsherde das Risiko einer Kiefernekrose minimiert werden kann (Campisi et al., 2014). Obgleich die bekannten Nebenwirkungen der Antiresorptiva-Behandlung bisher als eher mild eingeschätzt wurden, hat sich die Kiefernekrose als klinisch relevantes Krankheitsbild erwiesen, welches die Lebensqualität der betroffenen Patienten beeinträchtigen kann (Campisi et al., 2014). Die Suppression des durch Osteoklasten

vermittelten Knochenremodelling, Knochensklerosen und -ischämien gelten als Hauptursache für die Manifestation der Kiefernekrose (Campisi et al., 2014). Im Falle einer Infektion oder während des Heilungsprozesses einer knöchernen Wunde werden besonders Osteoklasten und ihre resorptive Kapazität, Monozyten, Angiogenese, Neovaskularisierung, Mukosaintegrität und eine suffiziente Immunabwehr benötigt, um eine erneute Bakterieninvasion zu vermeiden (Otto et al., 2010a; Otto et al., 2010b). Angesichts der Pharmakodynamik von Denosumab wird jedoch die resorptive Wirkung der Osteoklasten supprimiert und der Prozess entkoppelt. Entzündungen und bakterielle Infekte scheinen wesentliche Faktoren im Entstehungsprozess der Kiefernekrose zu sein (Otto et al., 2010a; Otto et al., 2010b; AAOMS, 2014). Es wurde festgestellt, dass vor allem Actinomyceten Spezies sowie die orale Flora in einem Biofilm auf dem freiliegenden Knochen nachweisbar sind (AAOMS, 2014). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass eventuell eine komplexere Behandlung mit antibiotischer Abschirmung notwendig ist (AAOMS, 2014).

In Studien zur BRONJ wurde ein möglicher Effekt des pH-Wertes auf die Entstehung der Krankheit bereits beschrieben (Otto et al., 2010a; Otto et al., 2010b). Hinsichtlich des Einflusses auf die Aktivität der RANKL-Inhibitoren besteht noch Forschungsbedarf. Der erniedrigte pH-Wert in entzündlichem Gewebe stimuliert die Freisetzung von Knochenmineralien (Hydroxylapatit) aus dem Knochen und die osteolytische Funktion der Osteoklasten, als physiologische Antwort auf eine lokale Infektion (Otto et al., 2010a; Otto et al., 2010b). Bei Patienten mit Denosumab- und/oder Bisphosphonatmedikation wird jedoch die Entwicklung und Aktivität der Osteoklasten inhibiert. Diese Beobachtung könnte auf ein Zusammenwirken zwischen Denosumab und den im sauren Milieu aus den Resorptionslakunen gelösten Bisphosphonaten und dem sauren pH-Wert hinweisen (Otto et al., 2010a; Otto et al., 2010b). Auf Grund dessen muss man in Betracht ziehen, dass diese Inhibition der Osteoklastenaktivität bei Bisphosphonat- und Denosumab-Therapie eine signifikante Rolle im Pathomechanismus der MRONJ spielt (Otto et al., 2010a; Otto et al., 2010b). Die Erniedrigung des pH-Wertes im Gewebe, evoziert durch Infektionen und den Wundheilungsprozess nach chirurgischen Eingriffen, tritt am häufigsten im Kieferknochen auf, angesichts der hohen Inzidenz von marginalen beziehungsweise apikalen Infektionen (Otto et al., 2010a; Otto et al., 2010b).

### 1.2.3 Klinische Präsentation

Das Stadium 1 wird definiert durch exponierten und nekrotischen Knochen, beziehungsweise Fisteln, über die der Knochen sondiert werden kann und asymptomatische Patienten ohne Anzeichen einer Infektion (AAOMS, 2014). Im Stadium 2 können zusätzlich Anzeichen einer Infektion mit Schmerzen, Erythemen im Bereich der Nekrose und Pus auftreten (AAOMS, 2014). Im fortgeschrittenen Stadium 3 können Infektionen mit Schmerzen, extraorale Fisteln, Mund-Antrum-Verbindungen und exponierter und nekrotischer Knochen über die Region des Alveolarfortsatzes hinausreichend, zum Beispiel die Kieferhöhle, das Jochbein und die Unterkieferbasis betreffend, beschrieben werden, die eine pathologische Fraktur initiieren können (AAOMS, 2014). Exponierter Knochen kommt mit einer Prävalenz von bis zu 93,9 % der Fälle vor (Otto et al., 2012). Die Ausdehnung der exponierten Knochenareale variiert von kleinen Knochenkanten, über persistierende Alveolen bis hin zu kompletten Anteilen des Kieferknochens (Otto et al., 2015a). Das Ausmaß des exponierten Knochens korreliert dabei nicht notwendigerweise mit dem Ausmaß der darunter befindlichen Nekrose, noch mit dem Schweregrad der Krankheit (Otto et al., 2015a). In schwerwiegenden Fällen können sich lokale Infektionen zu Abszessen in den tiefen Kopf- und Halsloggen mit potenziell lebensbedrohlichem Charakter entwickeln (Mehanna et al., 2010; Soda et al., 2013). Des Weiteren können die Patienten an Halitosis, auf Grund der bakteriellen Entzündung (Saldanha et al., 2012), einer eingeschränkten Kaufunktion, Zahnverlust, Verlust der Gesichtskonturen, Deviation der Mandibula, Prothesendruckstellen, insuffizienter Wundheilung und an einer Medikamenten- induzierten Mukositis leiden (Grötz et al., 2012). Im Stadium 0 der DRONJ können Zahnschmerzen ohne kausale odontogene Ursache, dumpfe Knochenschmerzen im Kiefer, die bis in die temporomandibuläre Region ausstrahlen können, eine Schwellung der Gingiva, Schmerzen der Nasennebenhöhlen oder veränderte neurosensorische Funktionen vorkommen (AAOMS, 2014). Klinisch können in diesem Stadium der Kiefernekrose Zahnlockerungen und periapikale oder periodontale Fisteln festgestellt werden, die nicht mit einer chronischen Parodontalerkrankung oder einer kariesbedingten pulpalen Nekrose assoziiert werden (AAOMS, 2014).

#### 1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik basiert auf der Anamnese, der klinischen Untersuchung und der Beurteilung der bildgebenden Verfahren. Mit Hilfe der Orthopantomographie (OPT), dentalen Volumentomographie (DVT) und der Computertomographie (CT) können radiologische Auffälligkeiten im Sinne einer Sklerosierung, einer persistierenden Alveole, Osteolysen oder Sequesterbildungen, Kortikaliserosionen, Periostanlagerungen und Verdickungen der Unterkieferkortikalis, beziehungsweise der Kieferhöhlenschleimhaut detektiert werden (Bagan et al., 2015; Probst et al., 2015, Torres et al., 2015). CT, DVT und Magnetresonanztomographie liefern dreidimensionale Informationen über die Ausdehnung der Osteonekrose, ermöglichen ein Monitoring des Krankheitsverlaufs und das Erkennen früher Läsionen sowie die Abgrenzung von neoplastischen Läsionen, wie Metastasen (Probst et al., 2015). Im klinischen Alltag beruht die Diagnose DRONJ hauptsächlich auf der Anamnese und der klinischen Untersuchung. Zur Therapieplanung insbesondere Operationsplanung wird eine dreidimensionale Bildgebung empfohlen (Bisdas et al., 2008). Bildgebende Verfahren, insbesondere das OPT als Basisdiagnostikum in der Bildgebung, dienen dazu, die Ausdehnung der Kiefernekrose beurteilen und eventuelle Nebenbefunde, wie pathologische Frakturen detektieren zu können. Auch bei der Differenzierung von Metastasen, in Kombination mit einer histologischen Untersuchung des entnommenen Gewebes, und dem Erkennen früher DRONJ Stadien, sind die bildgebenden Verfahren obligat (Hutchinson et al., 2010; Rocha et al., 2012).

### 1.2.5 Potenzielle Risikofaktoren

Zu den systemischen Risikofaktoren, die eine MRONJ begünstigen können, zählen Art und Dauer der Einnahme der antiresorptiven Medikamente, das Präparat und seine spezifischen Nebenwirkungen, die zugrunde liegende Erkrankung, eine eventuell begleitende Chemotherapie, eine Komedikation mit Kortikosteroiden und Nikotinabusus (Campisi et al., 2014; O'Halloran et al., 2014). Weiterhin werden bei Patienten, die wegen einer Osteoporose mit Antiresorptiva behandelt werden, unter anderem die Rheumatoide Arthritis und Diabetes mellitus als potenzielle Risikofaktoren vermutet (O'Halloran et al., 2014). Bei den Patienten, die an einer malignen Tumorerkrankung leiden, werden niedrige Hämoglobinwerte, geringes Serumkalzium, sekundärer Hyperparathyroidismus, Dialysepflichtigkeit und Diabetes mellitus als potenzielle Risikofaktoren diskutiert (O'Halloran et al., 2014). Zu den lokalen Risikofaktoren zählen eine schlechte Mundhygiene, bereits existierende und rezidivierende orale Infektionen, parodontale Erkrankungen und dentoalveolär-chirurgische Eingriffe (AAOMS, 2014; O'Halloran et al., 2014). Dazu gehören unter anderem Zahnextraktionen, endodontisch- und parodontal-chirurgische Eingriffe sowie dentale Implantationen (AAOMS, 2014; Campisi et al., 2014). Laut dem „Special Committee on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws“ haben die genannten Eingriffe ein vergleichbares Risikopotential (AAOMS, 2014). Wenn anamnestisch möglich, sollte die Antiresorptiva-Therapie bei notwendigen Extraktionen so lange hinausgezögert werden, bis die Extraktionswunde eine vollständige bindegewebige Konsolidierung aufweist (AAOMS, 2014). Eine weitere Hypothese suggeriert den Einfluss genetischer Faktoren. In dem Position Paper der AAOMS-update 2014 werden „single nucleotid Polymorphismen“ (SNPs), die mit der Entstehung von MRONJ in Verbindung stehen sollen, beschrieben. Diese SNPs seien auf Genregionen lokalisiert, welche Sequenzen für Proteine kodieren, die unter anderem für Knochen turnover, Kollagenformation oder metabolische Knochenkrankheiten verantwortlich sind (Katz et al., 2011; Nicoletti et al., 2012; AAOMS, 2014).

### **1.3 Vergleich der Pharmakokinetik von Denosumab und Bisphosphonaten**

Zur Behandlung von Knochenerkrankungen, wie beispielsweise Osteoporose, aber auch Skelettmetastasen werden derzeit Therapieansätze erforscht, bei denen in die Prozesse des Knochenauf- und Knochenabbaus eingegriffen wird (Malan et al., 2012). Im Rahmen dessen sind Bisphosphonate eine aktuell weit verbreitete Klasse osteotroper Pharmaka (Bartl et al., 2006) und stellen eine vielversprechende Behandlungsmöglichkeit dar. Bisphosphonate sind synthetische Pyrophosphatanaloga, deren pharmakologischer Effekt in der Hemmung der Osteoklastenaktivität liegt (Bartl et al., 2007). Die erste Generation der Bisphosphonate, Alkylbasisbisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution (Clodronat, Etidronat), werden zu toxischen ATP-Analoga umgewandelt, die eine Apoptose der Osteoklasten induzieren (Badros et al., 2006; Bartl et al., 2006). Stickstoffhaltige Aminobisphosphonate, wie Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat, Risedronat und Alendronat hemmen die Farnesyldisphosphatsynthase des Mevalonsäurestoffwechsel und inhibieren so die Isoprenylierung GTP-bindender Moleküle (Badros et al., 2006; Bartl et al., 2006). Dadurch wird die Organisation des Zytoskelettes und die Zellmotilität beeinflusst, mit daraus resultierender Osteoklastenapoptose (Badros et al., 2006). Bisphosphonate binden kovalent an das Hydroxylapatit des Knochens. Sie lösen diese Bindung jedoch im sauren Milieu, produziert von den Osteoklasten im Rahmen des Knochenremodellings, und interagieren mit diesen (Bartl et al., 2007). Ein wesentlicher Unterschied zwischen den antiresorptiven Medikamenten besteht darin, dass Denosumab im extrazellulären Raum wirkt und Bisphosphonate dafür internalisiert werden müssen (Bartl et al., 2007). Die Plasmahalbwertszeit der Bisphosphonate hängt von der Stärke der Albuminbindung im Blut ab und variiert zum Beispiel zwischen ein bis zwei Stunden für Zoledronat und 10 bis 16 Stunden für Ibandronat (Bartl et al., 2007). Die Halbwertszeit im Knochengewebe ist wesentlich länger und kann bis zu zehn Jahre betragen (Bartl et al., 2007). Die Halbwertszeit für Denosumab beträgt 26 Tage (Yee et al., 2012). Dies könnte die bessere Wund- und Knochenheilung nach chirurgischen Eingriffen erklären (Campisi et al., 2014). Die Exkretion von Denosumab ist unabhängig von der renalen Clearance und findet über das retikuloendotheliale System statt. Daher ist Denosumab eine Therapiealternative für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und

Niereninsuffizienz (Stopeck et al., 2010). Denosumab wird alle sechs Monate in einer Dosis von 60 mg zur Osteoporose-Behandlung und alle vier Wochen 120 mg zur Behandlung ossärer Metastasen solider Tumore subkutan injiziert (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2010; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011; Lange et al., 2012). Bisphosphonate wiederum können entweder peroral einmal in der Woche oder intravenös einmal im Monat oder einmal im Jahr, je nach Wirkstoff und Dosierung, verabreicht werden (Die Rote Liste® Service GmbH, 2018). In Vergleichsstudien wurde bei der Therapie mit Denosumab bei Mamma- und Prostatakarzinom-Patienten ein besseres Behandlungsergebnis in Bezug auf die Suppression der Marker für den Knochenumsatz erzielt, als bei Zoledronat und ein vergleichbares, in Bezug auf die Prävention von skelettbezogenen Komplikationen, bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom und Multiplen Myelomen (Stopeck et al., 2010; Fizazi et al., 2011; Henry et al., 2011). Denosumab erreichte bessere klinische Ergebnisse, vor allem hinsichtlich des gesundheitlich bezogenen Erhaltes der Lebensqualität als Bisphosphonate (Wang et al., 2014). Besonders die einfache Applikation, die gute Verträglichkeit, eine geringere Inzidenz an akute Phase Symptomen und die Umgehung der renalen Ausscheidung standen dabei im Vordergrund (Stopeck et al., 2010; Fizazi et al., 2011).



## 1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Seit der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes BRONJ von Marx aus dem Jahre 2003 (Marx, 2003) besteht ein hohes wissenschaftliches Interesse an den unerwünschten Nebenwirkungen antiresorptiver Medikamente. Da sich in den letzten Jahren Denosumab in der Behandlung von Osteoporose und Knochenmetastasen solider Tumore klinisch etabliert hat, ist DRONJ als neue pathologische Entität in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. Deshalb waren die Ziele der vorliegenden Arbeit:

Die klinische Präsentation der DRONJ und die damit verbundene genaue Lokalisation der Kiefernekrose mithilfe einer retrospektiven Studie zu untersuchen, um einen initialen Eindruck über die unerwünschten Nebenwirkungen des antiresorptiven Effektes zu bekommen.

Einen möglichen Zusammenhang mit einer der DRONJ vorausgegangenen zahnärztlichen Behandlung zu erfassen, um erste Schlussfolgerungen über die Notwendigkeit einer prätherapeutischen Mundhöhlensanierung als Prophylaxemaßnahme zu ziehen.

Das Intervall zwischen der erstmaligen Gabe von Denosumab und der Erstdiagnose DRONJ zu ermitteln, um ein besseres Verständnis über die Pharmakodynamik von Denosumab und seinen unerwünschten Nebenwirkungen zu erlangen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Art der Studie**

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

### **2.2 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Es wurden 17 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München erfasst, die sich von 2012 bis 2015 in stationärer oder ambulanter Behandlung einer DRONJ befanden. Die Diagnosestellung und Stadieneinteilung einer DRONJ beruht auf der Definition des Krankheitsbildes durch die Stellungnahme der AAOMS aus dem Jahre 2014 (Ruggiero et al., 2009; AAOMS, 2014). Dies wird in der Tabelle 1 dargestellt. Die Einteilung der Schweregrade einer DRONJ in die Stadien 0 bis 3 wurde mit Hilfe von Daten aus den Patientenakten vorgenommen.

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, um in die Studie einbezogen zu werden:

- stattgehabte und/oder andauernde Therapie mit Denosumab
- freiliegender Knochen im Bereich des Ober- oder Unterkiefers
- keine Abheilung der Läsion über einen Zeitraum von acht oder mehr Wochen
- keine lokale Bestrahlungsanamnese im oralen Bereich
- keine offensichtliche Metastasierung im oralen Bereich

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der MRONJ nach Empfehlung der AAOMS aus dem Jahr 2014 (AAOMS, 2014).

<b>Stadium 0</b>	keine klinische Manifestation nekrotischer Knochenanteile; unspezifische klinische Symptome; radiologische Auffälligkeiten
<b>Stadium 1</b>	Exponierter und nekrotischer Knochen; oder Fisteln, über die der Knochen sondiert werden kann; asymptomatische Patienten, ohne Anzeichen einer Infektion
<b>Stadium 2</b>	Exponierter und nekrotischer Knochen; oder Fisteln, über die der Knochen sondiert werden kann; Anzeichen einer Infektion mit Schmerzen und Erythemen im Bereich des exponierten Knochens, mit oder ohne Pus
<b>Stadium 3</b>	Exponierter und nekrotischer Knochen; oder Fisteln, über die der Knochen sondiert werden kann; Schmerzen; Anzeichen einer Infektion sowie eine oder mehrere der folgenden Symptome: exponierter und nekrotischer Knochen über die Region des Alveolarfortsatzes hinausreichend, (z.B. Kieferhöhle, Jochbein und Unterkieferbasis), pathologische Frakturen, extraorale Fisteln, Mund-Antrum-Verbindungen

### 2.3 Retrospektiv erfasste Daten

Jedem Patienten wurde eine Identifikationsnummer (1-17) zugewiesen, um anschließend eine anonymisierte Auswertung der gewonnenen Daten zu gewährleisten. Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm „Excel 2010“ von Microsoft erfasst. Durch die Ethikkommission lag unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki eine Genehmigung vor. In der Tabelle 2 sind die Parameter der Studie, die mit Hilfe der Patientenakten, Arztbriefe und Operationsberichte ermittelt wurden, zusammengefasst.

Tabelle 2: Übersicht der erfassten Patientendaten.

<b>Grunddaten</b>	<b>Potenzielle Risikofaktoren</b>	<b>Klinische Präsentation</b>
Geschlecht	Chemotherapie	Schmerzen
Altersverteilung	Radiatio	freiliegender Knochen
Grunderkrankung	Nikotinabusus	Wundheilungsstörungen
Metastasen	Diabetes mellitus	Schwellung
Denosumab-Präparat	Osteoporose	Entzündungszeichen
Erstdiagnose DRONJ	Therapie mit Kortikosteroiden	Fistelbildung
Lokalisation der Kiefernekrose	Therapie mit Eibenpräparaten	Sensibilitätsstörungen
Behandlungsmaßnahmen	Zusammenhang mit einem zahnärztlichen Eingriff	Kieferhöhlenbeteiligung
		Pathologische Fraktur
		Einteilung der Schweregrade

Erfasste Parameter: (siehe Tabelle 2)

Als erstes wurden die Grunddaten, wie das Alter und Geschlecht der Patienten und die Grunderkrankung, die zur Therapie mit Denosumab führte sowie vorhandene Metastasen („Knochen“, „andere Lokalisation“), erhoben. Ein Schwerpunkt lag auf zeitlichen Intervallen. So wurde die erste Gabe von Denosumab, die Erstdiagnose der DRONJ und ein eventueller Zusammenhang der Kiefernekrose mit einem zahnärztlichen Eingriff untersucht. Zur Denosumab-Therapie wurden die Art der Applikation und eine potenzielle Unterbrechung der Behandlung auf Grund der Kiefernekrose dokumentiert. Zur Eruiierung möglicher Risikofaktoren wurden Angaben zu dem Rauchverhalten („hat nie geraucht“, „sistiert“, „raucht noch“), gegebenenfalls Chemotherapie, Radiatio („Kopf und Hals“, „sonstige Körperregion“), einer Komedikation mit Kortikosteroiden oder Eibenpräparaten und

zu vorhandenen Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus und Osteoporose untersucht. Des Weiteren wurden klinische Symptome untersucht, die bei einer DRONJ vorliegen können. Hierfür wurden die Unterlagen auf eventuell aufgetretene Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Schwellung, Entzündungszeichen, pathologische Frakturen, freiliegenden Knochen, Fistelbildungen, Sensibilitätsstörungen und eine Kieferhöhlenbeteiligung durchsucht. Bei der Kieferhöhlenbeteiligung wurde zwischen Mund-Antrum-Verbindungen und sinusitischen Beschwerden unterschieden. Die Einteilung in Schweregrade entsprechend der Angaben der AAOMS erfolgte nach der Auswertung der klinischen Präsentation und aller Unterlagen. Ein weiterer wichtiger Parameter dieser Studie liegt in der genauen Lokalisation der Osteonekrose im Ober- und/oder Unterkiefer. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob die Patienten konservativ oder chirurgisch behandelt wurden.

#### Statistische Datenanalyse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie basieren auf einer monozentrischen Analyse der Patienten, die sich in den Jahren von 2012 bis 2015 in stationärer oder ambulanter Behandlung der Mund,-Kiefer-und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München befanden. Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe der Software GraphPad PRISM® 7.

In der deskriptiven Analyse wurden für die erfassten Daten absolute und relative Häufigkeitsverteilungen errechnet. Für die weitere Erfassung der Daten wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Median berechnet und graphisch dargestellt.

## **3 Ergebnisse**

Die Ergebnisse dieser Studie beruhen auf der Auswertung der Daten von 17 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München, die sich von 2012 bis 2015 in stationärer oder ambulanter Behandlung einer DRONJ befanden.

### **3.1 Grunddaten**

Zu den Grunddaten der Patienten (n=17) gehören das Geschlecht, Alter sowie die Grunderkrankung. Eine Zusammenfassung dieser Daten zeigt die Tabelle 3. Des Weiteren wurden Daten zu vorhandenen Metastasen, welches Denosumab-Präparat appliziert wurde und ob es in Kombination mit einem Bisphosphonat verabreicht wurde, sowie die Erstdiagnose, die Lokalisation und die Behandlungsmaßnahmen der DRONJ erhoben.

#### **3.1.1 Geschlecht**

In die Untersuchung wurden 10 weibliche und 7 männliche Patienten eingeschlossen. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 58,8 % Frauen und 41,2 % Männer. Davon waren 5 Frauen an einem Mammakarzinom und 7 Männer an einem Prostatakarzinom erkrankt. 4 Frauen wiesen eine Osteoporose und eine weitere weibliche Patientin ein Adenokarzinom der Lunge auf.

#### **3.1.2 Altersverteilung**

Für die genaue Untersuchung der Altersverteilung wurde der Altersdurchschnitt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der DRONJ genutzt. Der jüngste Patient war 56 Jahre alt und der älteste 80 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt beträgt demnach 68,05 Jahre. Eine geschlechtsspezifische Analyse lieferte für die weiblichen Patienten ein durchschnittliches Alter von 67,9 Jahren und für die Männer von 68,3 Jahren.

Die Altersspanne reichte dabei bei den Frauen von 56 bis 80 und bei den männlichen Patienten von 63 bis 79 Jahren (siehe Abb. 1). Darüber hinaus wurde das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Bezug auf die Grunderkrankung ermittelt. Bei Patienten mit maligner Grunderkrankung lag der Wert bei 67,7 Jahren, bei denen mit Osteoporose bei 69,25 Jahren (siehe Abb. 2). Bezogen auf das Alter bei der Erstdiagnosestellung DRONJ, das Geschlecht sowie die Grunderkrankung, konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden ( $p > 0,05$ ).

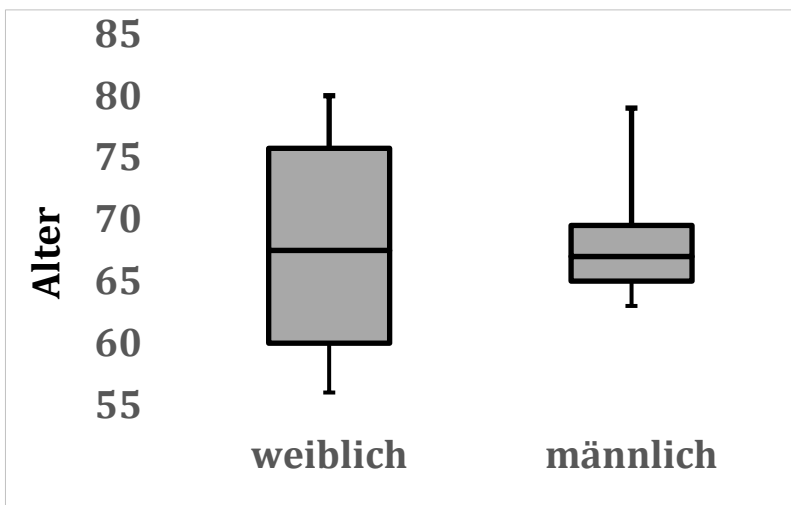


Abb. 1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung bei Erstdiagnose der DRONJ.

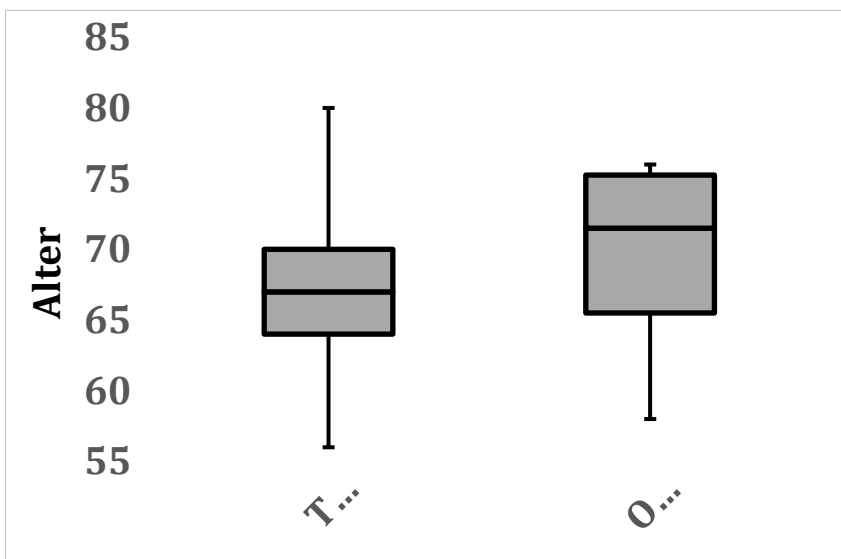


Abb. 2: Altersverteilung bezogen auf die Grunderkrankungen Tumorerkrankung (T) und Osteoporose (O) bei Erstdiagnose der DRONJ.

### 3.1.3 Grunderkrankungen

13 der insgesamt 17 Patienten (76,5 %) litten an einer malignen Grunderkrankung. Darunter Mammakarzinom mit n=5 (38,5 %), Prostatakarzinom mit n=7 (53,8 %) und Adenokarzinom der Lunge mit n=1 (7,7 %). Osteoporose als Grunderkrankung kam bei n=4 (23,5 %) Patienten vor. Während des Untersuchungszeitraumes von 2012 bis 2015 verstarb ein Patient. Die Tabelle 3 gibt einen Überblick der anonymisierten Patientendaten in Bezug auf Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose und der Grunderkrankung.

Tabelle 3: Zusammenfassung der wesentlichen Grunddaten des Patientenkollektivs (n=17).

<b>Patient</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter bei Erstdiagnose DRONJ</b>	<b>Grunderkrankung</b>
1	weiblich	58	Osteoporose
2	weiblich	68	Osteoporose
3	männlich	67	Prostatakarzinom
4	männlich	63	Prostatakarzinom
5	weiblich	75	Osteoporose
6	männlich	66	Prostatakarzinom
7	weiblich	66	Mammakarzinom
8	weiblich	76	Adenokarzinom der Lunge
9	weiblich	56	Mammakarzinom
10	männlich	69	Prostatakarzinom
11	männlich	70	Prostatakarzinom
12	weiblich	67	Mammakarzinom
13	weiblich	76	Osteoporose
14	männlich	79	Prostatakarzinom
15	weiblich	80	Mammakarzinom
16	männlich	64	Prostatakarzinom
17	weiblich	57	Mammakarzinom



### **3.1.4 Metastasen**

5 (29,4 %) der insgesamt 17 Patienten zeigten Metastasen außerhalb des Skelettsystems. Davon war ein Patient an einem Prostatakarzinom, 3 an einem Mammakarzinom und ein weiterer an einem Adenokarzinom der Lunge als Grunderkrankung erkrankt. Bei 8 (47,1 %) Patienten dieser Kohorte wurden Metastasen im Skelettsystem diagnostiziert. Davon 4 mit einem Prostatakarzinom, 3 mit einem Mammakarzinom und ein Patient mit einem Adenokarzinom der Lunge als Grunderkrankung.

### **3.1.5 Denosumab-Präparate**

Als Osteoporose- oder adjuvante Tumorthherapie erhielten die Probanden entweder XGEVA® oder Prolia®, ein Großteil der Patienten nach Vorbehandlung mit einem Bisphosphonat. Eine Übersicht der applizierten Präparate und Kombinationen gibt die Tabelle 4. Darüber hinaus wurde analysiert, ob die Medikation auf Grund der diagnostizierten Kiefernekrose permanent oder zeitweilig unterbrochen oder fortgeführt wurde. Bei 16 (94,1 %) Patienten wurde die Therapie mit Denosumab unterbrochen, davon bei 7 permanent und bei 9 zeitweilig. Bei einem Patienten waren keine validen Daten vorhanden. Des Weiteren wurde ermittelt, wie viel Zeit zwischen der erstmaligen Verabreichung des Denosumab-Präparates und der Erstdiagnose der DRONJ lag.

Tabelle 4: Übersicht der applizierten Präparate und dem Intervall zwischen der erstmaligen Gabe und der Erstdiagnose DRONJ.

<b>Patient</b>	<b>Präparat</b>	<b>Intervall erstmalige Gabe bis Erstdiagnose DRONJ</b>
<b>1</b>	Prolia®(60 mg) und Bisphosphonat *	*
<b>2</b>	Prolia® (60 mg)	3 Monate
<b>3</b>	XGEVA®(120 mg) und Zometa® (4mg)	34 Monate
<b>4</b>	XGEVA®(120 mg) und Zometa® (4mg )	5 Monate
<b>5</b>	Prolia® (60 mg)	*
<b>6</b>	XGEVA® (120 mg)	20 Monate
<b>7</b>	XGEVA® (120 mg)	6 Monate
<b>8</b>	XGEVA® (120 mg) und Zometa® (4 mg)	22 Monate
<b>9</b>	XGEVA® (120 mg) und Zometa® (4 mg)	*
<b>10</b>	XGEVA® (120 mg) und Zometa® (4 mg)	58 Monate
<b>11</b>	XGEVA® (120 mg) und Zometa® (4 mg)	*
<b>12</b>	XGEVA® (120 mg)	12 Monate
<b>13</b>	Prolia® (60 mg) und Aredia® (*)	*
<b>14</b>	XGEVA® (120 mg)	14 Monate
<b>15</b>	XGEVA® (120 mg)	*
<b>16</b>	XGEVA® (120 mg) und Zometa® (4 mg)	33 Monate
<b>17</b>	XGEVA® (120 mg) und Zometa® (4 mg)	13 Monate

\* keine validen Daten vorhanden

### 3.1.6 Lokalisation der Kiefernekrose

Im Folgenden wurden die Lokalisation und die Häufigkeitsverteilung der Kiefernekrose näher untersucht. In der Kohorte war bei der Mehrheit der Patienten der Unterkiefer  $n=12$  (70,6 %) betroffen. Bei 5 (29,4 %) Patienten wurde die Kiefernekrose im Oberkiefer diagnostiziert. Die Verteilung der Kiefernekrose auf die jeweiligen Kieferhälften ergab  $n=5$  (29,4 %) für die linke und  $n=8$  (47,1 %) für die rechte Seite. 4 (23,5 %) Patienten zeigten eine Nekrose auf beiden Seiten. Die Abbildung 3 veranschaulicht eine detaillierte Aufstellung der betroffenen Regionen. Die Quadranten I bis IV wurden in die jeweiligen Regionen der Zähne 1 bis 8 aufgeteilt und mit Hilfe des Zahnschemas der Fèdèration Dentaire Internationale graphisch dargestellt.

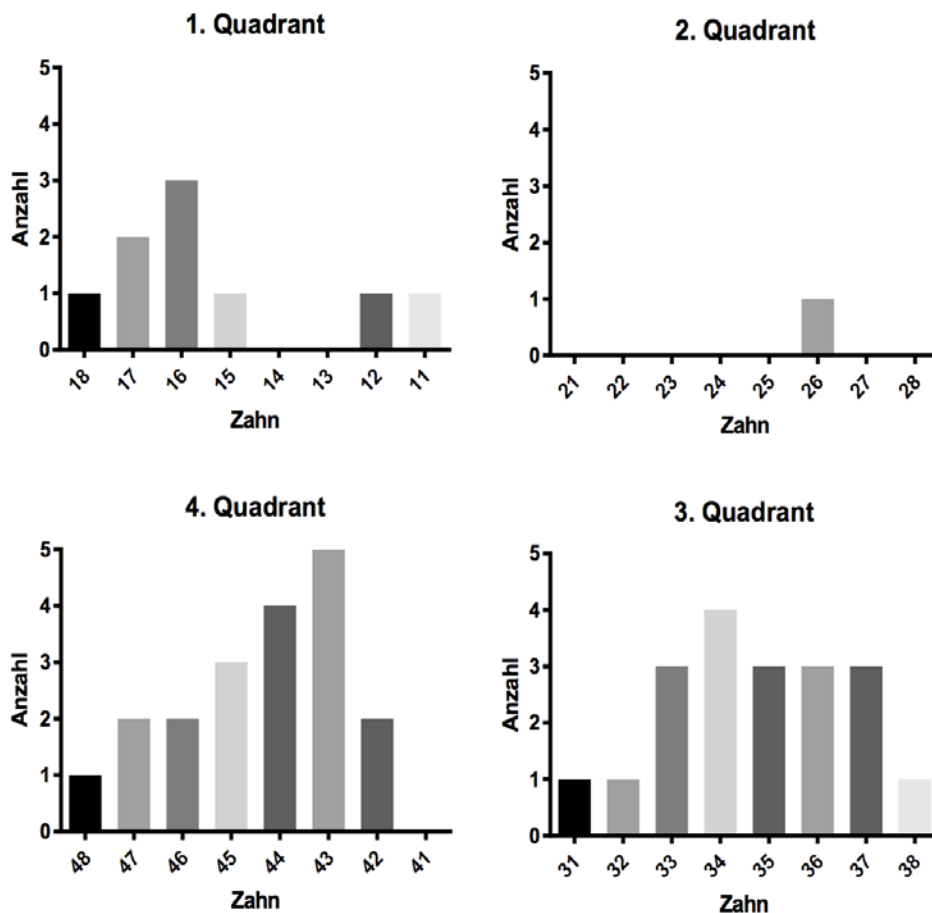


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der DRONJ im Gesamtpatientengut  $n=17$ .

### **3.1.7 Behandlungsmaßnahmen**

Bei der Auswertung der Behandlungsmaßnahmen wurde zwischen einer konservativen oder chirurgischen Therapie unterschieden. 15 (88,2 %) Patienten wurden chirurgisch und 2 (11,8 %) Patienten konservativ behandelt.

## **3.2 Potenzielle Risikofaktoren**

Zu den potenziellen Risikofaktoren, die auf der Basis der Angaben in den Patientenakten untersucht werden konnten, zählen Nikotinabusus, Chemotherapie, Radiatio, Nebenerkrankungen, eine Komedikation mit Kortikosteroiden oder Eibenpräparaten und ein möglicher Zusammenhang mit einem zahnärztlichen Eingriff.

### **3.2.1 Chemotherapie**

12 (70,6 %) Patienten wurden mit einer Chemotherapie behandelt. Davon litten alle an einer malignen Grunderkrankung.

### **3.2.2 Radiatio**

Überdies wurde im Rahmen dieser Analyse ausgewertet, wie viele der Patienten infolge ihrer Grunderkrankung mittels Radiatio behandelt wurden. Dabei wurde zwischen einer Bestrahlung der Kopf- und Halsregion und des Körperstammes, per Definition kaudal der Clavicula, differenziert. In dieser Kohorte wurde kein Patient im Kopf- und Halsbereich bestrahlt und 10 (58,8 %) Patienten in einer sonstigen Körperregion.

### **3.2.3 Nikotinabusus**

8 Patienten (47,1 %) gaben an, niemals geraucht und 4 (23,5 %) das Rauchen eingestellt zu haben. Das Intervall der Nikotinabstinenz konnte anhand der Aktenauswertung nicht bestimmt werden. 5 (29,4 %) Patienten gaben an, noch zu rauchen.

### **3.2.4 Nebenerkrankungen**

#### **3.2.4.1 Diabetes mellitus**

3 (17,6 %) Patienten dieser Studie waren an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. Alle erhielten Denosumab zur adjuvanten Behandlung einer malignen Grunderkrankung.

#### **3.2.4.2 Osteoporose**

Bei der Auswertung der Daten wurde zwischen einer primären und einer sekundären Osteoporose unterschieden. Dabei waren 4 (23,5 %) Patienten an einer Osteoporose als primäre Grunderkrankung erkrankt, infolge derer es zur Denosumab-Applikation kam. Bei diesen Patienten lagen keine malignen Grunderkrankungen vor. Bei einer (5,9 %) Patientin wurde eine sekundäre Osteoporose, auf Grund der Therapie eines Mammakarzinoms, diagnostiziert.

### **3.2.5 Komedikation**

In dieser Studie wurde zudem die Anamnese hinsichtlich weiterer Medikamente untersucht, die eine Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose begünstigen können. Die Auswertung ergab, dass 7 (41,2 %) Patienten mit Kortikosteroiden und 2 (11,8 %) Patienten mit Eiben-Präparaten behandelt wurden.

### **3.2.6 Zusammenhang mit einem zahnärztlichen Eingriff**

Des Weiteren wurde aus der Patientenakte ermittelt, ob bei den Patienten in den letzten Jahren ein zahnärztlicher Eingriff durchgeführt wurde. Hierbei wurden Art und Region des Eingriffs dokumentiert und in der Tabelle 5 dargestellt. Dabei gaben 16 (94,1 %) Patienten an, zuvor zeitnah zahnärztlich behandelt worden zu sein.

Tabelle 5: Darstellung des zeitlichen Intervalls zwischen einer der DRONJ vorausgegangenen zahnmedizinischen Behandlung und der Erstdiagnose DRONJ.

<b>Patient</b>	<b>Zahnmedizinischer Zusammenhang</b>	<b>Region der Behandlung</b>	<b>Intervall: Behandlung und Erstdiagnose DRONJ</b>	<b>Region der DRONJ</b>
<b>1</b>	Extraktion	Zahn 45	4 Monate	045
<b>2</b>	Extraktion, Parodontitis, Periimplantitis	Zähne 35; 47	1 Monat	33-37; 43-44; 047
<b>3</b>	Parodontitis	Zähne 11; 12	2 Monate	11; 12
<b>4</b>	Extraktion	Zahn 34	7 Monate	32-034
<b>5</b>	Extraktion	Unterkiefer- Frontbereich	ca. 12 Monate	033-034; 042-043
<b>6</b>	Extraktion	Oberkiefer *	12 Monate	16
<b>7</b>	Druckstelle	*	*	3. Quadrant; Stadium 0
<b>8</b>	Extraktion	Zähne 25; 26	4 Tage	026
<b>9</b>	Extraktion, Druckstelle	Zähne 37; 38	12 Monate	037-038
<b>10</b>	Extraktion	*	*	34-36
<b>11</b>	Extraktion	Zähne 17; 18	5 Monate	16-018
<b>12</b>	Extraktion	Zahn 43	6 Monate	043-44
<b>13</b>	Extraktion	Zähne 31; 48	*	031; 048; Stadium 0
<b>14</b>	Extraktion	Zähne 43; 44	2 Monate	043-46
<b>15</b>	Parodontitis	Zähne 15;16;17	*	015-017
<b>16</b>	Extraktion	*	*	35-37; 45-47
<b>17</b>	keine	*	*	42-44

\* keine validen Daten vorhanden

### 3.3 Klinische Präsentation der Denosumab-assoziierten Kiefernekrose

Im Folgenden wurden das klinische Erscheinungsbild der DRONJ und die daraus resultierende Einteilung in die Schweregrade näher untersucht und die prozentuale Verteilung (%) und Häufigkeit (n) in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst.

Tabelle 6: Darstellung der klinischen Erscheinungsbilder einer DRONJ im untersuchten Patientenkollektiv (n=17).

Klinische Präsentation	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Schmerzen	15	88,2
Freiliegender Knochen	15	88,2
Wundheilungsstörung	11	64,7
Schwellung	11	64,7
Entzündungszeichen	9	52,9
Fistelbildung	5	29,4
Sensibilitätsstörungen des Nervus alveolaris inferior	3	17,6
Kieferhöhlenbeteiligung	1	5,9
Pathologische Frakturen	0	0

#### 3.3.1 Schmerzen, Wundheilungsstörungen, Schwellungen, Entzündungszeichen, Fistelbildung

Bei 15 (88,2 %) Patienten traten Schmerzen auf und bei 11 (64,7 %) Patienten Wundheilungsstörungen. Schwellungen wurden ebenfalls bei 11 (64,7 %) Patienten und bei 9 (52,9 %) Entzündungszeichen diagnostiziert. Fistelgänge kamen bei 5 (29,4 %) Patienten vor.



### **3.3.2 Freiliegender Knochen**

Bei der Mehrheit der befragten Patienten wurde das typische Bild einer Kiefernekrose, der freiliegende Knochen, diagnostiziert. Bei 15 (88,2 %) der Patienten dieser Studie konnte freiliegender Knochen festgestellt werden.

### **3.3.3 Sensibilitätsstörungen**

In fortgeschrittenen Stadien der DRONJ kann es zur Beeinträchtigung der Sensibilität im Versorgungsgebiet des N. alveolaris inferior, auch Vincent-Symptom genannt, kommen. Eine solche Sensibilitätsstörung wurde bei 3 (17,6 %) Patienten dieser Kohorte diagnostiziert.

### **3.3.4 Kieferhöhlenbeteiligung**

Anhand der anatomischen Nähe zu den beiden Sinus maxillares, können bei Osteonekrosen die im Oberkiefer lokalisiert sind, Beschwerden der Kieferhöhle resultieren. Dabei kann es zu einer Mund-Antrum-Verbindung oder einer Sinusitis kommen. Bei 5 (29,4 %) Patienten war die Osteonekrose im Oberkiefer lokalisiert. Davon litt eine Patientin an einer odontogenen Sinusitis, Differentialdiagnose chronische Sinusitis.

### **3.3.5 Pathologische Frakturen des Unterkiefers**

Auf Grund osteolytischer und nekrotischer Prozesse im Kieferknochen können im Verlauf einer DRONJ pathologische Frakturen im Unterkiefer auftreten. In dieser Patientenkohorte wurden keine pathologischen Frakturen diagnostiziert.

### 3.3.6 Schweregrade

Die aktuell gebräuchlichste Einteilung in die verschiedenen Stadien und Schweregrade erfolgte auf Grundlage der Leitlinie der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Update 2014 (AAOMS, 2014).

Tabelle 7: Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Schweregrade einer DRONJ im untersuchten Patientenkollektiv (n=17).

<b>Schweregrad</b>	<b>Häufigkeit (n)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>0</b>	2	11,8
<b>1</b>	0	0
<b>2</b>	14	82,4
<b>3</b>	1	5,9

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung einer an DRONJ erkrankten Patientenkohorte hinsichtlich der klinischen Präsentation, insbesondere der Lokalisation der DRONJ, sowie eines möglichen Zusammenhangs einer der DRONJ vorausgegangenen zahnärztlichen Behandlung. Des Weiteren wurde das Intervall zwischen der ersten Verabreichung von Denosumab und der Erstdiagnose DRONJ erfasst, um ein tieferes Verständnis über die Pharmakodynamik von Denosumab und seinen unerwünschten Nebenwirkungen zu erlangen.

Als Leitsymptome der DRONJ stellten sich freiliegender Knochen und Schmerzen jeweils mit n=15 (88,2 %) heraus und es konnte ein gehäuftes Auftreten der Kiefernekrose in der Prämolaren-/Molaren-Region diagnostiziert werden. 16 (94,1 %) der insgesamt 17 Patienten dieser Studie gaben eine der Erstdiagnose DRONJ zeitnah vorausgegangene zahnärztliche Behandlung an und in allen Fällen entsprach die Behandlungsregion der Lokalisation der DRONJ. Die Auswertung des vergangenen Zeitraums zwischen der erstmaligen Gabe von Denosumab und der Erstdiagnose DRONJ ergab einen Durchschnittswert von 1,5 Jahren.

### 4.1 Grunddaten

Die Ergebnisse dieser Studie basieren auf der Datenauswertung von 17 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München in dem Zeitraum von 2012 bis 2015. Bei der Auswertung der Geschlechterverteilung lag der Anteil der Frauen bei n=10 (58,8 %). 13 Patienten (76,5 %) des Gesamtpatientengutes litten an einer malignen Tumorerkrankung. Davon waren die Diagnosen Mammakarzinom mit n=5 (38,5 %), und Prostatakarzinom mit n=7 (53,8 %) am häufigsten vertreten. Zur adjuvanten Behandlung dieser malignen Tumorerkrankungen wird Denosumab immer häufiger verabreicht. Die zweithäufigste Grunderkrankung stellte die Osteoporose mit n=4 (23,5 %) dar. XGEVA® wird in einer Dosis von 120 mg alle vier Wochen (Lange et al., 2012) zur Behandlung von ossären Metastasen solider Tumore und Prolia® mit 60 mg alle sechs Monate im Rahmen der Osteoporose-

Behandlung (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2010) verabreicht. Die höhere Dosierung könnte ein Risikofaktor für ein gehäuftes Auftreten der DRONJ unter Tumorpatienten sein. Auf Grund der kleinen Patientenkohorte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Geschlecht, dem Alter, der Grunderkrankung der Patienten sowie dem verabreichten Präparat und den Auswirkungen auf den Schweregrad der Kiefernekrose und dem zeitlichen Intervall zwischen der ersten Denosumab-Gabe und der Erstdiagnose der DRONJ festgestellt werden.

5 (29,4 %) Patienten zeigten Metastasen außerhalb des Skelettsystems und 8 (47,1 %) Patienten im Skelettsystem. Die durch Tumorzellen bedingte Überexpression von RANK Ligand provoziert eine vermehrte Produktion, Funktion und ein längeres Überleben von Osteoklasten (Stenzl et al., 2014). Dies hat einen übermäßigen Knochenabbau zur Folge. Zu den Komplikationen ossärer Metastasen zählen Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und Hyperkalzämien (Stenzl et al., 2014). Die hyperkalzämischen Zustände basieren auf einer exzessiven Kalziummobilisierung aus dem Knochen und einer erhöhten Kalziumrückresorption in der Niere und werden durch Mediatoren, die aus Tumorzellen freigesetzt werden, stimuliert (Stenzl et al., 2014). Um den durch die gesteigerte Aktivität der Osteoklasten bedingten vermehrten Knochenabbau zu minimieren, werden Patienten die auf Grund einer malignen Grunderkrankung skelettale Metastasen aufweisen unter anderem mit Denosumab therapiert. Die Wirkung basiert auf der Einschränkung der RANKL-induzierten Osteoklastenfunktion. Dadurch kann eine positive Knochenbilanz erreicht werden (European Medicines Agency, 2018a; European Medicines Agency, 2018b).

Eine gewisse Problematik bei der Auswertung der Daten bildet der Fakt, dass nur 7 (41,2 %) der 17 Patienten dieser Studie einer reinen Denosumab-Behandlung unterlagen. 10 (58,8 %) Patienten wurden zeitlich aufeinander folgend Bisphosphonat-Präparate und Denosumab-Präparate verordnet. Daher ist es nicht möglich zu schlussfolgern, ob anhand der längeren Halbwertszeit der Bisphosphonate, die im Knochengewebe bis zu zehn Jahre betragen kann (Bartl et al., 2007), oder durch die Kombination beider Pharmaka und zu welchem jeweiligen Anteil, die Kiefernekrose entstanden ist. Aus den Ergebnissen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, rein Denosumab oder die zeitversetzte Gabe nach vorheriger Bisphosphonat-Therapie, festgestellt werden.

Auch ein Vergleich des Intervalls zwischen der erstmaligen Gabe des Antiresorptivums und der Erstdiagnose der DRONJ sowie zwischen einer zahnärztlichen Behandlung und der Erstdiagnose DRONJ, zwischen diesen Patientengruppen, ergab keinen signifikanten Unterschied.

Die allgemeine Auswertung des vergangenen Zeitraums zwischen der ersten Denosumab-Verabreichung und der Erstdiagnose lieferte einen Durchschnittswert von 1,5 Jahren. Bei 16 (94,1 %) von den 17 Patienten wurde die Therapie mit Denosumab unterbrochen, davon bei 7 permanent und bei 9 zeitweilig, im Sinne einer „drug holiday“. Die AAOMS stützt sich in der Leitlinie von 2014 auf ihre Aussagen von dem Position Paper on Bisphosphonat-Related Osteonecrosis of the Jaw von 2009. Darin wird empfohlen, drei Monate vor und drei Monate nach invasiven dental- chirurgischen Eingriffen, die, in dem Fall, Bisphosphonat-Einnahme zu unterbrechen (AAOMS, 2014). Diese Empfehlungen sind vor dem Hintergrund fehlender valider Daten jedoch kritisch zu betrachten und für die Denosumab-Therapie im Speziellen nicht explizit verifiziert (AAOMS, 2014) und häufig auf Grund der malignen Grunderkrankung der Patienten auch nicht möglich. Dieser Therapieansatz sollte daher in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit, individuell auf den Patienten und seine Grunderkrankung bezogen sowie nach Aufklärung des Patienten erfolgen.

Ein wichtiger Aspekt dieser Studie war eine erste Einschätzung über die Lokalisation der Kiefernekrose. Dabei trat die Kiefernekrose mit n=12 (70,6 %) häufiger im Unterkiefer als im Oberkiefer mit n=5 (29,4 %) auf. Bei keinem der Patienten waren beide Kiefer betroffen. Diese Daten verdeutlichen eine übereinstimmende Tendenz zur Verteilung der BRONJ (Abu Id et al., 2008; Aghaloo et al., 2010; Otto et al., 2012). Der Umstand, dass der Unterkiefer häufiger betroffen ist, könnte auf der verschiedenartigen Durchblutung, der damit verbundenen Heilungspotenz und der unterschiedlichen Verteilung von Kortikalis und Spongiosa im Vergleich zum Oberkiefer basieren (Reuther et al., 2003; Otto et al., 2015a). Ein genauerer Blick auf die Verteilung zeigt ein gehäuftes Auftreten der Nekrose in der Prämolaren-/Molaren-Region.

Eine potenzielle Erklärung dafür könnte die größere Wurzeloberfläche und die damit verbundene größere Angriffsfläche für Entzündungen der Prämolaren und Molaren im Vergleich zu den Inzisiven und Canini sein (Otto et al., 2015a), sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit endodontischer und parodontaler Infektionen in dieser Region. Oft stellen sich operative Eingriffe, wie Extraktionen, Osteotomien und parodontal-chirurgische Eingriffe im Seitenzahnbereich umfangreicher dar als im Frontzahnbereich, verbunden mit einer größeren Wundfläche. Hinzu kommt eine Prädisposition dieses Areals für eine Kiefernekrose angesichts der dünnen Mukosaschicht, überwiegend im lingualen Bereich der Mandibula und Tori (Otto et al., 2015a). In Kombination mit dem Kaudruckzentrum in der Molaren-Region (Lehmann et al., 2009) können unter anderem bevorzugt Druckstellen durch Prothesen auftreten. Die Weisheitszähne und zweiten Molaren sind bei vielen Patienten vergleichbaren Alters bereits extrahiert und die Mundhygiene im Frontzahnbereich leichter zu handhaben und zu kontrollieren. Die Mundhöhle bietet zudem ein breites physiologisches Keimspektrum, was bei Mukosaverletzungen nach dentalen Eingriffen eine potente Eintrittspforte darstellt (Schwenzer et al., 2008). Es bleibt aber die Frage offen, warum hauptsächlich der Kieferknochen von der MRONJ betroffen ist. Diesbezüglich bedarf es weiterer Forschungsarbeit. Die hohe Knochenumbaurate des Kieferknochens mag eine Erklärung für die Prädisposition im Vergleich zu anderen Knochen sein (Vignery et al., 1980; Huja et al., 2006; Otto et al., 2010a).

## **4.2 Potenzielle Risikofaktoren**

Der Großteil der Patienten litt an einer malignen Tumorerkrankung, zu deren Therapie häufig eine Chemotherapie und Radiatio gehören. Diese Behandlungsschritte stellen potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung einer DRONJ dar. Weitere potenzielle Faktoren sind Nikotinabusus, Nebenerkrankungen, Komedikationen und ein möglicher Zusammenhang mit einem zahnärztlichen Eingriff.

### **4.2.1 Chemotherapeutika**

12 (70,6 %) der insgesamt 17 Patienten wurden wegen ihrer malignen Grunderkrankung mit Chemotherapeutika behandelt. Keiner dieser Patienten gab eine Osteoporose in seiner Anamnese an. Am Beispiel des Zytostatikums Methotrexat wurden die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel untersucht (Peters et al., 2010). Dabei konnte eine erhöhte Knochenresorption beziehungsweise verminderte Knochenneubildung, bei einer hohen renalen Kalziumausscheidung festgestellt werden (Peters et al., 2010). Konkret scheint die Hemmung der Rekrutierung von Osteoblasten-Vorstufen ursächlich für die Schädigung des Knochenmarks zu sein (Peters et al., 2010). Mundschleimhautentzündungen sind häufige Nebenwirkungen von Chemotherapie und Radiatio (Deutsche Krebsgesellschaft, 2016) und können in vier verschiedene Grade eingeteilt werden. Grad I wird über eine gerötete Schleimhaut ohne Schmerzen und Grad II als schmerzhaft gerötete Stellen definiert. Großflächige, belegte Ulcera definieren den Grad III und tiefe Geschwüre in der Mundschleimhaut Grad IV (Deutsche Krebsgesellschaft, 2016). Die reduzierte Knochenumbaurate, die Verletzung der Schleimhautbarriere und die herabgesetzte Immunabwehr bieten eine Eintrittspforte für Keime und können langfristig die Entwicklung einer Kiefernekrose begünstigen. Des Weiteren können Chemotherapien zu einer Hyposalivation führen, gefolgt von einer stark verzögerten oralen Clearance und dadurch besseren Anhaftung der Plaque (Schwenzer et al., 2009). Dies hat eine höhere Kariesinzidenz der Betroffenen zur Folge (Schwenzer et al., 2009).

Verminderter und dünnflüssiger Speichelfluss führen gerade bei Prothesenträgern zu Problemen, da der Halt der Prothese auf einem feinen Speichelfilm zwischen Mundschleimhaut und Prothese basiert (Lehmann et al., 2012). Ein schlechter Halt äußert sich häufig in Druckstellen, die zu einer Kiefernekrose führen können (Vahtsevanos et al., 2009). Ein Vergleich der Patienten mit und ohne Chemotherapie ergab keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad der Kiefernekrose. Die Kombination aus Chemotherapie und einer Komedikation mit Kortikosteroiden resultierte jedoch bei den betroffenen 5 Patienten stets im Schweregrad 2.

#### **4.2.2 Radiatio**

Der Definition der AAOMS zufolge darf für die Diagnose einer MRONJ keine lokale Bestrahlung im oralen Bereich stattgefunden haben, um sie von der Radioosteonekrose zu differenzieren. In dem gesamten Patientenkollektiv wurde keine Radiatio im Kopf- und Halsbereich durchgeführt. Die durch Strahlen induzierte Schädigung des Knochens beruht auf dem Verlust von Osteoblasten ohne erneute Replikation und die exzessive Proliferation von Myofibroblasten (Kuhnt et al., 2016). Diese Vorgänge führen zu einer Reduktion der Knochenstruktur (Kuhnt et al., 2016).

#### **4.2.3 Nebenerkrankungen**

Da vermutet wird, dass Nebenerkrankungen wie Diabetes mellitus und Osteoporose die Progression einer DRONJ begünstigen können, wurden auch diese im Rahmen der Auswertung berücksichtigt, führten aber auf Grund der kleinen Patientenkohorte zu keinem signifikanten Ergebnis. Die Osteoporose als systemische Skeletterkrankung ist gekennzeichnet durch einen mikroarchitektonischen Umbau des Knochengewebes mit verminderter Knochenmasse und Knochendichte. Dies führt wiederum zu einem Anstieg der Knochenfragilität und der Tendenz zu Frakturen (DVO, 2014). Im Sinne unserer Auswertung handelt es sich um eine zusätzliche Erkrankung, ausgelöst durch die Behandlung der malignen Grunderkrankung und nicht um eine primäre Osteoporose.



Diabetes birgt ein Risiko für Endothelzell dysfunktionen, eine mikrovaskuläre Ischämie des Knochens, einen verminderten Knochenumbau und reduzierten Knochenstoffwechsel. Diese Risikofaktoren zeichnen sich durch eine verzögerte Wundheilung und eine erhöhte Infektionsneigung aus (Urade, 2009).

#### **4.2.4 Komedikation**

Seit Kurzem werden antiangiogenetische Chemotherapeutika, beispielsweise der monoklonale Antikörper Bevacizumab, zur Behandlung von fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenmetastasen herangezogen. Erste Berichte über Kiefernekrosen infolge einer Behandlung mit Bevacizumab wurden 2008 veröffentlicht (Greuter et al., 2008). In einer randomisierten, prospektiven klinischen Studie von Guarneri et al. 2010 wurde festgestellt, dass 0,2 % der Patienten auf Grund einer alleinigen Bevacizumab-Verabreichung und 0,9 % auf Grund einer Kombination aus Bisphosphonaten und Bevacizumab eine Kiefernekrose entwickelten (Guarneri et al., 2010). Die AAOMS zählt daher in ihrem Position Paper: Medication Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update diese Tyrosinkinaseinhibitoren zu den potenziellen Risikofaktoren (AAOMS, 2014). Die potenziell schädigende Wirkung dieser Präparate basiert vermutlich auf ihrer Fähigkeit, orales epitheliales Gewebe zu destruieren, den angiogenetisch gesteuerten Signalweg der Osteoklastenfunktion zu unterdrücken und einer möglichen, durch die Einnahme bedingten Immunsuppression (Ayllon et al., 2009; Troeltzsch et al., 2012).

In einer Studie von Kianmehr et al. 2015 wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Kortikoidsteroiden und der Entstehung einer Osteonekrose des Femurkopfes besteht. 18 (36 %) der Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, entwickelten eine Osteonekrose (Kianmehr et al., 2015). Zudem sei die risikobehaftetste Phase, um eine Osteonekrose zu entwickeln, das erste Jahr nach beginnender Kortikoid-Therapie (Kianmehr et al., 2015). Kortikosteroide kommen in der Therapie multipler entzündlicher Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen zum Einsatz. Sie haben eine immunsuppressive und antiphlogistische Wirkung (Continho et al., 2011).

Glukokortikoide inhibieren die Osteoblastenfunktion und fördern die Knochenresorption (O'Halloran et al., 2014). Die kortikosteroid-induzierte Osteoporose ist die häufigste Form der sekundären Osteoporose und führt zu Osteopenien und einer erhöhten Frakturgefahr (Briot et al., 2015). Von den befragten Patienten gaben 7 (41,2 %) eine Kortikosteroid-Behandlung in ihrer Medikamentenanamnese an. Dabei fiel im Vergleich zu den Patienten, die keine zusätzlichen Medikamente einnahmen, keine signifikanten Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild und dem Schweregrad der Kiefernekrosen sowie dem Intervall zwischen der erstmaligen Gabe von Denosumab und der Erstdiagnose DRONJ auf.

#### **4.2.5 Nikotinabusus**

Bei der Auswertung der Rauchgewohnheiten wurde festgestellt, dass 8 (47,1 %) Patienten niemals geraucht und 4 (23,5 %) Patienten das Rauchen aufgegeben haben. 5 (29,4 %) Patienten gaben an, noch aktiv Nikotin zu konsumieren. Die chronische Einwirkung von Nikotin führt zu zentralen und peripheren Durchblutungsstörungen und erhöht das Risiko einer Arteriosklerose sowie koronarer Herzkrankheiten (Reichl et al., 2007). Darüber hinaus wird die Plättchenaggregabilität gesteigert, die fibrinolytische Aktivität des Blutes gesenkt und die Blutgerinnungsneigung erhöht (Reichl et al., 2007). Bei dem Vergleich der Patienten miteinander konnte kein Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und der Entstehung einer DRONJ ermittelt werden. Ein Vergleich der Schweregrade und der Verteilung der Nekrose auf den Ober- und Unterkiefer der drei Patientengruppen ergab keinen signifikanten Unterschied.

#### **4.2.6 Prophylaxemaßnahmen und zahnärztliche Eingriffe**

Dentoalveoläre chirurgische Eingriffe, insbesondere Extraktionen, sowie das Tragen von Prothesen gehen häufig der Manifestation einer MRONJ voraus (Campisi et al., 2014; Rosella et al., 2016). 16 (94,1 %) Personen aus dem Patientenkollektiv gaben an, zeitnah zu der Erstdiagnose der DRONJ zahnärztlich behandelt worden zu sein. 11 (64,7 %) Patienten gaben eine vorausgegangene Extraktion an. Die Extraktionsregion entsprach dabei bei allen Patienten der Region der Kiefernekrose.

2 (11,8 %) weitere Patienten gaben eine Kombination aus Extraktion, Parodontitis und Periimplantitis sowie einer Extraktion und Druckstelle an. Auch bei diesen Fällen entsprach die Behandlungsregion der Lokalisation der Kiefernekrose. Des Weiteren wurde bei einem (5,9 %) Patienten über eine Druckstelle und bei 2 weiteren Patienten über eine Parodontitis berichtet, die kurz vor der Erstdiagnose DRONJ diagnostiziert und therapiert wurden. Alle zahnärztlichen Eingriffe fanden in einer Zeitspanne von minimal vier Tagen bis maximal zwölf Monaten vor der Diagnosestellung DRONJ statt.

Um das DRONJ-Risiko so gering wie möglich zu halten, sollten durch den behandelnden Zahnarzt vor Denosumab-Gabe eine klinische und röntgenologische Untersuchung der Zähne und des Kiefers, Mundhygieneinstruktionen, eine genaue Untersuchung der parodontalen Verhältnisse und, sofern notwendig, eine sich anschließende Parodontalbehandlung, Optimierung von vorhandenem Zahnersatz und eine Zahnsanierung durchgeführt werden (Ruggiero et al., 2009, Campisi et al., 2014). Des Weiteren umfasst die prätherapeutische Mundhöhlensanierung die Entfernung nicht erhaltungswürdiger Zähne und Implantate sowie teilretinierter Zähne mit chronischer Perikoronitis, die chirurgische Entfernung von Fremdkörpern, Zysten, und anderen enossalen chronischen Infektionsherden und eine endodontische Behandlung avitaler nicht wurzelbehandelter Zähne (Dimopoulos et al., 2009; Ripamonti et al., 2009; Sim le et al., 2015; Bramati et al., 2015; Matsumoto et al., 2017).

Zur klinischen Untersuchung gehört die Aufnahme des Parodontalen Screening Index, Perkussionstest, Sensibilitätstest, Lockerungsgrade, Karies- und Füllungsstatus sowie eine Untersuchung der Mundschleimhaut. Zur röntgenologischen Diagnostik gehören Einzelzahnfilme oder das OPT zur Kariesdiagnostik und Detektion möglicher Infektionsherde. Dabei kommt es auf eine konservative Umsetzung der notwendigen Behandlungsschritte an, um sicherzustellen, dass für die nächsten Jahre kein Behandlungsbedarf besteht. Die Patienten sollten in ein risikoadaptiertes Recall-System eingegliedert werden (Bramati et al., 2015; Sim le et al., 2015). Dabei besteht ein niedriges Risikoprofil (Recall alle 12 Monate) bei Patienten mit Osteoporose, die 60 mg Denosumab alle 6 Monate verabreicht bekommen, ein mittleres Risikoprofil (Recall alle 6 Monate) bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren und ein hohes Risikoprofil (Recall alle 3 Monate) bei monatlicher Denosumab-Medikation (120 mg) zur Behandlung von ossären Metastasen solider Tumore (Guarneri et al., 2010;

Fizazi et al., 2011; Lipton et al., 2012; Orwoll et al., 2012; Bramati et al., 2015; Papapoulos et al., 2015; Sim le et al., 2015).

Um die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung auf lange Sicht zu senken, liegt es in der Verantwortung der behandelnden Ärzte und Zahnärzte, den Patienten über mögliche Nebenwirkungen der Denosumab-Therapie aufzuklären. Dabei sollte der Patient trotz eventuell bereits erfolgter Präventivmaßnahmen insbesondere über die klinische Manifestation aufgeklärt werden, sodass der Betroffene bei Beschwerden, wie zum Beispiel Schmerzen, Schwellungen oder exponiertem Knochen, schneller reagiert und einen Arzt konsultiert (AAOMS, 2014). Bei Patienten, die bereits Antiresorptiva erhalten haben, werden auch während der Medikamenteneinnahme für konservierende zahnärztliche Versorgung (Füllungen, Inlays, Kronen, Brücken, Wurzelkanalbehandlungen, nicht-chirurgische Parodontaltherapie) und chirurgische Eingriffe, um potenzielle Infektionsherde im Kieferbereich zu beseitigen, keine Indikationseinschränkungen gesehen (Heufelder et al., 2014; Bodem et al., 2015; Otto et al., 2015b; Matsumoto et al., 2017).

Bei Zahnextraktionen und operativen Eingriffen sollte eine ausgedehnte perioperative, systemische Antibiotikagabe (zum Beispiel 1 g Amoxicillin 1-1-1 oder 0,6 g Clindamycin 1-1-1 oral, beginnend einen Tag vor der Operation und bis zum Abklingen klinischer Zeichen einer Keimbelastung) (Montefusco et al., 2008), eine atraumatische Operation (Heufelder et al., 2014; Bodem et al., 2015; Otto et al., 2015b; Matsumoto et al., 2017), eine Alveolotomie (Heufelder et al., 2014; Bodem et al., 2015; Otto et al., 2015b), eine sorgfältige Abtragung scharfer Knochenkanten und eine primär plastische Deckung mit einem Mukoperiostlappen (Otto et al., 2015b; Matsumoto et al., 2017), orale flüssige beziehungsweise passierte Kostform, sowie eine ausgedehnte beziehungsweise engmaschige Nachkontrolle, unter Einbeziehung des Hauszahnarztes erfolgen (Heufelder et al., 2014; Bodem et al., 2015; Otto et al., 2015b; Matsumoto et al., 2017).

### 4.3 Klinische Präsentation und Therapieansätze

Die DRONJ äußert sich in den von der AAOMS definierten Stadien klinisch unterschiedlich. In den initialen Stadien von Schmerzen ohne kausale odontogene Ursache, über Schwellungen, exponierten und nekrotischen Knochen, extraorale Fisteln bis hin zu Mund-Antrum-Verbindungen und pathologischen Frakturen im fortgeschrittenen Stadium reichend (AAOMS, 2014). In dieser Studie war das Stadium 2 mit n=14 (82,4 %) am häufigsten vertreten, gefolgt von Stadium 0 mit n=2 (11,8 %) und Stadium 3 mit n=1 (5,9 %). Schmerzen und freiliegender Knochen zählen zu den Leitsymptomen der DRONJ und wurden mit n=15 (88,2 %) am häufigsten von den Patienten beobachtet. Diese Ergebnisse stimmen mit den Angaben in der Literatur überein (Otto et al., 2012). Des Weiteren traten Wundheilungsstörungen (n=11; 64,7 %), intraorale Schwellungen (n=11; 64,7 %) und Entzündungszeichen (n=9; 52,9 %) bei über der Hälfte der Patienten als häufiges klinisches Erscheinungsbild auf. Pathologische Frakturen kamen auf Grund der geringen Anzahl an Stadium 3 Fällen und der frühen sowohl operativen (n=15; 88,2 %) als auch konservativen (n=2; 11,8 %) Intervention nicht vor.

Das Stadium 0 wird durch eine unspezifische klinische Symptomatik definiert. Dies erschwert dem behandelnden Arzt die Früherkennung und Einleitung kurativer Schritte. Als mögliches Frühsymptom wird das Vincent-Symptom diskutiert. Dabei handelt es sich um eine Hypästhesie oder Anästhesie im Bereich der Unterlippe, als Zeichen einer Osteomyelitis des Unterkiefers (Otto et al., 2009). Otto et al., 2009 stellten fest, dass diese Beeinträchtigung des Nervus alveolaris inferior ein wichtiges Frühsymptom zur Erkennung von MRONJ darstellen kann (Otto et al., 2009).

Konservative Behandlungsmaßnahmen umfassen langwierige systemische antibiotische Therapien sowie lokal desinfizierende Spülungen, häufig in Kombination mit einer Unterbrechung der antiresorptiven Medikation. Diese konservativen Therapiekonzepte führen oft zu einer Schmerzreduktion und Linderung der Entzündungszeichen, jedoch nicht zu einer vollständigen schleimhäutigen Abheilung (Hoff et al., 2008; Nicolatou-Galitis et al., 2011). Nach chirurgischen Eingriffen konnten in Bezug auf die Heilung der Schleimhaut bessere Ergebnisse erzielt werden (Pautke, 2015).

Daher sollte eine chirurgische Intervention in allen Stadien in Betracht gezogen werden (Pautke, 2015). Vor allem unter dem Aspekt, dass die Denosumab-assoziierte Suppression des Knochenbaus reversibel ist und daher möglicherweise einer weniger invasiven Therapie bedarf (Campisi et al., 2014).

Multiple und/oder fortgeschrittene DRONJ-Läsionen sollten operativ therapiert werden. Dies umfasst die vollständige Entfernung nekrotischer Knochenanteile, die Glättung scharfer Knochenkanten und eine sichere gut vaskularisierte plastische Deckung (Stockmann et al., 2010; Hoefert et al., 2011; Wilde et al., 2011; Holzinger et al., 2013; Otto et al., 2016; Ristow et al., 2017). Die fluoreszenzorientierte Nekroseabtragung ist eine Interventionsmöglichkeit, mit der intraoperativ die Nekrose dargestellt und entfernt werden kann (Pautke et al., 2010; Otto et al., 2013). Im Vergleich zur konservativen Therapie mit einer Erfolgsquote von weniger als 20 % liegt die Erfolgsquote bei einer chirurgischen Intervention bei zirka 85 % (Carlson et al., 2009; Pautke et al., 2011).

Die hyperbare Sauerstofftherapie, die Low-Level-Laser Therapie sowie die Therapie mit Ozon stellen adjuvante Therapieansätze zur chirurgischen und konservativen Behandlung von MRONJ dar (Freiberger et al., 2007). Diese non-invasiven Ansätze könnten Behandlungsalternativen für Patienten mit Blutungsneigung, Immunsuppression, hohem Alter oder Multimorbidität bieten, die nicht mehr chirurgisch behandelt werden können (Vescovi et al., 2015).

## **4.4 Limitationen der Studie**

Die vorliegende Studie weist einige limitierende Faktoren auf, die bei den möglichen Schlussfolgerungen zu beachten sind.

### **4.4.1 Limitationen im Studiendesign**

Die erstmalige Gabe von Denosumab und Region und Zeitraum einer der DRONJ vorausgegangenen zahnmedizinischen Behandlung konnten häufig anamnestisch nicht ausführlich erfasst werden. Daraus resultierte, dass die Auswertung der zeitlichen Intervalle zwischen einem zahnärztlichen Eingriff und der Diagnosestellung der Kiefernekrose und dem Intervall zwischen der erstmaligen Gabe des Antiresorptivums bis zur Erstdiagnose DRONJ auf teilweise unpräzisen Aussagen basierte. Fehlende oder ungenaue Aussagen über den Nikotinabusus und das Verabreichungsintervall der Komedikation stellen ebenfalls einen limitierenden Faktor in der Auswertung und Schlussfolgerung der Daten dar.

Des Weiteren wirkt sich die Behandlervielfalt der beteiligten Ärzte auf die Ergebnisse aus. Besonders in Bezug auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Angaben über die klinische Präsentation und die Therapieansätze. Zukünftig sollten daher multizentrische Studien mit klar definiertem Studiendesign und einer geringen Variabilität der Behandler konzipiert werden.

### **4.4.2 Limitationen im Patientenkollektiv**

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die geringe Patientenzahl. Nur 7 (41,2 %) Patienten dieser Studie unterlagen einer reinen Denosumab-Behandlung. 10 (58,9 %) Patienten wurden Kombinationen aus Bisphosphonat- und Denosumab-Präparaten verordnet. Da diese 7 Patienten zusätzlich infolge verschiedener Grunderkrankungen mit Denosumab behandelt wurden, konnten diese Daten nicht zur Hypothesenverifizierung genutzt werden. Angesichts des Umfangs des Patientenkollektivs kann diese Dissertation nur erste Tendenzen für eventuelle Zusammenhänge mit potenziellen Risikofaktoren, dem tatsächlichen Effekt der „drug holiday“ und beim Verständnis der Pathogenese der DRONJ aufzeigen.

## 4.5 Schlussfolgerung

Als Resümee der Auswertung dieser Arbeit ist festzustellen, dass die Kiefernekrose keine rein Bisphosphonat-assoziierte Nebenwirkung ist. Die Ergebnisse, besonders hinsichtlich einer der Kiefernekrose zeitnah vorausgegangenen zahnärztlichen Behandlung, verdeutlichen die Dringlichkeit einer umfassenden Sanierung der Mundhöhlenbefunde vor Denosumab-Gabe, um die Häufigkeit einer Kiefernekrose zu verringern.

Entscheidend für den Patienten ist eine Sensibilisierung des Zahnarztes bei der Anamnese und Früherkennung, um notwendige Interventionsmaßnahmen rechtzeitig einzuleiten. Der Behandelnde muss ein Bewusstsein dafür entwickeln, dass ein deutlich konservativeres Vorgehen, bei Patienten die mit Antiresorptiva behandelt werden, im Vergleich zu anamnestisch unauffälligen Patienten, unumgänglich ist. Dazu gehört die Aufklärung über das Risiko einer DRONJ, die Behandlung potenzieller entzündlicher Prozesse im Mund-Kiefer-Bereich, gegebenenfalls konservierende und prothetische Maßnahmen an erhaltungswürdigen Zähnen sowie eine ausführliche Mundhygieneinstruktion und die halb- bis vierteljährliche Kontrolle der Umsetzung (Yarom et al., 2015). Nicht erhaltungsfähige Zähne müssen zeitnah extrahiert werden (Yarom et al., 2015). Um eine vollständige Wundheilung zu ermöglichen, sollten mindestens drei bis sechs Wochen zwischen der Extraktion und der Antiresorptiva-Therapie liegen (Yarom et al., 2015). Ziel der prätherapeutischen Mundhöhlensanierung ist es, einen notwendigen dentoalveolär-chirurgischen Eingriff während der Denosumab-Therapie zu vermeiden (Yarom et al., 2015).

Es sollten weitere Untersuchungen in Bezug auf die tatsächliche Wertigkeit der prätherapeutischen Sanierung und die klinische Darstellung des Stadiums 0 in vivo vorangetrieben werden. Ebenso muss validiert werden, ob es eventuelle Frühsymptome gibt, die eine frühzeitige Diagnose der Kiefernekrose ermöglichen.

Es besteht ein Bedarf an mehr Studien dieser Art mit umfangreicheren Patientenkohorten über einen längeren Zeitraum. Langzeitstudien, die Denosumab-Patienten von erstmaliger Gabe an begleiten, sind notwendig, um die Frage nach der klinischen Präsentation, potenziellen Risikofaktoren und unerwünschten Nebenwirkungen zu präzisieren.



Die Frage, ob Denosumab vorteilhaft in der Behandlung gegenüber Bisphosphonaten ist, kann mit den Ergebnissen dieser Studie nicht beantwortet werden. Man kann nur erste Vermutungen über eine vergleichbare Lokalisation der Nekrose, die klinische Präsentation und potenzielle Risikofaktoren im Vergleich zur BRONJ anstellen.

## 5 Zusammenfassung

Denosumab gehört zu der Wirkstoffgruppe der humanen monoklonalen Antikörper, welche analoge Effekte wie die von Osteoprotegerin im Knochenstoffwechsel induzieren und so die Osteoklastenaktivität hemmen. XGEVA® (Handelsname, Amgen, Thousand Oaks, California, USA) wird in einer Dosis von 120 mg alle vier Wochen zur Behandlung von ossären Metastasen solider Tumore und Prolia® (Handelsname, Amgen, Thousand Oaks, California, USA), mit 60 mg alle sechs Monate im Rahmen der Osteoporose-Behandlung eingesetzt. Die Auswertung der erhobenen Daten impliziert, dass nicht nur bei der Behandlung mit Bisphosphonaten, sondern auch mit Denosumab, die Kiefernekrose eine unerwünschte Nebenwirkung darstellt. Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es, einen ersten Eindruck über die Pharmakodynamik von Denosumab, die klinische Präsentation und Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der DRONJ sowie der Notwendigkeit einer prätherapeutischen Mundhöhlensanierung zu gewinnen. Dazu wurden über einen Zeitraum von 2012 bis 2015 Daten von insgesamt 17 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München erfasst und ausgewertet, die sich in diesem Zeitraum in stationärer oder ambulanter Behandlung einer DRONJ befanden. Von den 17 Patienten litten 13 (76,5 %) an einer malignen Tumorerkrankung und 4 (23,5 %) an Osteoporose. Als Leitsymptome der DRONJ wurden in dieser Studie Schmerzen und freiliegender Knochen mit n=15 (88,2 %) angegeben. Am häufigsten wurde das Stadium 2 mit n=14 (82,4 %) nach der Schweregradeinteilung der AAOMS vergeben. Es konnte eine Häufung der Lokalisation der Kiefernekrose im Unterkiefer mit n=12 (70,6 %) festgestellt werden und eine erhöhte Anfälligkeit der Prämolaren-/Molaren-Region. Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe gehen häufig der Manifestation einer MRONJ voraus. 16 (94,1 %) Patienten dieser Studie gaben eine zeitnahe zahnärztliche Behandlung vor der Erstdiagnose DRONJ an. Die zahnärztliche Sanierung der Mundhöhle vor Antiresorptiva-Gabe sollte daher oberste Priorität haben. Notwendige nicht-chirurgische und chirurgische Eingriffe, um potenzielle Infektionsherde im Kieferbereich zu beseitigen, sind jedoch auch unter antiresorptiver Therapie möglich.

## 6 Literaturverzeichnis

1. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 2014; doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031
2. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T. "Bisphosphy jaws"- high and low risk factors for bisphosphonate – induced osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg.2008; 36(2):95-103
3. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68(5):959-63
4. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, Tetradis S. Stage 0 Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2014; 72(4):702-16
5. Amgen. Amgen Receives CHMP Positive Opinion for Prolia(TM) (Denosumab) in the European Union. Thousand OAKS, Calif., Dec 18, 2009; <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=irol-newsArticle&ID=1367560>
6. Amgen. FDA Approves Amgen's Prolia® (Denosumab) for Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk for Fracture. Thousand OAKS, Calif., 2010a; <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=irol-newsArticle&ID=1433162>.
7. Amgen. FDA Approves Amgen's XGEVA® (Denosumab) for the Prevention of Skeletal-Related Events in Patients with Bone Metastases from Solid Tumors. Thousand OAKS, Calif., 2010b; <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=irol-newsArticle&ID=1498709>.

8. Amgen. FDA Approves XGEVA® (denosumab) For The Prevention Of Skeletal-Related Events In Patients With Multiple Myeloma. Thousand Oaks, Calif., Jan. 5, 2018; <https://www.amgen.com/media/news-releases/2018/01/fda-approves-xgeva-denosumab-for-the-prevention-of-skeletal-related-events-in-patients-with-multiple-myeloma/>
9. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisis A, Terpos E. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res.* 2009; 41(10):721-9
10. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A, Bisbinas I, Gerou S, Makras P. Comparative Effect of Zoledronic Acid Versus Denosumab on Serum Sclerostin and Dickkopf-1 Levels of Naive Postmenopausal Woman With Low Bone Mass: A Randomized, Head-to-Head Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(8):3206-12
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Prolia® (Denosumab). <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2010015-Prolia.pdf>  
[Stand: 12.10.2010]
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft(AkdÄ) Xgeva® (Denosumab). <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011032-Xgeva.pdf>  
[Stand 30.11.2011]
13. Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano JP, Oudard S. Osteonecrosis oft he ja wunder bisphosphonate and antiangiogenesis therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol.* 2009; 20(3):600-1

14. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. *Journal Of Clinical Oncology*. 2006; 24(6):945-52.
15. Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, Bagán L, Utrilla J, Scully C. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(3):257-62
16. Bartl R, von Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonat-Manual (2006)* -Springer Verlag, Berlin New York Heidelberg 2006; ISBN 3-540-25362-9
17. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indications strategies*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2007; ISBN 978-3-540-69869-2
18. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol*. 2008;63(1):71-7
19. Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(4):510-4
20. Bramati A, Girelli S, Farina G, Dazzani MC, Torri V, Moretti A, Piva S, Dimaiuta M, La Verde N. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab*. 2015;33(1):119-24
21. Bridgeman MB, Pathak R. Denosumab for the Reduction of Bone Loss in Postmenopausal Osteoporosis: A Review. *Clinical Therapeutics*. 2011; 33(11):1547-59.

22. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open* 2015; 1:e000014. doi:10.1136/rmdopen-2014-000014
23. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Fede OD, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.*2014; 10(2):257-75
24. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5Suppl):85-95
25. Continho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 335(1):2-13
26. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009; 361:756-65
27. Deutsche Krebsgesellschaft. Die Chemotherapie. <http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/therapieformen/chemotherapie.html> [Stand:30.09.2016,15:32]
28. Die Rote Liste® Service GmbH. [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de) [Stand 2018]
29. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulus I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-20

30. DVO. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf> [Stand:2014]
31. European Medicines Agency. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE SUMMARY OF POSITIVE OPINION for PROLIA 2009;Doc.Ref. EMA/CHMP/776168/2009
32. European Medicines Agency. Xgeva (denosumab) An overview of Xgeva and why it is authorized in the EU. [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xgeva-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/xgeva-epar-medicine-overview_en.pdf) [Stand: 03.2018a]
33. European Medicines Agency. Prolia (denosumab) An overview of Prolia and why it is authorized in the EU. [https://www.ema.europa.eu/documents/overview/prolia-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/overview/prolia-epar-summary-public_en.pdf) [Stand: 06.2018b]
34. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol.* 2009; 27(10):1564-71
35. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessi C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet.* 2011; 377(9768):813-22
36. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. Hyperbaric Oxygen Treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(7):1321-7

37. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-associated osteonecrosis of the jaw. *Ann Oncol.* 2008; 19(12):2091-2
38. Grötz KA, Piesold JU, Al-Nawas B. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BRONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen 1e18. <http://www.awmf.org>. 2012, (007/091)
39. Guarneri V, Miles D, Robert N, Dièras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. 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):181-8.
40. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. 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):1125-32
41. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(6):e429-35
42. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(2):362-80
43. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826-36



44. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, Wutzl A. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol.* 2013;49(1):66-70
45. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006; 288(12):1243-9
46. Hutchinson M, O`Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, Indresano AT, Lo JC. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(9):2232-40
47. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langae TY, Moreb JS. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw . *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40(6):605-11
48. Kianmehr N, Bidari A, Mofidi M, Bahar N. Silent osteonecrosis of the femoral head following high - dose corticosteroids in patients with systemic rheumatic diseases. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29:259
49. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, Morony S, Oliveira-dos-Santos AJ, Van G, Itie A, Khoo W, Wakeham A, Dunstan CR, Lacey DL, Mak TW, Boyle WJ, Penninger JM. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999; 397(6717):315-23
50. Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schwyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol.* 2016; 11: 101. doi: 10.1186/s13014-016-0679-6.

51. Lange W, Gabriel K. XGEVA® (Denosumab). Amgen.  
[http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/12-09-03-rhb-xgeva.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/rhb/12-09-03-rhb-xgeva.pdf?__blob=publicationFile&v=1) [Stand: 03. September 2012]
52. Lehmann KM, Hellwig E, Wenz HJ. Zahnärztliche Propädeutik. Deutscher Zahnärzterverlag Köln 2009; ISBN 978-3-7691-3370-7
53. Lehmann KM, Hellwig E, Wenz HJ. Zahnärztliche Propädeutik. Deutscher Zahnärzterverlag Köln 2012; ISBN 978-3-7691-3434-6
54. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman R, Paterson AH, Peterson MC, Fan M, Kinsey A, Jun S. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28):4431-7
55. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, Bilynsky B, Charu V, Beuzeboc P, Rader M, Viniegra M, Saad F, Ke C, Braun A, Jun S. 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):3082-92
56. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne R. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Medical Management And Pharmacology Update* 2012; 114(6):671-6
57. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9):1115-7

58. Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):127-134
59. Mehanna P, Goddard R. Bisphosphonate associated osteonecrosis: an unusual case. *Aust Dent J*. 2010; 55(3):311-3
60. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Teresa Ambrosini M, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P. 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):2156-62.
61. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsolis MC, Repousis P, Barbounis V, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112(2):195-202
62. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist* 2012; 17(2):279-87
63. O'Halloran M, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws- the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Aust Dent J*. 2014; 59(4):516-9
64. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Effects of Denosumab for the Treatment of Men with Low Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9):3161-9.

65. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(3):589-92
66. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischler T, Volkmer E, Schieker M, Stürzenbaum SR, von Tresckow E, Kolk A, Ehrenfeld M, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010a; 68(5):1158-61
67. Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acid milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010b; 68(11):2837-45
68. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012; 40(4): 303-9
69. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. 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):694-8
70. Otto S, Kwon TG, Assaf AT. Definition, Clinical Features and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In: Otto S (ed.). *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and new Agents.* Springer- Verlag, Berlin Heidelberg 2015 a; ISBN 978-3-662-43732-2
71. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M, Pautke C. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J Craniomaxillofac Surg.* 2015b;43(6):847-54

72. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, Pautke C. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1073-80
73. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi AL, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JAR, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012; 27(3):694–701.
74. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwinski E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daisadeh NS, Wang A, Gavin M, Libanati C, Wagman RB, Bone HG. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2773-83
75. Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischer T, Kreutzer K, Steiner T, Weitz J, Otto S, Wolff KD, Stürzenbaum SR, Kolk A. Tetracycline Bone Fluorescence: A Valuable Marker for Osteonecrosis Characterization and Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68:125-129
76. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff KD, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Kolk A. 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):84-91
77. Pautke C. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In: Otto S (ed.). *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and new Agents.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2015; ISBN 978-3-662-43732-2

78. Peters KM, König DP. Fortbildung Osteologie 3. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2010; ISBN 978-3-642-05384-9
79. Probst FA, Probst M, Bisdas S. Imaging Modalities and Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In: Otto S (ed.). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and new Agents. Springer- Verlag, Berlin Heidelberg 2015; ISBN 978-3-662-43732-2
80. Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, Hofbauer LC. Osteonecrosis of the Jaw After Osteoporosis Therapy With Denosumab Following Long-term Bisphosphonate Therapy. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4):418-9
81. Reichl FX, Mohr K, Hein L, Hickel R. Taschenatlas der Pharmakologie und Toxikologie für Zahnmediziner. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2007; ISBN 978-3-13-142571-3
82. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients-a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2003; 32(3):289-95.
83. Rieth A, Gabriel K. Prolia® (Denosumab). Amgen.  
<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130220.pdf>  
[Stand: 20.02.2013]
84. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol. 2009;20(1):137-45

85. Ristow O, Otto S, Geiß C, Kehl V, Berger M, Troeltzsch M, Koerdt S, Hohlweg-Majert B, Freudlsperger C, Pautke C. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(2):157-166.
86. Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evolution of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(5 Suppl): S 19-25
87. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016; 6(2): 97–104.
88. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J.* 2009; 35(3):119-30
89. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology.* 2012; 29(3):177-87
90. Schwenger N, Ehrenfeld M. *Chirurgische Grundlagen.* Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1981,2008; ISBN 978-3-13-593404-4
91. Schwenger N, Ehrenfeld M. *Zahnärztliche Chirurgie.* Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2009; ISBN 978-3-13-116964-8

92. Sim le W, Sanders KM, Borromeo GL, Seymour JF, Ebeling PR. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3887-93
93. Soda T, Fukumoto R, Hayashi T, Oka D, Fujimoto N, Koide T. Case of prostate cancer associated with bosphosphonate-related osteonecrosis of the jaw followed by retropharyngeal abscess. *Hinyokika Kiyō.* 2013; 59(9):587-91
94. Stenzl A, Fehm T, Hofbauer LC, Jakob F. Knochenmetastasen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; ISBN:978-662-43470-3
95. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E. 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):449-60.
96. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. 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):5132-9.
97. Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Lloid M, Drew SP, Schubert MM. Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 May;119(5):584-92
98. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K. Physiology and pharmacology of non-bisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc.* 2012; 78:c85



99. Urade M. Diabetes mellitus and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Clin Calcium* 2009; 19(9):1332-8
100. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-62
101. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E. Adjuvant Treatment Options in the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In: Otto S (ed.). *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and new Agents.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2015; ISBN 978-3-662-43732-2
102. Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodeling in the adult rat. *Anat Rec.* 1980; 196(2):191-200
103. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A mety-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett.* 2014; 7:1997-2002
104. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(2):153-63
105. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Olinick J, Chao M, Kalachikov S, Cayani E, Bartlett FS 3<sup>rd</sup>, Frankel WN, Lee SY, Choi Y. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem.* 1997; 272(40):25190-4

106. Yarom N, Fedele S. Risk Reduction of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. In: Otto S (ed.). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and new Agents. Springer- Verlag, Berlin Heidelberg 2015; ISBN 978-3-662-43732-2
  
107. Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. Clin Interv Aging. 2012;7:331-8

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der MRONJ nach Empfehlung der AAOMS aus dem Jahr 2014 (AAOMS, 2014).

Tabelle 2: Übersicht der erfassten Patientendaten.

Tabelle 3: Zusammenfassung der wesentlichen Grunddaten des Patientenkollektivs (n=17).

Tabelle 4: Übersicht der applizierten Präparate und dem Intervall zwischen der erstmaligen Gabe und der Erstdiagnose DRONJ.

Tabelle 5: Darstellung des zeitlichen Intervalls zwischen einer der DRONJ vorausgegangenen zahnmedizinischen Behandlung und der Erstdiagnose DRONJ.

Tabelle 6: Darstellung der klinischen Erscheinungsbilder einer DRONJ im untersuchten Patientenkollektiv (n=17).

Tabelle 7: Häufigkeit und prozentuale Verteilung der Schweregrade einer DRONJ im untersuchten Patientenkollektiv (n=17).

.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Abb.	Abbildung
BRONJ	bisphosphonat-related osteonecrosis of the jaw
CT	Computertomographie
DRONJ	denosumab-related osteonecrosis of the jaw
DVT	dentale Volumentomographie
MRONJ	Medication-related osteonecrosis of the jaw
OPG	Osteoprotegerin
OPT	Orthopantomographie
RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
RANKL	Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand
SNPs	single nucleotid Polymorphismen

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung bei Erstdiagnose der DRONJ.

Abb. 2: Altersverteilung bezogen auf die Grunderkrankungen  
Tumorerkrankung und Osteoporose bei Erstdiagnose der DRONJ.

Abb. 3: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der DRONJ im Gesamtpatientengut n=17.

## 10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ehrenfeld danke ich für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit und Promotion an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto gilt mein außerordentlicher Dank für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation sowie für seine Unterstützung und seinen fachlichen Rat.

Einen herzlichen Dank richte ich an meine beiden Betreuer, Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Troeltzsch und Herrn Egon Burian für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung, die konstruktive Kritik und die aufmunternden Worte.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich stets unterstützten und motivierten.

# 11 Eidesstattliche Versicherung

Heydasch, geb. Runge, Madlen

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Denosumab-assoziierte Kiefernekrosen: Klinische Präsentation und Potenzielle Risikofaktoren“

selbstständig 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 vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Leimbach, den 10.01.19  
Ort, Datum

Madlen Heydasch  
Unterschrift Doktorandin