

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



**Der Einfluss verschiedener Strategien der antiresorptiven Therapie  
auf den Zeitpunkt des Auftretens und den chirurgischen  
Therapieerfolg der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose**

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

vorgelegt von  
Dr. med. Alexander Wick  
aus Stade  
2020

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Erster Gutachter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke

Zweiter Gutachter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Pietschmann

Weitere Gutachter: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
1.1	Knochenstoffwechsel.....	8
1.2	<b>Antiresorptiva</b> .....	<b>9</b>
1.2.1	Biochemie, Wirkmechanismus und Pharmakodynamik der Antiresorptiva .....	10
1.2.2	Die antiresorptive Therapie.....	14
1.2.3	Nebenwirkungen der antiresorptiven Therapie .....	15
1.3	<b>Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ)</b> .....	<b>16</b>
1.3.1	Definition und klinisches Erscheinungsbild.....	17
1.3.2	Pathogenese .....	20
1.3.3	Risikominimierung .....	21
1.3.4	Epidemiologie.....	21
1.3.5	Diagnostische Hilfsmittel.....	22
1.3.6	Differentialdiagnose.....	22
1.3.7	Therapie und Behandlungsstrategien.....	23
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>25</b>
2.1	Grundlagen .....	25
2.2	Patientencharakteristik .....	25
2.3	Therapie, operative Technik und klinischer Erfolg .....	25
2.4	Datenerhebung und Ausschluss .....	28
2.5	Untersuchungsprotokoll und Auswertung .....	30
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>
3.1	Patientenkollektiv, Grunderkrankung und Antiresorptive Therapie.....	32
3.2	Auslösende Faktoren .....	39
3.3	Klinische Manifestation.....	41
3.4	Läsionen und Lokalisation.....	44
3.5	Zeitlicher Verlauf .....	47
3.6	Therapie und Outcome.....	53
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>58</b>
4.1	Patientenkollektiv, Grunderkrankung und antiresorptive Therapie .....	58
4.2	Auslösende Faktoren .....	60
4.3	Klinische Manifestation.....	61
4.4	Läsionen und Lokalisation.....	61
4.5	Zeitlicher Verlauf und Dosierung.....	63

<b>4.6</b>	<b>Therapie und Outcome</b> .....	<b>65</b>
4.6.1	Konservative vs. Chirurgische Therapie.....	67
<b>4.7</b>	<b>Limitationen</b> .....	<b>69</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>86</b>
<b>9</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>87</b>

## Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1 - Osteoklastenaktivierung</u> .....	9
<u>Abbildung 2 - Wirkmechanismus der Bisphosphonate</u> .....	12
<u>Abbildung 3 - Wirkmechanismus von Denosumab</u> .....	13
<u>Abbildung 4 - Klinische Präsentation von MRONJ</u> .....	17
<u>Abbildung 5 - Postoperative Röntgenkontrolle</u> .....	27
<u>Abbildung 6 - Postoperative Röntgenkontrolle</u> .....	28
<u>Abbildung 7 - Patientenkollektiv</u> .....	29
<u>Abbildung 8 - DNO Gaben bis zum Auftreten von MRONJ</u> .....	37
<u>Abbildung 9 - Klinische Manifestation</u> .....	43
<u>Abbildung 10 - Läsionen und Lokalisation</u> .....	45
<u>Abbildung 11 - Kaplan-Meier: Zeit von ART-Erstgabe bis zum Auftreten von MRONJ</u> .....	51
<u>Diagramm 1 - Altersverteilung</u> .....	33
<u>Diagramm 2 - Geschlechterverteilung</u> .....	33
<u>Diagramm 3 - Grunderkrankungen mit skelettaler Manifestation</u> .....	34
<u>Diagramm 4 - Antiresorptive Medikation</u> .....	35
<u>Diagramm 5 - DNO-Dosierung</u> .....	36
<u>Diagramm 6 - Triggerfaktoren für das Auftreten von MRONJ</u> .....	40
<u>Diagramm 7 - Klinische Manifestation von MRONJ</u> .....	42
<u>Diagramm 8 - Dauer der antiresorptiven Therapie</u> .....	47
<u>Diagramm 9 - Wechsel der antiresorptiven Therapie von BP auf DNO in Gruppe II</u> .....	48
<u>Diagramm 10 - Zeit zwischen Beginn der ART und dem Auftreten von MRONJ</u> .....	49
<u>Diagramm 11 - Zeit zwischen Beginn der ART und dem Auftreten von MRONJ (DNO/BP)</u> ..	50
<u>Diagramm 12 - Therapeutisches Outcome in Gruppe I (DNO)</u> .....	54
<u>Diagramm 13 - Therapeutisches Outcome in Gruppe II (DNO/BP)</u> .....	54
<u>Diagramm 14 - Therapeutisches Outcome in Gruppe III (BP)</u> .....	55
<u>Tabelle 1 - Einteilung der Bisphosphonate</u> .....	10
<u>Tabelle 2 - Klinisches Erscheinungsbild von MRONJ</u> .....	18
<u>Tabelle 3 - Stadieneinteilung von MRONJ</u> .....	19
<u>Tabelle 4 - Risikoprofile bei antiresorptiver Therapie</u> .....	22
<u>Tabelle 5 - Untersuchungsprotokoll</u> .....	31
<u>Tabelle 6 - Patientenkollektiv</u> .....	32
<u>Tabelle 7 - Grunderkrankunge</u> .....	34
<u>Tabelle 8 - Antiresorptive Therapie</u> .....	35
<u>Tabelle 9 - DNO Dosierung und Drug Holiday</u> .....	36
<u>Tabelle 10 - Zusammenfassung Patientenkollektiv, Grunderkrankungen, Antiresorptiva</u> .....	38
<u>Tabelle 11 - Triggerfaktoren</u> .....	39
<u>Tabelle 12 - Klinische Manifestation und Schweregrad der Läsionen</u> .....	42
<u>Tabelle 13 - Anzahl der MRONJ-Läsionen</u> .....	44
<u>Tabelle 14 - Lokalisation der MRONJ-Läsionen</u> .....	46
<u>Tabelle 15 - Zeitlicher Verlauf von ART Dauer und Auftreten von MRONJ</u> .....	49
<u>Tabelle 16 - Kruskal-Wallis-Test</u> .....	52
<u>Tabelle 17 - Inzidenz von MRONJ seit Beginn der ART</u> .....	52
<u>Tabelle 18 - Therapeutisches Outcome</u> .....	53
<u>Tabelle 19 - Kreuztabelle Outcome nach chirurgischer Therapie</u> .....	56
<u>Tabelle 20 - Chi-Quadrat-Test</u> .....	56
<u>Tabelle 21 - statistische Testung des Outcomes Gruppe I (DNO) vs. Gruppe II (DNO/BP)</u> ..	56
<u>Tabelle 22 - statistische Testung des Outcomes Gruppe I (DNO) vs. Gruppe III (BP)</u> .....	57
<u>Tabelle 23 - statistische Testung des Outcomes Gruppe II (DNO/BP) vs. Gruppe III (BP)</u> ....	57

## 1 Einleitung

Die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) stellt eine schwerwiegende Nebenwirkung der antiresorptiven Therapie (ART) vor allem bei neoplastischen Grunderkrankungen mit Knochenbeteiligung und der Osteoporose dar und ist insbesondere mit der Applikation von Bisphosphonaten (BP) und Denosumab (DNO) vergesellschaftet. MRONJ kann sich klinisch in unterschiedlicher Ausprägung u.a. durch freiliegenden, nekrotischen Knochen, Fistelbildung und Abszedierung sowie pathologische Frakturen manifestieren und geht mit einer verminderten Lebensqualität für betroffene Patienten einher (Schiegnitz et al., 2018). Aufgrund erhöhter Tumorinzidenzen, verlängertem Patientenüberleben, adjuvanten antiresorptiven Therapie-Strategien und erhöhten Anwendungszahlen in der first-line Therapie bei Osteoporose stellt MRONJ ein Krankheitsbild von wachsender Bedeutung dar (Ristow et al., 2015; Schiodt et al., 2019).

Grundsatzdiskussionen über die unterschiedlichen Behandlungsstrategien haben die Literatur der letzten Dekade beeinflusst. Wissenschaftliche Studien legen nahe, dass chirurgische Therapieansätze signifikant höhere Erfolgsraten zeigen, als primär konservative Behandlungen. Im europäischen Raum hat sich daher bereits in Frühstadien der Erkrankung der chirurgische Ansatz durchgesetzt (Schiodt et al., 2019). Tatsache ist es jedoch, dass die verschiedenen Forschungsgruppen stark variierende Ergebnisse nach chirurgischer Therapie bei MRONJ mit Erfolgsraten zwischen 70 und 90% berichten (Aljohani et al., 2018; Mucke et al., 2011; Nonnenmuhlen et al., 2019; Otto et al., 2016; Ristow et al., 2017). Die Erfahrung des Operateurs, die angewandten operativen Techniken, der Zeitpunkt der Operation (OP), das Ausmaß und der Schweregrad der Erkrankung sowie die ursächlichen Grunderkrankungen und Komorbiditäten beeinflussen den chirurgischen Therapieerfolg (Otto et al., 2012; Then et al., 2012).

Sowohl BP als auch DNO stellen potente Inhibitoren der Osteoklasten Maturation und Aktivität dar, ihre jeweiligen pharmakologischen und pharmakokinetischen Effekte unterscheiden sich jedoch stark voneinander.

Oral oder intravenös applizierte BP binden selektiv an Hydroxyapatite und akkumulieren somit im Knochen. Bei der Freisetzung aus dem Knochen und in löslicher Form interferieren BP intrazellulär mit dem Mevalonat-Signalweg und inaktivieren hierüber Osteoklasten aber auch andere Zellen (Otto, Pautke, et al., 2010). BP zeigen hierbei eine starke Organspezifität und verbleiben über Monate und Jahre

im Knochen gebunden. Eine Therapieunterbrechung von BP scheint auf den ersten Blick keinen unmittelbaren Effekt zu erzielen.

Im Gegensatz hierzu, wird der humane monoklonale Antikörper Denosumab (DNO) subkutan injiziert. Durch kompetitive Bindung an den RANK Liganden - ein Schlüssel-Zytokin für die Differenzierung, Maturation und Aktivierung von Osteoklasten - inhibiert DNO die Knochenresorption und das Remodelling. Als allogen Protein wird auch DNO innerhalb weniger Wochen durch das Immunsystem inaktiviert und reichert sich nicht im Körper an. Der potentielle Effekt einer Therapieunterbrechung (sog. drug holiday) bei DNO scheint offensichtlich.

Aufgrund dieser pharmakologischen Unterschiede könnten das Auftreten von MRONJ sowie der Therapieerfolg der Erkrankung von der entsprechenden ART abhängen. Ein zusätzlich verstärkender Effekt der beiden Antiresorptiva (AR) könnte darüber hinaus bei der sequentiellen Therapie mit beiden Medikamenten (i.d.R. zuerst BP, dann DNO) entstehen. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nur wenige Studien mit kleinen Gruppengrößen, die den Fokus auf das zeitliche Auftreten von MRONJ sowie den Therapieerfolg anhängig von unterschiedlichen antiresorptiven Medikamenten legen (Aljohani et al., 2018; Schiodt et al., 2018; Yarom et al., 2018).

Das Ziel dieser Arbeit bestand daher darin, Unterschiede im Zeitpunkt des Auftretens und im Therapieerfolg von MRONJ bei Patienten, die entweder ausschließlich mit BP oder DNO sowie bei Patienten die sequentiell mit BP und DNO antiresorptiv behandelt wurden, aufzuzeigen. Hierzu erfolgte der retrospektive Vergleich dreier AR-Gruppen (DNO, BP und DNO/BP), die sich zur chirurgischen Therapie von MRONJ im Zeitraum zwischen 2011 und 2019 in der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ in Behandlung befanden.

## 1.1 Knochenstoffwechsel

Der menschliche Knochen unterliegt kontinuierlichen Auf- und Umbauprozessen. Um der ständigen Belastung und auch wechselnden Bedürfnissen angepasst zu werden, wird die gesamte Knochensubstanz in regelmäßigen Intervallen umgebaut und erneuert. Dieser als „bone remodelling“ bezeichnete Prozess wird durch die spezialisierten Zellsysteme der Osteoklasten und Osteoblasten ermöglicht (Bartl, 2014; Bartl et al., 2007).

Die Osteoklasten dienen dem Abbau des Knochens. Ein histologisches Merkmal ist besonders die stark gefaltete Zellmembranen der sog. „Bürstensaum“. In diesen Zwischenraum von Knochen und Osteoklast erfolgt die eigentliche Knochenresorption durch die Freisetzung von Salzsäure und proteolytischen Enzymen, die einen deutlich erniedrigten pH Wert von ca. 4,5 bedingen. Der mineralisierte Knochen wird damit aufgelöst, Calcium-Ionen werden freigesetzt und weitere Bestandteile der Knochenmatrix phagozytiert, es entstehen Hohlräume, die sog. „Howship-Lakunen“.

Die Aktivierung der Osteoklasten kann nicht direkt sondern nur sekundär über verschiedene Hormone erfolgen. An ihrer Oberfläche befindet sich z.B. das Transmembranprotein „Receptor Activator of NF- $\kappa$ B“ (RANK). Mit der Freisetzung von Parathormon kommt es zur Sezernierung des „Receptor Activator of NF- $\kappa$ B-Liganden“ (RANKL) aus den Osteoblasten. Mit der Bindung von RANK-L an RANK beginnt die Differenzierung von Monozyten des Knochenmarks zu aktiven Osteoklasten. Eine Hemmung der Osteoklasten ist direkt über Calcitonin, sowie auch indirekt über Osteoprotegerin (OPG) durch den „receptor activator of NF- $\kappa$ B Liganden“ (RANKL) möglich (Boyle et al., 2003)

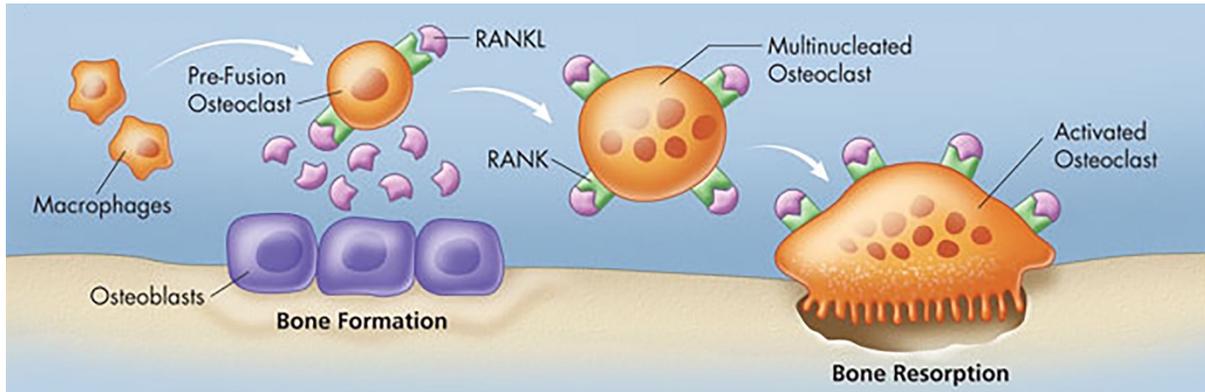


Abbildung 1 – Osteoklastenaktivierung, nach (Josse, 2009)

In Abbildung 1 ist die Maturation der Makrophagen zu aktivierten Osteoklasten unter dem Einfluss des RANK-Liganden dargestellt.

Der Knochenaufbau erfolgt im Gegensatz hierzu deutlich langsamer über die Osteoblasten. Sie ummanteln die Knochenoberfläche und sind über sog. „gap-junctions“ untereinander verbunden. Durch Freisetzung von Hydroxylapatit in das Interstitium wird die Grundlage der Knochenmatrix gebildet. Hierbei werden die Osteoblasten selbst in das neue Gewebe eingemauert und wandeln sich um in Osteozyten, welche dem Nährstoffaustausch und der Regulation des Knochenumbaus dienen.

Die Osteoblasten Aktivierung erfolgt durch verschiedene Wachstumsfaktoren (IGF, TGF, FGF, PDGF), knochenmorphogenetische Proteine (BMP), Fluoride und Parathormon. Die Hemmung erfolgt u.a. durch sympathische Nervenendigungen sowie Leptin (Siegenthaler et al., 2001).

## 1.2 Antiresorptiva

Antiresorptive Medikamente (AR) haben zum einen die Aufgabe, eine positive Knochenbilanz zu bewirken, d.h. dass mehr Knochen auf- als abgebaut wird. Sie werden erfolgreich zur Behandlung von verschiedenen Osteopathien angewandt. Zum anderen werden BP eingesetzt, um eine übermäßige und lokalisierte Knochenresorption zu verhindern, z.B. um das Fortschreiten von Metastasen zu unterdrücken.

Bereits 1880 wurden die ersten BP synthetisiert, doch erst in den letzten 40 Jahren wurde ihr therapeutischer und diagnostischer Nutzen erkannt und erforscht (Bartl et al., 2007). Die erste erfolgreiche medizinische Applikation von BP erfolgte 1969 zur Therapie einer Myositis ossificans progressiva durch orale Gabe von Etidronat

(Bassett et al., 1969). Die inhibierende Wirkung der BP auf die osteoklastische Knochenresorption wurde in den folgenden Jahren intensiv untersucht und modernere, potentere Wirkstoffe entwickelt.

Dagegen erfolgte die Zulassung von Denosumab erst 2010 (USA) beziehungsweise 2012 (Europa) für die Therapie von Osteoporose, Knochenmetastasen und Riesenzelltumoren (Lipton et al., 2012; Pageau, 2009).

Etwa 90 % aller Osteopathien basieren auf einer Überaktivität der Osteoklasten. Die Therapie dieser Erkrankungen erfolgt heute in erster Linie durch die Gabe von BP und neuerdings auch DNO (Bartl, 2014). Die antiresorptive Therapie (ART) ist jedoch nicht ausschließlich auf diese beiden Hauptgruppen beschränkt. Auch die Wirkstoffe Bevacizumab, Sunitinib und Everolimus wirken antiresorptiv. Über den genauen Wirkmechanismus dieser Medikamente ist bisher wenig bekannt, auch hier liegt wohl eine Hemmung der Osteoklastenaktivität zugrunde (Giancola et al., 2013; Mena et al., 2010; Troeltzsch et al., 2012). Aufgrund der geringen Studienlage soll in dieser Arbeit jedoch nicht näher auf diese Therapeutika eingegangen werden.

### 1.2.1 Biochemie, Wirkmechanismus und Pharmakodynamik der Antiresorptiva

Biochemisch stellen BP Analoga der Pyrophosphate dar. Das zentrale Sauerstoffatom ist hier jedoch gegen ein Kohlenstoffatom getauscht, wodurch eine erhöhte Hitzebeständigkeit und ein Schutz gegen enzymatische Hydrolyse bestehen. Den Kohlenstoffatomen sind unterschiedliche Restgruppen angehängt. Entsprechend dieser Seitenketten werden BP wie folgt unterteilt (Bartl et al., 2007; Pageau, 2009):

<b>Bisphosphonate</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>Handelsnamen</b>
BP ohne Stickstoffsubstitution	Etidronat	Etidronat
	Clodronat	Ostac, Bonefos
BP mit Stickstoffsubstitution	Risedronat	Actonel, Actonel + Calcium
	Zoledronat	Zometa, Aclasta
Amino-BP	Pamidronat	Aredia
	Alendronat	Fosamax, Fosavance
Amino-BP mit Stickstoffsubstitution	Ibandronat	Bondronat, Bon(v)iva

Tabelle 1 - Einteilung der Bisphosphonate (nach Bartl et al., 2007)

BP können oral oder auch intravenös verabreicht werden. Die gastrointestinale Absorptionsrate beträgt meist unter 1%, jedoch ist bereits diese geringe Dosis als effektiv zu betrachten, da BP eine sehr hohe Organspezifität für den Knochen aufweisen. Die Verteilung im Organismus erfolgt hämatogen. Etwa zwei Drittel des absorbierten Wirkstoffes binden an Calcium des Hydroxyapatits in den Lakunen an der Oberfläche des Knochens und werden im Verlauf des Remodelling in diesen eingelagert. Das ungebundene Medikament wird unverstoffwechselt über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit der ungebundenen BP im Blutplasma liegt, je nach Wirkstoff zwischen 1 und 16 Stunden. Die Halbwertszeit der an die Knochenoberfläche gebundenen BP liegt bei 150-200 Stunden, in den Knochen eingebaut, kann der Wirkstoff über Jahre im Organismus verbleiben (Bartl et al., 2007; Pageau, 2009; Sato et al., 1991). Hierbei sei angemerkt, dass BP keineswegs spezifisch auf Osteoklasten wirken, sondern ein dosisabhängiges Zellgift darstellen, das intrazellulär auf den, in jeder Zelle vorkommenden, Mevalonatstoffwechsel wirkt (Shipman et al., 1998).

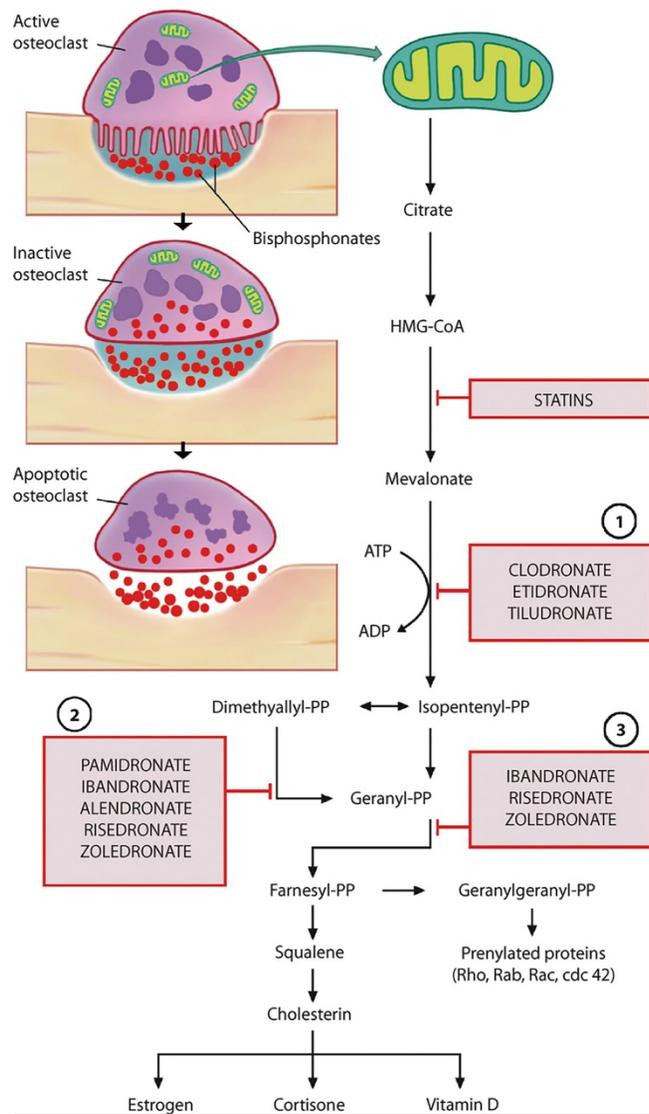


Abbildung 2 – Wirkmechanismus der Bisphosphonate (nach Bartl et al. 2007, Otto et al., 2015)

Abbildung 2 stellt den zellulären und biochemischen Wirkmechanismus der Stickstoffhaltigen Bisphosphonate dar. Im linken Teil ist die zelluläre Aufnahme von BP in aktive Osteoklasten und deren damit verbundene Inaktivierung bzw. Apoptose im Falle von erhöhter BP Dosierung gezeigt. Die rechte Darstellung zeigt die biochemische Wirkung der BP der ersten (1), zweiten (2) und dritten (3) Generation auf den Mevalonatstoffwechsel.

Der größte therapeutische Nutzen der BP besteht in der Inhibition der Knochenresorption und beginnt etwa 24 Stunden nach Applikation. Als Zielzellen hierfür dienen in erster Linie die Osteoklasten und ihre Vorläuferzellen aber auch in geringem Ausmaß Osteoblasten und Osteozyten. Die Wirkungsintensität der BP ist stark abhängig vom pH-Wert des umliegenden Gewebes: im sauren Milieu werden besonders stickstoffhaltige BP vermehrt aus dem Knochen freigesetzt und aktiviert. Durch Pino- und Endozytose werden die freigesetzten BP von den Osteoklasten aufgenommen. Hier hemmen sie verschiedene Stoffwechselvorgänge, so dass es zu einer Inaktivierung der Osteoklasten kommt. Höhere Dosen an BP leiten darüber hinaus die Apoptose ein und hemmen die Proliferation von Vorläuferzellen zu murenen Osteoklasten. Die Knochenresorption unterbleibt (Bartl et al., 2007; Fleisch, 1998; Sato et al., 1991). Durch die Hemmung intrazellulärer Signaltransduktion können Tumorwachstum und die Ausbreitung ossärer und viszeraler Metastasen aufgrund dieses, dosisabhängigen, zytotoxischen Effektes verlangsamt oder gar unterdrückt werden (Diel et al., 1998; Monkkonen et al., 2006; Roelofs et al., 2006).

Das seit 2010 in den USA zugelassene Medikament Denosumab (Handelsnamen: Prolia, XGEVA) stellt einen neuen Vertreter der ART dar. Dieser humane monoklonale Antikörper wurde speziell entwickelt um RANKL durch spezifische Bindung zu neutralisieren und somit den RANK/RANKL-Signalweg zu unterdrücken. Die Aktivierung der Osteoklasten wird somit gehemmt. Auch wenn der Wirkmechanismus ein anderer ist, so ist der Effekt doch der gleiche: die Unterdrückung der Knochenresorption (Henry et al., 2011).

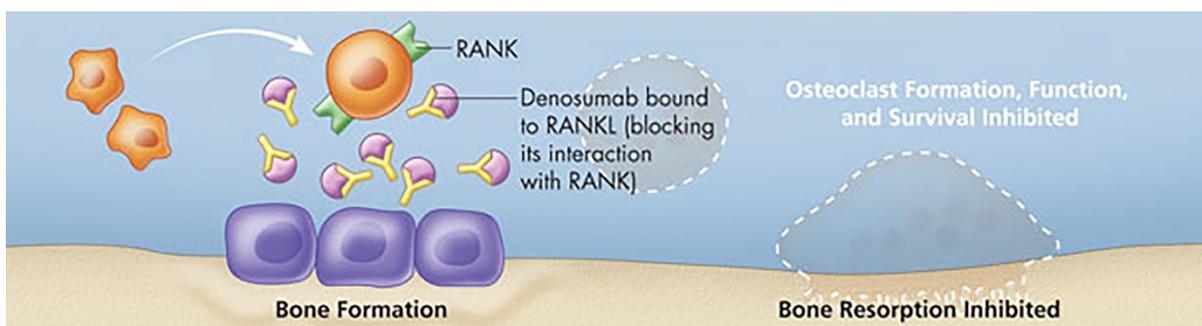


Abbildung 3 - Wirkmechanismus von Denosumab, nach (Josse, 2009)

In Abbildung 3 ist die spezifische Bindung des RANK-Liganden durch DNO gezeigt. Der RANK-RANKL Signalweg wird somit inhibiert, die Maturation von Makrophagen zu aktiven Osteoklasten unterbleibt.

Die Applikation von DNO erfolgt subkutan, etwa 61% werden bioverfügbar. Die maximale Serumkonzentration wird ca. 5-21 Tage später erreicht, die Halbwertszeit beträgt etwa 26 Tage. DNO verbleibt für bis zu neun Monate verfügbar im Organismus, wird jedoch nicht in den Knochen eingebaut. Die Elimination erfolgt durch Phagozytose über das retikuloendotheliale System (Narayanan, 2013).

### 1.2.2 Die antiresorptive Therapie

Die antiresorptive Therapie findet ihren Einsatz in der Behandlung von malignen Erkrankungen mit skelettaler Manifestation wie z.B. dem Mamma- oder Prostata-Karzinom, dem Multiplen Myelom oder auch in der Osteoporose Therapie. Tumorzellen sezernieren oftmals Wachstumsfaktoren die die Aktivität der Osteoklasten, und damit den Knochenabbau, steigern. Werden die Osteoklasten durch AR gehemmt, wird auch dieser Effekt reduziert. Das Auftreten von skelettalen Komplikationen, wie pathologischen Frakturen und chronischen Schmerzen, die oft mit den beschriebenen Erkrankungen einher gehen, können so durch eine ART um 30-50 % reduziert werden (Coleman et al., 2011; Ruggiero et al., 2009). Darüber hinaus wurde ein direkter wachstums- und proliferationshemmender „Anti-Tumor-Effekt“ der BP auf Tumorzellen beschrieben, so dass auch Wachstum und Ausbreitung von ossären Metastasen unterschiedlichen Ursprungs durch ART reduziert bzw. verhindert werden können (Aapro et al., 2012; Iguchi, 2012; Rosen et al., 2004). Nachfolgend soll die spezielle Anwendung der ART bei den o.g. Erkrankungen erwähnt werden:

Das **Multiple Myelom** geht oft mit frühzeitigen pathologischen Frakturen einher. Hochdosierte intravenöse Gaben von insbesondere Zoledronat konnten die Morbidität deutlich vermindern. Um das Auftreten von Nebenwirkungen zu minimieren sollte die Therapie in drei Monats Intervallen erfolgen (Lacy et al., 2006; Then et al., 2012).

Das **Mamma-Karzinom** stellt den häufigsten Tumor von Frauen der Industrienationen dar. Etwa 70 % der betroffenen Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung Knochenmetastasen. Auch hier konnten durch Zoledronat Komplikationen, wie pathologische Frakturen, um ein Drittel reduziert, aber auch die Mortalität der Patienten verringert werden (Gnant, 2012; Hatoum, Lin, Smith, et al., 2011; Huang et al., 2012).

Bei der männlichen Bevölkerung hingegen zählen das **Prostata-Karzinom** und weitere urogenitale Tumoren zu den häufigsten malignen Erkrankungen. Ossäre Metastasen und weitere Komplikationen stellen sich bei diesen Erkrankungen ebenso ein. Eine frühzeitige Therapie mit Zoledronat kann sowohl die Mortalität vermindern als auch das Auftreten von Komplikationen verringern (Aapro & Saad, 2012; Hatoum, Lin, Guo, et al., 2011).

Die **Osteoporose** stellt ein vielfältiges Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität, besonders bei Frauen im postmenopausalen Alter dar. Das, bei der Osteoporose deutlich erhöhte, Frakturrisiko von u.a. Wirbelkörper und Beckenknochen, kann durch die Einnahme von BP um bis zu 70% reduziert werden. Die Ursache der Osteoporose lässt sich so jedoch nicht behandeln, so dass eine Dauertherapie notwendig wird (Yates, 2013).

Als neuer Baustein der ART darf seit 2010 auch der monoklonale Antikörper DNO verwendet werden. Die Indikationsstellung zur Therapie mit DNO ist prinzipiell identisch zu der mit BP, sprich Erkrankungen, die mit einem erhöhten Knochenabbau und/oder skelettalen Metastasen einhergehen.

Bei der Osteoporose erfolgt eine Dosierung von 60 mg in sechsmonatigen Intervallen. Der therapeutische Nutzen scheint gleichbedeutend dem mit Zoledronat zu sein: Das Frakturrisiko wird reduziert, die Knochendichte erhöht (Henry et al., 2011; Qi et al., 2014; Sutton et al., 2012).

Bei den malignen Erkrankungen erfolgt eine Dosierung von 120mg in vierwöchentlichen Intervallen. Die Unterdrückung des Knochenabbaus durch DNO, bei Mamma- und Prostata-Karzinomen, wird in der Literatur sogar als effektiver als mit Zoledronat beschrieben (Henry et al., 2011; Stopeck et al., 2010; Yee et al., 2012). Einen Vorteil gegenüber BP bietet DNO da es nicht über die Nieren ausgeschieden wird und so auch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden kann (Anastasilakis et al., 2012).

### **1.2.3 Nebenwirkungen der antiresorptiven Therapie**

Keine Therapie ist ohne Nebenwirkungen. Bei der oralen BP-Therapie treten Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sowie abdominelle Schmerzen in 2-10% auf (Bartl et al., 2007). Die intravenöse BP-Therapie kann in 20-40% der Fälle zu leichten Akute-Phasen-Reaktionen führen die mit Fieber, CRP und IL-6 Erhöhung einhergehen. Im

Verlauf limitieren sich diese Erscheinungen jedoch von selbst. Bei Niereninsuffizienz oder Dehydrierung können BP nephrotoxisch sein. Die schwerwiegendste Nebenwirkung der BP stellt die BP-assoziierte-Kiefernekrose (BRONJ) dar (Bartl et al., 2007; Otto, Pautke, et al., 2010).

Die Nebenwirkungen von DNO sind ähnlich mit denen der BP. Durch die Hemmung von RANKL, einem T-Zell Aktivator, kann konsekutiv die Proliferation der Lymphozyten gehemmt werde. Durch diese Beeinflussung des Immunsystems, kann es in seltenen Fällen zu Infektionen aber auch zur Bildung von Neoplasien kommen (Sutton & Riche, 2012). Das Auftreten von DNO-assoziiertes-Kiefernekrose (DRONJ) stellt genauso wie BRONJ die schwerste Komplikation dar. Gemeinsam wird diese Erkrankung unter dem Sammelbegriff Medikamenten-assoziierte-Kiefernekrose (MRONJ) zusammengefasst (Ristow et al., 2015) und soll in dieser Arbeit genauer untersucht werden.

Auch extraorale Manifestation der Osteonekrose nach ART konnten in wenigen Fällen beschrieben werden, die u.a. die Gehörgänge betrafen. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist jedoch äußerst rar und spielt zum gegenwärtigen Zeitpunkt, verglichen mit der Komplikation der MRONJ eine untergeordnete Rolle (Otto et al., 2015).

### **1.3 Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ)**

Die Medikamenten-assoziierte-Kiefernekrose stellt eine schwerwiegende Komplikation der ART dar und geht mit dem Leitsymptom „freiliegender Kieferknochen“, sowie einer z.T. starken Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten einher. 2001 wurden die ersten Fälle mit freiliegenden Kieferknochen beschrieben, 2003 erschienen die erste wissenschaftlichen Publikationen über den Zusammenhang zwischen ART mit BP und dem Auftreten von Nekrosen des Kieferknochens (Marx, 2003; Migliorati, 2003; J. Wang et al., 2003). Ca. sieben Jahre später wurden die ersten Kiefernekrosen unter antiresorptiver Therapie mit DNO beschrieben.

### 1.3.1 Definition und klinisches Erscheinungsbild

Entsprechend der Leitlinie für Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (ARONJ) liegt eine MRONJ vor, wenn die drei folgenden Kriterien erfüllt werden (Schiegnitz et al., 2018):

- a) Freiliegender, oder über eine intra- bzw. extraorale Fistel sondierbarer, Kieferknochen über einen Zeitraum von mehr als 8 Wochen.
- b) Aktuelle oder vergangene antiresorptive Therapie in der Patientenanamnese
- c) Anamnestisch keine Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich oder metastatische Erkrankung der Kiefer

Freiliegender nekrotischer Knochen ist das Leitsymptom dieser Erkrankung und kann bei bis zu 93,9% (Otto et al., 2011) aller Fälle nachgewiesen werden. Das klinische Erscheinungsbild des exponierten Knochens kann stark variieren und von kleinen Knochenkanten über punktförmige Schleimhautläsionen und Fisteln bis zu großflächig freiliegenden Anteilen der Kiefer reichen. Das Ausmaß des freiliegenden Knochen ist jedoch nicht ausschlaggebend für die Schwere der Erkrankung, da die Nekrose sich auch unter der Schleimhaut weiter ausbreiten kann (Schiegnitz et al., 2018).



Abbildung 4 - Klinische Präsentation von MRONJ

Links: punktförmige Läsion die, vom Patienten unbemerkt, im Rahmen einer Prothesendruckstelle auftrat.

Rechts: großflächig freiliegende Nekrose mit Sequester, beginnender Abszedierung, Sinusitis und weiteren klinischen Beschwerden die nach Zahnextraktion auftrat.

In schweren Fällen kann es zur Ausbildung von Abszessen, sowie, aufgrund von strukturellen Defekten der Unterkiefersubstanz, zu pathologischen Unterkieferfrakturen kommen (Otto et al., 2013). Oftmals zeigt sich eine Sensibilitätsminderung des N. alveolaris inf., auch als Vincent-Symptom bezeichnet, die sowohl im Früh- als auch im Spätstadium auftreten kann und mit Taubheit in Kinn, Unterlippe und Zähnen einhergehen kann (Assaf, Jurgens, et al., 2014; Otto et al.,

2009). Als besondere Komplikationen bei MRONJ des OK tritt in bis zu 40 % der Fälle eine Sinusitis auf, welche auch mit oroantraler Fistelbildung einher gehen kann (Assaf, Zrnc, et al., 2014).

Nebenbefundlich wird auch oft Halitosis beschrieben, welche auf eine Besiedelung des betroffenen Knochens durch Bakterien des roten Komplexes der Parodontitis-Markerkeime Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola und Tannerella forsythia sowie auch Aggregatibacter actinomycetemcomitans zurückzuführen ist (Saldanha et al., 2012; Tsao et al., 2013).

<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Freiliegender Knochen	93,9
Schmerzen	78,8
Wundheilungsstörungen	68,2
Schwellung	51,5
Entzündung	63,6
Fistelbildung	40,9
pathologische Frakturen der Mandibula	4,5
Sensibilitätsstörung des N. alveolaris inf.	9,1
Sinusitis	16,7

*Tabelle 2 - Klinisches Erscheinungsbild von MRONJ (nach Otto et al., 2015)*

Aufgrund der beschriebenen Komplikationen von MRONJ, die oft mit Sprech- und Schluckstörungen, häufigen Arzt- und Zahnarztbesuchen, sowie psycho-sozialen Belastungen u.a. durch starke Halitosis und extraorale Fistelung einhergehen, ist die Lebensqualität der betroffenen Patienten, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, beeinträchtigt (Miksad et al., 2011; Otto et al., 2012).

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) hat die folgenden Stadieneinteilung bei MRONJ definiert (Ruggiero et al., 2014):

<b>At risk:</b>	<b>Keine Anzeichen für nekrotischen Knochen aber ART in der Anamnese</b>
<b>Stadium 0</b>	Kein klinischer Nachweis einer Osteonekrose aber radiologische Hinweise (z.B. Sklerosen oder Radioluzenzen) für das Vorliegen von nekrotischem Knochen unter der Schleimhaut und/oder unspezifische Symptome
<b>Stadium 1</b>	Freiliegender, oder über Fistelgänge sondierbarer, nekrotischer Knochen ohne Infektionszeichen bei asymptomatischen Patienten
<b>Stadium 2</b>	Freiliegender, oder über Fistelgänge sondierbarer, nekrotischer Knochen mit Infektionszeichen bei symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung)
<b>Stadium 3</b>	Freiliegender, oder über Fistelgänge sondierbarer nekrotischer Knochen, bei symptomatischen Patienten mit Infektionszeichen, Schmerzen sowie einem oder mehreren der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>- freiliegende Osteonekrose die sich über den Alveolarknochen hinweg bis auf Unterkieferbasis, Kieferhöhle, Jochbein und mehr ausbreitet</li> <li>- extraorale Fistelung</li> <li>- oroantrale Fistelung und Mund-Antrum-Verbindungen (MAV)</li> <li>- pathologische Frakturen</li> </ul>

*Tabelle 3 - Stadieneinteilung von MRONJ (nach Ruggiero et al., 2014)*

### 1.3.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese von MRONJ ist noch nicht abschließend geklärt und verschiedene Theorien werden diskutiert (Holtmann et al., 2018):

Eine weithin akzeptierte Hypothese misst der Infektion einen relevanten Einfluss auf die Entstehung von MRONJ bei. Verschiedene, auch als Trigger bezeichnete, Faktoren, wie z.B. apikale Entzündungen, parodontale Erkrankungen und dentoalveoläre Eingriffe, insbesondere die Extraktion, aber auch prothetische Druckstellen und mikro-Traumata, begünstigen das Auftreten solcher entzündlicher Zustände im Kieferbereich. Aufgrund der osteoklastären Hemmung (Abschnitt 1.2.1) durch die ART-Therapie ist das Immunsystem nicht in der Lage, adäquat auf Entzündungen zu reagieren. Somit können chronische Knochenentzündungen zu einer Kiefernekrose führen. Die Kieferknochen sind diejenigen Knochen, die im Körper am häufigsten von Infektionen betroffen sind. Das ist eine Erklärung, warum MRONJ fast ausschließlich in den Kieferknochen auftreten.

Neben diesen Triggern, können auch Ko-Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes, Steroide, Chemotherapie, schlechte Mundhygiene und weitere Komorbiditäten einen Einfluss auf die Genese von MRONJ haben (Otto, Pautke, et al., 2010; Otto et al., 2012). Das regelmäßige Vorhandensein von Bakterien der Actinomyces-Gattung in histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchungen, sowohl bei MRONJ als auch bei Osteoradionekrosen (ORN) wird weiterhin als Auslöser diskutiert (Hansen et al., 2006).

Auch der Pathomechanismus für das Auftreten von MRONJ bei einer Therapie mit DNO ist zum aktuellen Zeitpunkt noch weithin unbekannt (Egloff-Juras et al., 2018). Vermutlich lässt sich dieser Effekt jedoch, wie in 1.2.1 beschrieben, ebenfalls auf die osteoklastäre Hemmung zurückführen und ist damit, ähnlich wie die BP-assoziierte Kiefernekrose, abhängig vom Vorliegen einer Infektion des Kieferknochens.

### **1.3.3 Risikominimierung**

In Anbetracht der Relevanz der Infektion sollten vor dem Beginn einer ART entsprechend der Leitlinie zahnärztliche Untersuchung und ggf. Sanierung von Infektionsherden und nicht erhaltungswürdigen Zähnen zur Risikominimierung und Beseitigung von potenziellen Triggern erfolgen. Eine derartige, prä-antiresorptive, Fokussuche sollte beinhalten (Schiegnitz et al., 2018):

- Extraktion nicht erhaltungswürdiger Zähne/Implantate sowie von teilretinierten Zähnen die eine Perikoronitis zeigen
- Systemische Parodontal- und Periimplantitistherapie
- Zystektomie, Wurzelspitzenresektion (WSR) und Beseitigung von weiteren enossalen Infektionsherden
- Endodontische Behandlung avitaler Zähne
- Beseitigung von Druckstellen und Glättung der Prothesenbasis
- Instruktion zu gesteigerter Mundhygiene

Die Therapieunterbrechung der ART im Sinne eines „drug holiday“ vor Sanierungen im Kieferbereich, stellt bei der Therapie mit DNO eine weitere Option dar, um das Risiko von MRONJ zu verringern. Diese sollte jedoch stets interdisziplinär in Rücksprache mit den behandelnden Osteo- und/oder Onkologen entschieden werden (Aljohani et al., 2017; Otto et al., 2011; Schiegnitz et al., 2018).

### **1.3.4 Epidemiologie**

Das Auftreten von MRONJ ist abhängig von der Dosis, Dauer und Art der Applikation entsprechend der bedingenden Grunderkrankung.

Die orale BP-Therapie bei Osteoporose hat, der aktuellen Studienlage nach, in 0,01-0,05 % Fällen das Auftreten von MRONJ als Folge (Mavrokokki et al., 2007).

Eine intravenöse BP-Gabe bei Karzinomen, konnte in vielen Studien mit einer Inzidenz zwischen 1,2 und 9,9% verzeichnet werden. Betrachtet man die Tumoren separat, so weist das multiple Myelom mit einer Inzidenz von etwa 10 % die höchste MRONJ Inzidenz auf. Das Prostata-Karzinom (5,9%) und das Mamma-Karzinom (2-3%) folgen mit etwas niedrigerer Prävalenz (Bamias et al., 2005; Hoff et al., 2008; E. P. Wang et al., 2007).

Die AWMF-Leitlinie nach Schiegnitz et al. (2018) unterteilt entsprechend der therapeutischen Dosis und Frequenz verschiedene Risikoprofile:

<b>Low Risk (0-0,5%)</b>	<b>BP-Therapie oral mit Risedronat, Ibandronat oder Alendronat BP-Therapie i.v. mit Ibandronat 3mg/3 monatig oder Zoledronat 5mg/12 Monatig</b>
<b>Medium Risk (0,5-1%)</b>	BP-Therapie i.v.: mit Zoledronat 4mg/6 monatig
<b>High-Risk (1-21%)</b>	BP-Therapie i.v. mit z.B. Zoledronat 4mg/4 wöchentlich DNO-Medikation s.c. mit 120mg/4 wöchentlich

*Tabelle 4 - Risikoprofile bei antiresorptiver Therapie (nach Schiegnitz et al., 2018)*

### 1.3.5 Diagnostische Hilfsmittel

Entsprechend der AAOMS Leitlinie erfolgt die Diagnosestellung bei MRONJ basierend auf Anamnese und klinischer Untersuchung. Unterstützend sollten verschiedene radiologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Als initiale Bildgebung bei Patienten mit dem Verdacht auf eine MRONJ sollte die Anfertigung eines Orthopantomogrammes (OPT) erfolgen. Dentoalveoläre Ursachen, pathologische Frakturen und auch Sequester können so schnell identifiziert werden.

Zur genaueren Bestimmung des Defektausmaßes und zur Therapieplanung sollte in einem zweiten Schritt die Anfertigung einer 3-dimensionalen Bildgebung, etwa durch Computertomografie (CT), digitale Volumentomografie (DVT) und die Magnetresonanztomografie (MRT), erfolgen. Nuklearmedizinisch bildgebende Verfahren, wie Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) oder die Positronenemissionstomografie (PET) sind zwar hilfreich in der Erkennung von Frühstadien doch gehören sie nicht zur Standardbildgebung bei MRONJ (Hutchinson et al., 2010; Rocha et al., 2012).

### 1.3.6 Differentialdiagnose

Um Behandlungsfehler zu vermeiden müssen Differenzialdiagnosen mit einem ähnlichen Erscheinungsbild ausgeschlossen werden. Grundsätzlich müssen Metastasen, Osteomyelitis (OM), Osteoradionekrose (ORN), idiopathische Osteonekrose (ION) und orale Ulzeration mit Knochensequestrierung (OUBS) von einer MRONJ unterschieden werden (Aljohani et al., 2017; Hansen et al., 2006).

### 1.3.7 Therapie und Behandlungsstrategien

Für die Therapie von MRONJ werden verschiedene Behandlungskonzepte vertreten. Grundsätzlich unterscheiden sich hierbei die konservative und die chirurgische Behandlung (Schiegnitz et al., 2018):

Im Rahmen der konservativen Therapie wird die Suppression der Infektion angestrebt. Diese erfolgt durch langfristige systemische Antibiotika-Gaben und desinfizierende Maßnahmen wie oberflächliches Wunddebridement und Mundspüllösungen.

Die operative Behandlung zielt darauf ab, die nekrotischen Knochenareale vollständig, und unter Schonung des umliegenden vitalen Knochen- und Weichgewebes, zu entfernen. Insbesondere Nerven, erhaltungswürdige Zähne und orale Mukosa sowie die Funktion von Zunge und Kauapparat sollen erhalten bleiben (Schiegnitz et al., 2018). Der Übergang vom nekrotischen zum vitalen Knochen ist schwierig zu identifizieren. Als vielversprechendes Hilfsmittel hat sich hier die „Fluoreszenzorientierte Nekrosenabtragung“ hervorgetan (Pautke et al., 2011). Nach der Beseitigung der nekrotischen Areale müssen scharfe Knochenkanten geglättet und der Defekt gedeckt werden. Kleinere Läsionen können durch lokale Schleimhautverschiebepplastiken gedeckt werden. Eine mehrschichtige Deckung einer Kiefernekrose reduziert das Risiko einer Wunddehiszenz und eines Rezidivs. Zur mehrschichtigen Deckung können das Bichat'sche Wangenfett, der M. mylohyoideus und andere Muskelplastiken verwendet werden. Ein speicheldichter und spannungsfreier Wundverschluss ist hierbei essentiell. Die Resektion ausgedehnter nekrotischer Läsionen kann mit erheblichen knöchernen und weichgewebigen Defekten einhergehen, welche auch die Kau- und Sprech-Funktion beeinträchtigen können. Mikrovaskuläre Lappenplastiken wie z.B. Radialis-Lappen oder auch osteokutane Fibula-Transplantate haben sich in der Therapie großflächiger Nekrosen bewährt. Auch die Anwendung von lasttragenden Osteosyntheseverfahren sowie die Applikation von Protektionsosteosynthesplatten können zur Stabilisierung bei Teil- oder Kontinuitätsresektionen des Unterkiefers dazu dienen Form und Funktion wiederherzustellen (Schiegnitz et al., 2018).

Als unterstützende oder in seltenen Fällen auch als alleinige, nicht-invasive Maßnahme kann eine Therapie mit Hyperbarem Sauerstoff (HBO), Ozon (O<sub>3</sub>) oder Low-Level Laser (LLL) erfolgen. Das Evidenzlevel dieser Verfahren ist jedoch gering (Schiegnitz et al., 2018).

Aufgrund der vielfältigen Manifestation von MRONJ sollten individuelle Behandlungskonzepte für jeden Patienten abgewogen werden. Prognose der Grunderkrankung, Symptomatik, Allgemeinzustand und Wünsche des Patienten sollten in die entsprechende Therapieplanung mit einbezogen werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Grundlagen**

Diese Arbeit wurde am 05.07.2019 durch die Bayerische Landesärztekammer genehmigt und für ethisch unbedenklich eingestuft. Die Durchführung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki.

### **2.2 Patientencharakteristik**

Im Zeitraum von Oktober 2011 bis Dezember 2019 stellten sich insges. 258 Patienten in der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie mit dem Leitsymptom freiliegendem, und/oder über Fistelgänge sondierbarem, Knochen vor. Die Patienten waren von ihren jeweiligen Zahn- bzw. Hausärzten oder Onkologen zur Therapie überwiesen worden oder stellten sich eigenständig mit der Bitte um Behandlung vor.

### **2.3 Therapie, operative Technik und klinischer Erfolg**

In der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie orientierte sich die Therapie entsprechend der Leitlinien (Schiegnitz et al., 2018), dem Leidensdruck und den Wünschen des Patienten. Im Rahmen der Nachsorge wurden die Patienten regelmäßig untersucht, ggf. anstehende zahnärztliche Behandlungen sowie die Therapie von Rezidiven wurden in sicheren Intervallen und unter Berücksichtigung der beschriebenen Sicherheitsmaßnahmen durchgeführt.

Alle Patienten erfuhren das gleiche, standardisierte Therapieprotokoll. Alle Eingriffe erfolgten in Vollnarkose und wurden von ein und demselben Operateur (CP) durchgeführt. Die operative Technik basierte auf dem Prinzip der fluoreszenzorientierten Nekrosenabtragung (Otto et al., 2016; Pautke et al., 2009; Ristow et al., 2017) und erfolgte unter stationären Bedingungen (bis 06/2015 in der Paracelsusklinik, von 07/2015 bis 12/2019 in der in der Arabellaklinik München). Nach schriftlicher Operationseinwilligung und anästhesiologischer Vorbereitung erfolgte die stationäre Aufnahme der Patienten. Die chirurgische Nekroseabtragung fand in Intubationsnarkose statt. Nach Lagerung des Patienten erfolgen die Desinfektion der Haut und Schleimhaut sowie das Abdecken des Operationsgebiets mit sterilen Tüchern in üblicher Weise. Nach Infiltrationsanästhesie mit Artikain + 2 % Adrenalin wurden zunächst die marginalen Schleimhautränder der Schleimhautdehiszenz

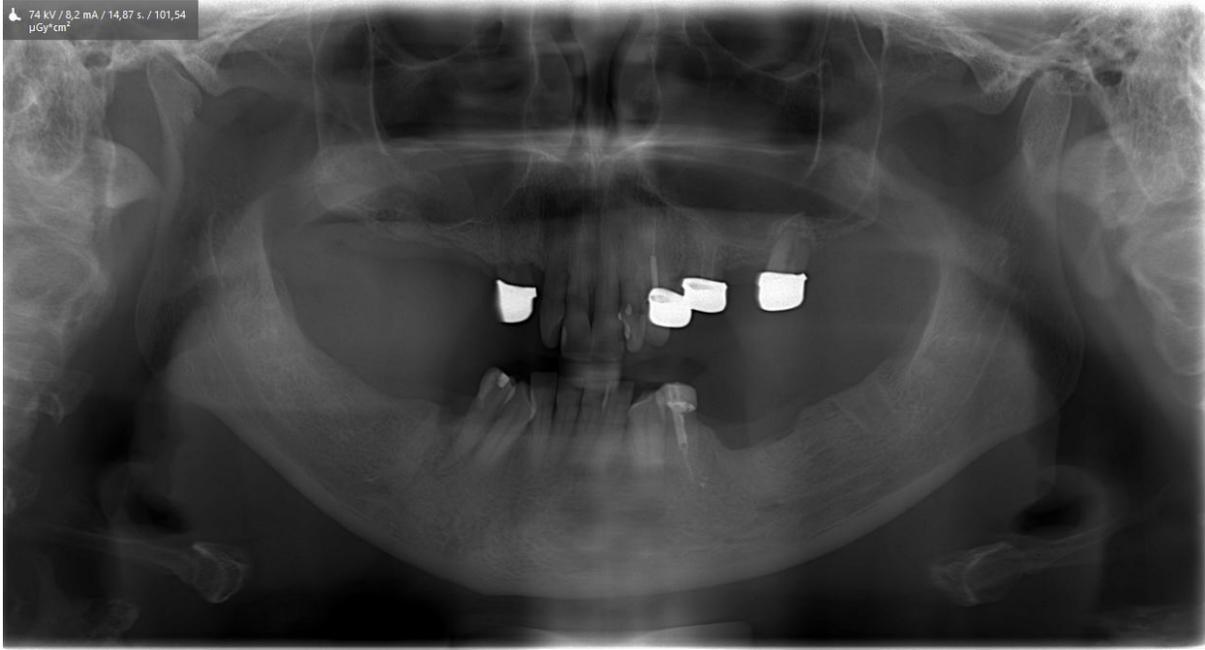
umschnitten und krestale sowie vestibuläre Entlastungsschnitte durchgeführt, so dass die MRONJ-Läsion gut dargestellt werden konnte. Die Nekroseabtragung erfolgte stets mit Hilfe der Fluoreszenztechnik. Hierzu wurde eine Fluoreszenzlampe verwendet (VELscopes, Exzitationswellenlänge von 525-540 nm), welche vitalen Knochen zur grünlichen Fluoreszenz anregt. Nekrotischer Knochen zeigt dagegen eine deutlich schwächere oder keine Fluoreszenz. Die Nekroseabtragung wird mittels Rosenbohrer so lange durchgeführt, bis sich eine allseits deutliche Knochenfluoreszenz zeigt.

Reicht eine Nekrose bis an Zähne heran, müssen die betroffenen Zähne entfernt werden. In ausgeprägten Fällen erfolgten Sequesterotomien und ggf. Protektionsosteosynthese bzw. Osteosynthese mit Rekonstruktionsplatten bei Frakturgefahr und/oder Kontinuitätsresektion des Unterkiefers. Entnommenes Gewebe wurde zur histologischen Aufarbeitung in das Institut „Pathologie München Nord“ übersendet. Nach kompletter Nekroseabtragung erfolgt die modellierende Osteotomie zur Glättung scharfer Knochenkanten oder Nivellierung schüsselförmiger Defekte und im Anschluss die plastische Deckung. Hierzu wurden je nach Region verschiedene lokale Verschiebelappenplastiken gewählt die aufwändig mehrschichtig, z. B. unter Verwendung einer gestielten Wangen- oder einer M. mylohyoideus-Plastik (Ristow et al., 2018) und anschließend mit einem Mukoperiostlappen spannungsarm gedeckt wurden. Die Naht erfolgte in beiden Schichten mit Vicryl 3-0. Postoperativ erfolgte die dreitägige, stationäre Überwachung und perioperative intravenöse antibiotische Abschirmung mit Ampicillin/Sulbactam 2g/1g (1-1-1) oder, im Falle einer Penicillinallergie, mit Clindamycin 600mg (1-1-1). Die Antibiose wurde bei Entlassung in oraler Form für sieben Tage fortgeführt.

Klinische Follow-up Untersuchungen wurden von den gleichen, in der Behandlung von MRONJ erfahrenen, Ärzten durchgeführt. Im Rahmen der Nachsorge stellten sich die Patienten in regelmäßigen Intervallen postoperativ vor: 12 Tage post operationem erfolgten Nahtentfernung und Verlaufskontrolle. Nach 4 Wochen eine weitere Verlaufskontrolle, gefolgt von einer Kontrolle pro Quartal. Die Therapie wurde als klinisch erfolgreich gewertet, wenn 12 Monate post interventionem eine komplette Integrität der Mukosa, sowie Abwesenheit von Beschwerden (insbesondere Schmerzen und Infektionszeichen) festgestellt wurde.

Rezidive wurden als solche identifiziert und gekennzeichnet, wenn während der Nachsorge eine erneute MRONJ-Läsion mit freiliegendem Kieferknochen im

behandelten Bereich aufgetreten war. Kam es bei einem Patienten zum Auftreten von MRONJ in einer anderen Region so wurde dieses als separate Läsion betrachtet und verzeichnet.



*Abbildung 5 - Postoperative Röntgenkontrolle (Beispiel 1)*

Radiologische Kontrolle des therapeutischen Outcomes nach chirurgischer Intervention im Frühstadium der Erkrankung. Der nekrotische Anteil des Knochens wurde im Sinne einer kleinflächigen Kastenresektion entfernt.

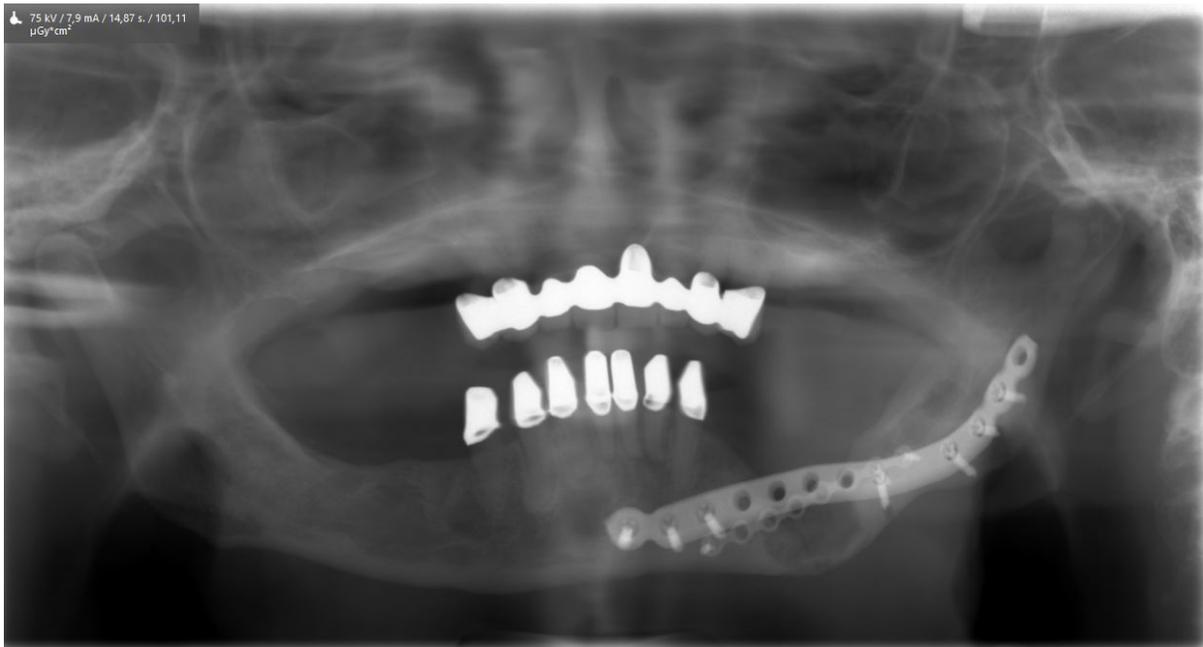


Abbildung 6 - Postoperative Röntgenkontrolle (Beispiel 2)

Radiologische Kontrolle des therapeutischen Outcomes nach chirurgischer Intervention im 3. Stadium der Erkrankung bei pathologischer Unterkieferfraktur. Auch hier wurde der nekrotische Knochen im Sinne einer Kastenresektion entfernt, das nekrotische Areale stellte sich jedoch weitaus größer dar als in Abb. 5. Die patholog. Fraktur bedurfte einer Versorgung mittels Rekonstruktionsplatte.

## 2.4 Datenerhebung und Ausschluss

Die Datenerhebung erfolgte in erster Linie über das in der Praxis „Medizin und Ästhetik“ verwendete ärztliche Dokumentationsprogramm „x.isynet“ von Medatixx®. Insgesamt konnten 258 Patienten mit dem Leitsymptom freiliegender, und/oder über Fistelgänge sondierbarer, Knochen und ohne vorangegangene chirurgische Intervention im o.g. Zeitraum identifiziert werden.

Die nachfolgenden Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. Patienten die eine chirurgische Therapie ablehnten oder solche, die sich aufgrund ihrer jeweiligen Grunderkrankung und ihres Allgemeinzustandes keiner chirurgischen Therapie unterziehen konnten.
2. Patienten, die bereits eine Bestrahlung von Kopf und Hals erfahren hatten
3. Metastatische maxillofaziale Knochenerkrankungen
4. Fehlende Follow-Up Untersuchungen
5. Patienten die an einem multiplen Myelom erkrankt waren (da die DNO Therapie bei multiplen Myelom erst seit 2018 zugelassen wurde. Es

befanden sich also noch BP Patienten mit MM in der vorliegenden Kohorte (AMGEN, 2018).

Unter den verbliebenen 196 Patienten fanden sich 45 die durch eine ausschließliche Therapie mit DNO, 42 die durch eine Kombinationstherapie mit DNO und BP und 109 die ausschließlich mit BP behandelt wurden. Um die Gruppengrößen vergleichbar zu gestalten erfolgte die Selektion von 45 BP Patienten aus der größten Gruppe im Sinne einer „case-match“ Studie. Das „case-matching“ erfolgte randomisiert und verblindet entsprechend der Grunderkrankung, Therapiedauer, klinischer Präsentation und Patientencharakteristika.

Die drei definierten Gruppen wurden wie folgt eingeteilt:

- Gruppe I (DNO): 45 Patienten
- Gruppe II (DNO/BP) 42 Patienten
- Gruppe III (BP): 45 Patienten

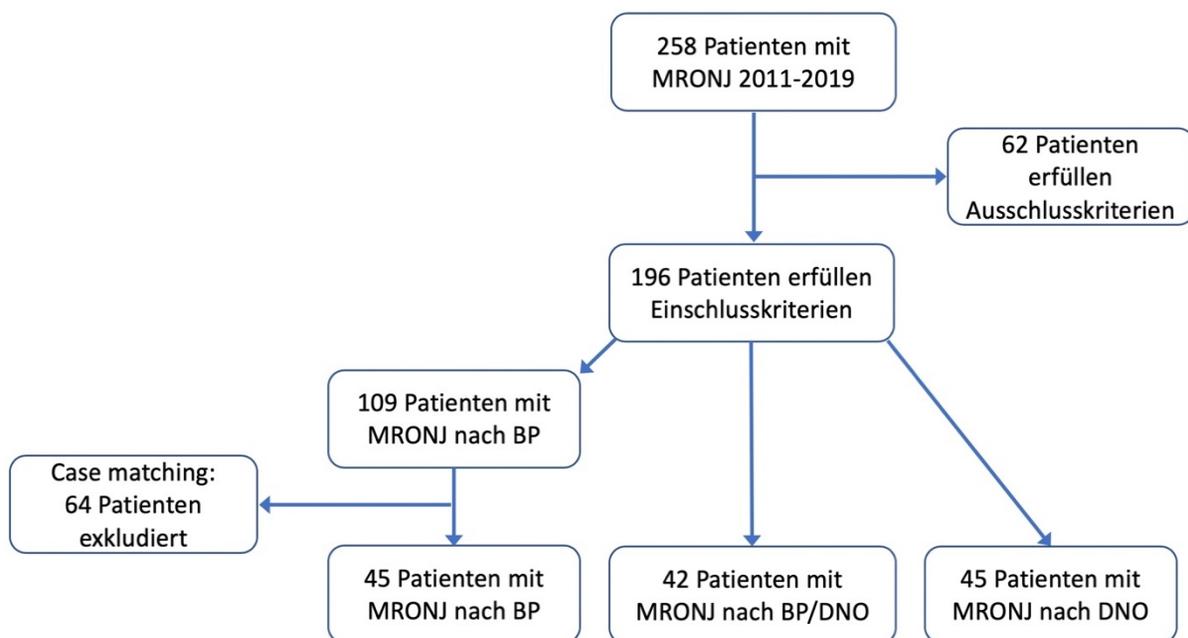


Abbildung 7 - Patientenkollektiv

In Abb. 7 sind das Ausschlussverfahren und die Einteilung der drei Patientengruppen dargestellt. Von insges. 258 Patienten erfüllten 62 ein oder mehr Ausschlusskriterium. Die verbliebenen 196 wurden in 3 AR-Gruppen eingeteilt. In Gruppe III (BP) erfolgte die Exklusion von 64 Patienten im Sinne eines case matching, um den Fallzahlen von Gruppen I (DNO) und II (DNO/BP) gerecht zu werden.

Das Patientenkollektiv präsentierte also freiliegenden Knochen für mehr als 8 Wochen, hatte eine antiresorptive Therapie in der Vergangenheit erfahren und war nicht im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt worden, sodass alle Kriterien einer MRONJ (siehe Abschnitt 1.3.1) erfüllt waren und diese Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden konnten.

## **2.5 Untersuchungsprotokoll und Auswertung**

Die drei Therapie-Gruppen wurden hinsichtlich der Kriterien Alter, Geschlecht, Medikation, Grunderkrankung, Zeitpunkt des Auftretens der ONJ, Lokalisation, klinische Manifestation der Erkrankung, auslösende Triggerfaktoren, Art und Outcome der Therapie sowie Auftreten von Rezidiven und deren Therapie untersucht. Die hierfür notwendigen Daten ließen sich über das x.isynet aus den jeweiligen Patientenkartekarten, den Überweisungsschreiben der zuweisenden Zahn- und Hausärzte sowie den entsprechenden Operationsberichten und Behandlungsplänen retrospektiv herausfiltern. Fehlende oder unklare Werte konnten in einigen, wenigen Fällen telefonisch über den Patienten oder, nach vorheriger Absprache und Einverständnis des Patienten, über den Hausarzt eingeholt werden.

Ein individuelles Untersuchungsprotokoll wurde in Microsoft „Excel“ ® für jeden Patienten erstellt. Die primäre statistische Auswertung erfolgte ebenfalls in Microsoft „Excel“ ®. Die weiterführende Statistik und graphische Darstellung wurde nach erfolgreicher Teilnahme an den Statistikkursen der Ringvorlesung „Gute Wissenschaftliche Praxis“ der LMU und mit Hilfe des Mathematikers Chris Rudolph M.Sc. über IBM SPSS Statistics 26® erstellt.

Die folgenden statistischen Testverfahren kamen zum Einsatz:

- Students T-Test
- Exakter Test nach Fischer
- Chi-Quadrat Test nach Pearson
- Kruskal-Wallis Test

Tabelle 5 stellt beispielhaft das Untersuchungsprotokoll für Patienten M/32 aus der Gruppe II (DNO/BP) dar:

<b>Patient</b>	
Gruppe/Nummer	M/32
Name	xxxxxx
Vorname	xxxxxx
Geb. Datum	26.02.53
Geschlecht	m
Alter zum Endpunkt der Untersuchung	66
Verstorben	0
<b>Grunderkrankung</b>	
Mamma-Ca	0
Prostata-Ca	1
Osteoporose	0
Andere	0
<b>Antiresorptive Therapie</b>	
<b>Denosumab</b>	1
Prolia	0
Xgeva	1
Therapie seit	01.07.14
Dosierung	120mg
Intervall	4 wöchentlich
<b>Bisphosphonate</b>	1
Alendronat	0
Etidronat	0
Ibandronat	0
Zoledronat	1
Risedronat	0
Pamidronat	0
Andere	0
Therapie seit	13.07.09
Dosierung	4mg
Intervall	4 wöchentlich
<b>ONJ Erstbeschreibung</b>	23.01.18
<b>Klinische Darstellung</b>	
freiliegender Knochen	1
Fistel	0
Schmerzen	1
Schwellung	1
Entzündung	1
Wundheilungsstörung	1
patholog. Fraktur	0
Sinusitis	0
Vincent Symptom	0
Andere	0
<b>Grad</b>	2
<b>Trigger</b>	Zahnextraktion
<b>Lokalisation</b>	regio 35
<b>Therapie</b>	
Chirurgisch	ja
Konservativ	nein
<b>Outcome</b>	
geheilt	ja
Rezidiv	nein
Letztes Rezidiv am	-

Tabelle 5 – Untersuchungsprotokoll (Beispiel)

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv, Grunderkrankung und Antiresorptive Therapie

Insgesamt wurden 132 Patienten mit dem Leitsymptom freiliegender, oder über Fistelgänge sondierbarer, Knochen mit einer Persistenz von über 8 Wochen, einer bekannten antiresorptiven Behandlung in der Vergangenheit und ohne stattgehabte Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich in dieser Studie untersucht.

Die Aufteilung der Patienten erfolgte wie in Abschnitt 2.4 beschrieben in drei Gruppen: 45 Patienten wurden ausschließlich mit DNO behandelt. Davon 24 männliche (53,3%) und 21 weibliche (46,7%) Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 73,02 ( $\pm 14,02$ ) Jahren. 2 Patienten (4,4%) dieser Gruppe waren zum Endpunkt der Datenerhebung verstorben.

In der zweiten Gruppe befanden sich 42 Patienten die eine Kombinationstherapie mit BP und DNO erhielten. Davon 15 männliche (35,7%) und 27 weibliche (64,3%) Patienten mit einem mittleren Alter von 70,6 ( $\pm 9,8$ ) Jahren. Insges. 4 Patienten (9,5%) von diesen waren zum Endpunkt der Datenerhebung verstorben.

Die letzte Gruppe setzte sich zusammen aus 45 Patienten, die ausschließlich mit BP behandelt wurden. Davon 16 männliche (35,6%) und 29 weibliche (64,4%) Patienten in einem durchschnittlichen Alter von 74,4 ( $\pm 10,41$ ) Jahren. Zum Endpunkt der Datenerhebung waren 3 Patienten (6,7%) aus dieser Gruppe verstorben.

<b>Patientenkollektiv</b>	<b>DNO</b>	<b>DNO/BP</b>	<b>BP</b>	<b>ges.</b>
männlich	24	15	16	55
weiblich	21	27	29	77
<b>ges.</b>	<b>45</b>	<b>42</b>	<b>45</b>	<b>132</b>
verstorben	2	4	3	9
Alter in Jahren	73,02	70,6	74,4	72,67
StA in Jahren	14,2	9,8	10,41	11,47

*Tabelle 6 - Patientenkollektiv (Überblick)*

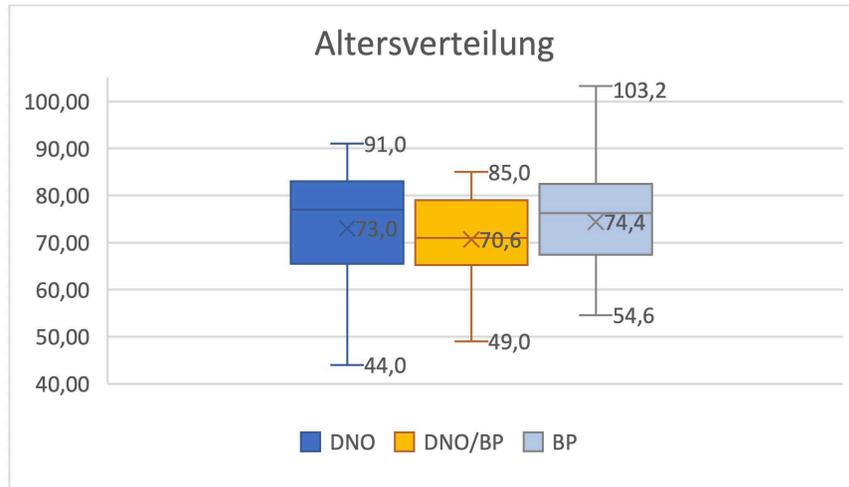


Diagramm 1 – Altersverteilung

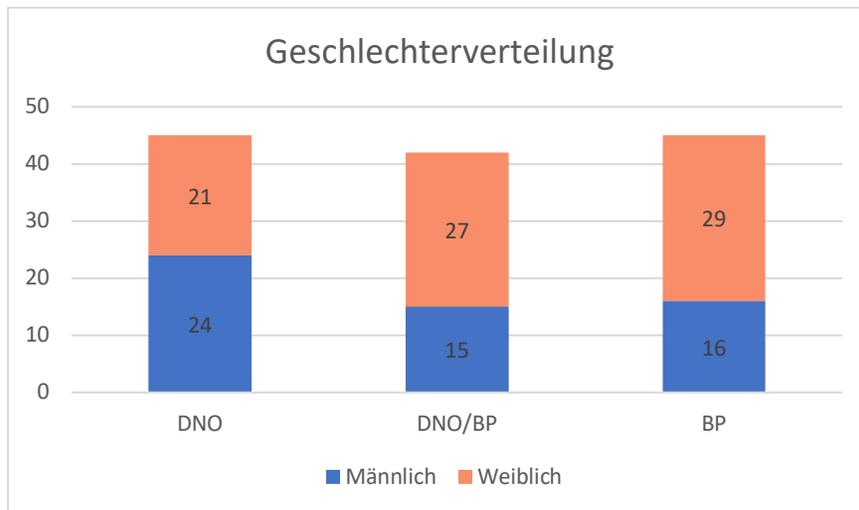


Diagramm 2 - Geschlechterverteilung

Die ART erfolgte bei Erkrankung an einem oder mehreren Grundleiden mit skelettaler Manifestation. In der ersten Gruppe (DNO) waren 11 Patienten (24,4%) an einem Mamma-Karzinom, 16 Patienten (35,6%) an einem Prostata-Karzinom, 13 Patienten (28,9%) an Osteoporose, 2 Patienten (4,4%) an einem Nierenzell-Karzinom und je ein Patient (2,2%) an einem Bronchial-Karzinom, einem Magen-Karzinom oder einem Thymus-Karzinom erkrankt.

In der zweiten Gruppe (DNO/BP) litten 16 Patienten (38,1%) an einem Mamma-Karzinom, 11 Patienten (26,2%) an einem Prostata-Karzinom, 13 (30,9%) an Osteoporose, und je ein Patient (2,4%) an einem Bronchial-Karzinom oder einem Phäochromozytom.

In der letzten Gruppe (BP) waren 21 Patienten (46,7%) von einem Mamma-Karzinom, 9 Patienten (20,0%) an einem Prostata-Karzinom, 12 Patienten (26,6%) an Osteoporose und je ein Patient (2,2%) an einem Bronchial-Karzinom, einem Nierenzell-Karzinom und einem Magen-Karzinom betroffen.

Grunderkrankungen	DNO	DNO/BP	BP	ges.
Mamma-Karzinom	11 (24,4%)	16 (38,1%)	21 (46,7%)	48 (36,4%)
Prostata-Karzinom	16 (35,6%)	11 (26,2%)	9 (20,0%)	36 (27,3%)
Osteoporose	13 (28,9%)	13 (30,9%)	12 (26,6%)	38 (28,8%)
Andere	5 (11,1%)	2 (4,8%)	3 (6,7%)	10 (7,5%)
ges.	45 (100%)	42 (100%)	45 (100%)	132 (100%)

Tabelle 7 - Grunderkrankungen (Überblick)

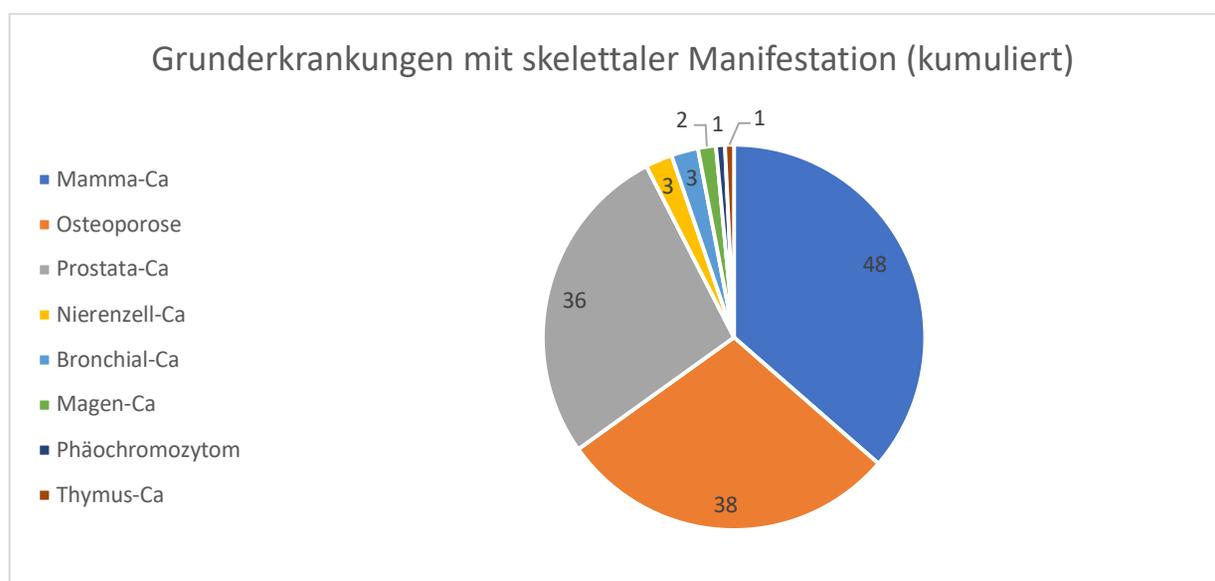


Diagramm 3 - Grunderkrankungen mit skelettaler Manifestation (kumuliert)

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Wirkstoffe der antiresorptiven Behandlung zeigte sich wie folgt:

In der DNO-Gruppe erfolgte die Gabe von Xgeva bei 32 Patienten (71,1%) und die Gabe von Prolia bei 13 Patienten (28,9%).

Die DNO Gabe in der Kombinations-Gruppe (DNO/BP) teilte sich auf in 29 Fälle (69,1%) mit Xgeva und 13 Fälle (30,9%) mit Prolia. Die Applikation von BP erfolgte hier in 20 Fällen (44,4%) mit Zoledronat, in 17 Fällen (37,8%) mit Ibandronat, in 4 Fällen (8,9%) mit Alendronat, in 3 Fällen (6,7%) mit Risedronat und in einem Fall (2,2%) mit Pamidronat.

In der BP-Gruppe wurden 35 Patienten (74,5%) mit Zoledronat, 8 Patienten (17,0%) mit Ibandronat und 4 Patienten (8,5%) mit Alendronat behandelt.

Antiresorptive Therapie	DNO	DNO/BP	BP
Xgeva	32 (71,1%)	29 (69,1%)	0
Prolia	13 (28,9%)	13 (30,9%)	0
<b>Ges.</b>	45 (100%)	42 (100%)	0
Zoledronat	0	20 (44,4%)	35 (74,5%)
Ibandronat	0	17 (37,8%)	8 (17,0%)
Alendronat	0	4 (8,9%)	4 (8,5%)
Risedronat	0	3 (6,7%)	0
Pamidronat	0	1 (2,2%)	0
<b>Ges.</b>	0	45 (100%)	47 (100%)

Tabelle 8 - Antiresorptive Therapie

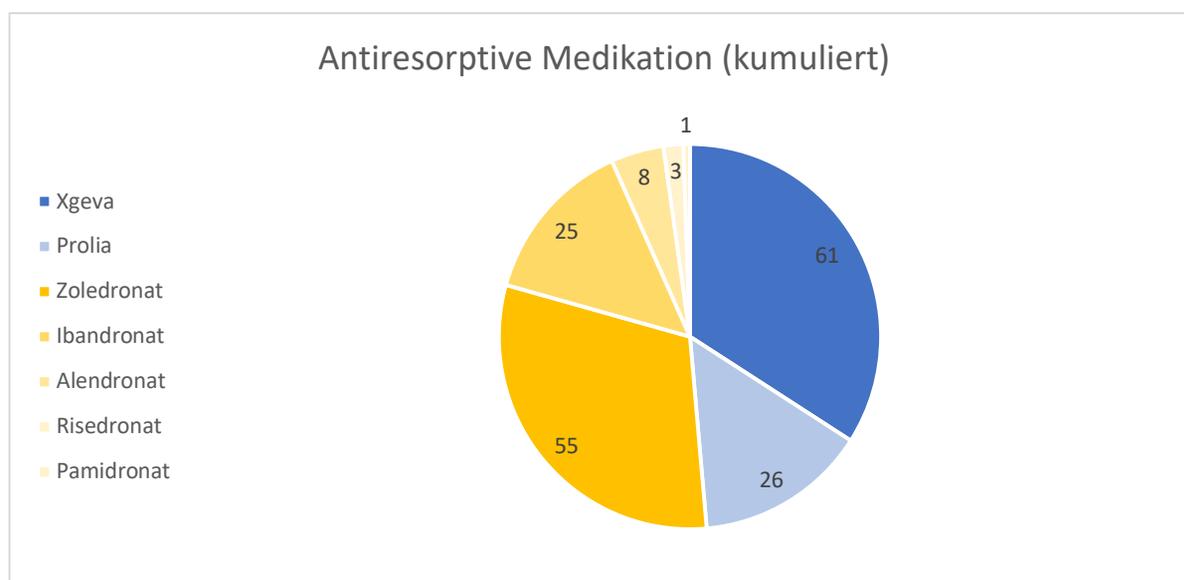


Diagramm 4 - Antiresorptive Medikation (kumuliert)

Da es bereits nach initialer DNO-Gabe zum Auftreten von MRONJ kommen kann (Pageau, 2009) ist die Betrachtung der DNO-Dosierung ein weiterer wichtiger Aspekt und wird im folgenden Diagramm 5 beschrieben. In Gruppe I (DNO) belief sich die mittlere Anzahl an verabreichten DNO-Dosen bis zum initialen Auftreten von MRONJ auf 15,47 Gaben bei einem Minimum von einer und einem Maximum von 38 Gaben. Im Verlauf des Überwachungszeitraumes konnte die DNO-Gabe bei 38 Patienten (84,4%) im Sinne eines „Drug-Holiday“ pausiert werden.

In Gruppe II (DNO/BP) haben im Mittel 9,15 DNO-Gaben bei einem Minimum von einer und einem Maximum von 24 Gaben bis zum Auftreten von MRONJ stattgefunden. Bei insges. 32 Patienten (76,2%) konnte die DNO-Gabe pausiert werden.

Dosierung	Mittlere Anzahl Dosen bis Auftreten von MRONJ	Min.	Max.	Drug Holiday
DNO	15,47	1	38	38 (84,4%)
DNO/BP	9,15	1	24	32 (76,2%)

Tabelle 9 - DNO Dosierung und Drug Holiday

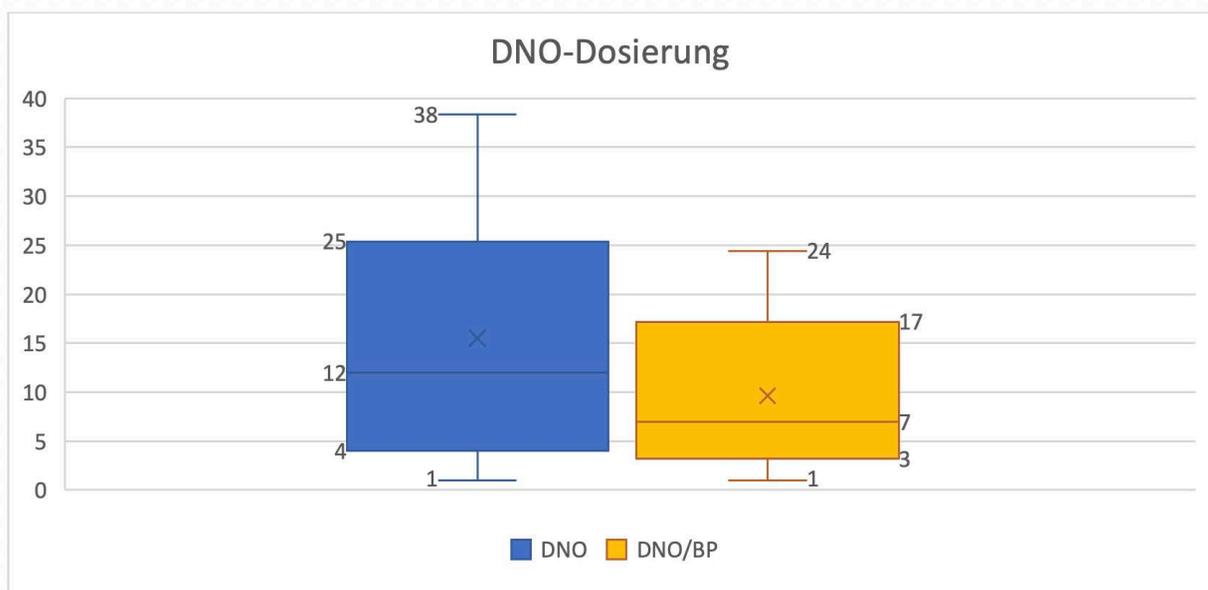


Diagramm 5 - DNO-Dosierung

In Abbildung 8 ist das Auftreten von MRONJ bei DNO in Abhängigkeit zur Anzahl der Gaben als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zum Zeitpunkt der Erstgabe der ART (Zeitpunkt 0) liegt bei keinem der Patienten aus Gruppe I oder II eine MRONJ-Läsion vor. Nach DNO Verabreichung kommt es im Verlauf bei allen Patienten zum Auftreten von MRONJ. In Gruppe II (DNO/BP) tritt MRONJ bereits nach deutlich weniger DNO-Gaben (Mittelwert 9,15 Gaben) als in der ausschließlich mit DNO (Mittelwert 15,47 Gaben) behandelten Gruppe I auf.

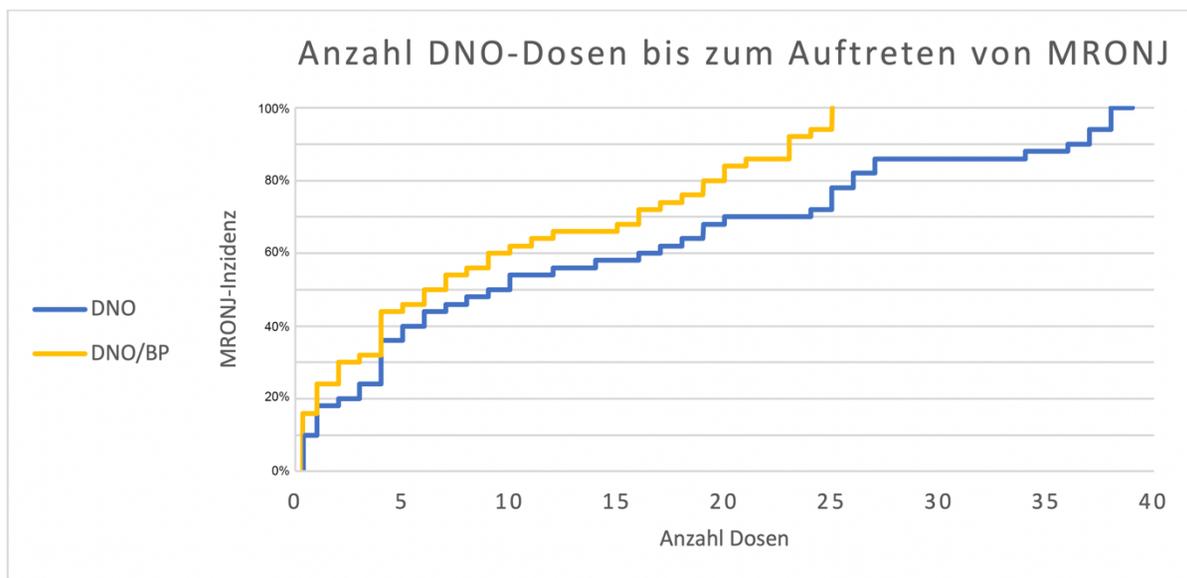


Abbildung 8 - DNO Gaben bis zum Auftreten von MRONJ

Zum Beginn der ART (Zeitpunkt 0) liegt bei keinem der Patienten eine MRONJ Läsion vor. Nach DNO Verabreichung kommt es nach maximal 24 (Gruppe II (DNO/BP)) bzw. 38 (Gruppe I (DNO)) DNO Gaben bei allen Patienten zum Auftreten von MRONJ.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der drei ART-Gruppen bietet die Tabelle 10 :

<b>Demographie</b>		
<b>Patientenkollektiv</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Männlich	55	41,7%
Weiblich	77	58,3%
<b>Ges.</b>	<b>132</b>	<b>100%</b>
Verstorben	9	6,8%
<b>Grunderkrankung</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Mamma-Karzinom	48	36,4%
Osteoporose	38	28,8%
Prostata-Karzinom	36	27,3%
Nierenzell-Karzinom	3	2,3%
Bronchial-Karzinom	3	2,3%
Magen-Karzinom	2	1,5%
Phäochromozytom	1	0,8%
Thymus-Karzinom	1	0,8%
<b>Ges.</b>	<b>132</b>	<b>100%</b>
<b>Antiresorptive Medikation</b>		
<b>Antiresorptiva ges.</b>	<b>n</b>	
	179	
<b>DNO</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
XGEVA	61	70,1%
Prolia	26	29,9%
<b>Ges.</b>	<b>87</b>	<b>100%</b>
<b>BP</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Zoledronat	55	59,8%
Ibandronat	25	27,2%
Alendronat	8	8,7%
Risedronat	3	3,3%
Pamidronat	1	1,1%
<b>Ges.</b>	<b>92</b>	<b>100%</b>

Tabelle 10 - Zusammenfassung Patientenkollektiv, Grunderkrankungen, Antiresorptiva

### 3.2 Auslösende Faktoren

Dem Auftreten von MRONJ liegt eine Vielzahl von auslösenden Faktoren zugrunde. Wie in Abschnitt 1.3.2 besprochen spielen unter anderem Erkrankungen der Zähne, des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparates eine große Rolle. Die in diesem Patientenkollektiv relevanten Faktoren werden im Folgenden einzeln besprochen.

In Gruppe I (DNO) wurden in 22 Fällen (48,9%) Zahnextraktionen, in jeweils 8 Fällen (17,8%) Implantate und Erkrankungen des Parodonts, in 4 Fällen (8,9%) Wurzelkanalbehandlungen (WKB), in 3 Fällen (6,7%) prothesenbedingte Ulzera und in je einem Fall (2,2%) Wurzelspitzenresektionen (WSR), Wurzelreste oder unklare Ursachen als Trigger ausfindig gemacht.

In der zweiten Gruppe (DNO/BP) kam es in 20 Fällen (47,6%) durch Zahnextraktionen, in 11 Fällen (26,2%) durch parodontale Erkrankungen, in 3 Fällen (7,1%) durch Implantate, in jeweils zwei Fällen (4,8%) durch WSR, prothesenbedingte Ulzera und WKB sowie in je einem Fall (2,4%) durch Zysten oder unklare Ursachen zum Auftreten von MRONJ.

Auslösende Faktoren der dritten Gruppe (BP) stellten in 28 Fällen (62,2%) Zahnextraktionen, in 7 Fällen (15,6%) parodontale Erkrankungen, in 6 Fällen (13,3%) unklare Ursachen, in zwei Fällen (4,4%) prothesenbedingte Ulzera und in jeweils einem Fall (2,2%) Implantate und WKB dar.

Trigger	DNO	DNO/BP	BP	%
Zahnextraktionen	22 (48,9%)	20 (47,6%)	28 (62,2%)	70 (51,9%)
Parodontitis	8 (17,8%)	11 (26,2%)	7 (15,6%)	26 (19,3%)
Implantate	8 (17,8%)	3 (7,1%)	1 (2,2%)	12 (8,9%)
unklar	1 (2,2%)	1 (2,4%)	6 (13,3%)	8 (5,9%)
WKB	4 (8,9%)	2 (4,8%)	1 (2,2%)	7 (5,2%)
Prothesenulkus	3 (6,7%)	2 (4,8%)	2 (4,4%)	7 (5,2%)
WSR	1 (2,2%)	2 (4,8%)	0	3 (2,2%)
Wurzelrest	1 (2,2%)	0	0	1 (0,7%)
Zyste	0	1 (2,4%)	0	1 (0,7%)
<b>Ges.</b>	<b>48 (100%)</b>	<b>42 (100%)</b>	<b>45 (100%)</b>	<b>132 (100%)</b>

Tabelle 11- Triggerfaktoren

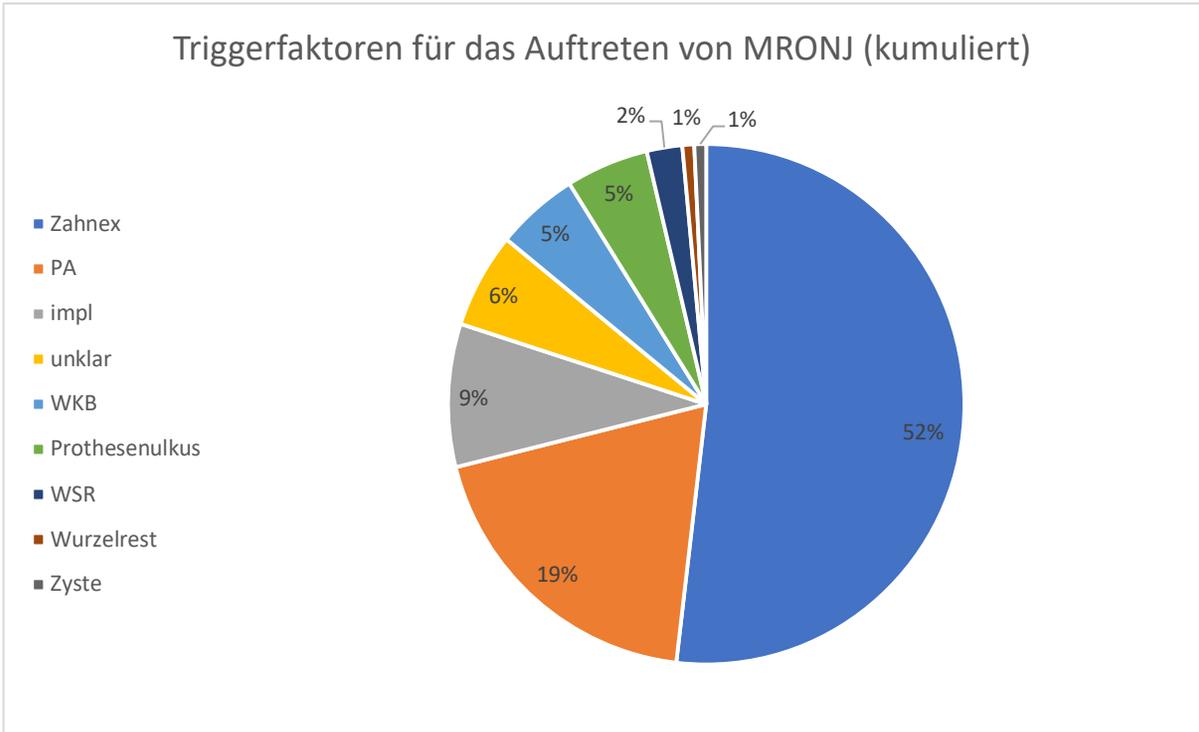


Diagramm 6 - Triggerfaktoren für das Auftreten von MRONJ (kumuliert)

### 3.3 Klinische Manifestation

Die klinische Manifestation von MRONJ ist vielseitig und kann von kleinsten Schleimhautläsionen über Fistelungen bis zu pathologischen Unterkieferfrakturen reichen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der untersuchten Gruppen präsentiert. Insgesamt wurden 168 klinische Symptome in Gruppe I (DNO) verzeichnet. Davon in 37 Fällen (rel. 22,0%, abs. 82,2%)\* Schmerzen, in 31 Fällen (rel. 18,5%, abs. 68,9%) freiliegender Knochen, in 26 Fällen (rel. 15,5%, abs. 57,8%) Entzündungen, in 24 Fällen (rel. 14,3%, abs. 53,3%) Wundheilungsstörungen, in 23 Fällen (rel. 13,7%, abs. 51,1%) Schwellungen, in 21 Fällen (rel. 12,5%, abs. 46,7%) Fistelungen in 3 Fällen (rel. 1,8%, abs. 6,7%) das Vincent-Symptom, in 2 Fällen (rel. 1,2%, abs. 4,4%) Sinusitiden und in einem Fall (rel. 0,6%, abs. 2,2%) pathologische Unterkieferfrakturen. Den Schweregraden entsprechend zeigten sich hier 15 Fälle (33,3%) im 1. Stadium, 24 Fälle (53,3%) im 2. Stadium und 6 Fälle (13,3%) im 3. Stadium. Patienten im Stadium 0 wurden nicht verzeichnet.

In der Gruppe II (DNO/BP) zeigten sich insges. 153 klinische Symptome. Davon in 35 Fällen (rel. 22,9%, abs. 83,3%) an erster Stelle Schmerzen, gefolgt von freiliegendem Knochen in 33 Fällen (rel. 21,6%, abs. 78,6%), Entzündungen in 22 Fällen (rel. 14,4%, abs. 52,4%), Schwellungen in 21 Fällen (rel. 13,7%, abs. 50,0%), Fistelungen in 20 Fällen (rel. 13,1%, abs. 47,6%), Sinusitiden in 3 Fällen (rel. 2,0%, abs. 4,8%), dem Vincent-Symptom in 2 Fällen (rel. 1,3%, abs. 4,8%) und pathologischen Unterkieferfrakturen in einem Fall (rel. 0,7%, abs. 2,4%). Die Einteilung der Schweregrade zeigte jeweils 19 Fälle (45,2%) im Stadium eins und zwei, sowie 4 Fälle (9,5%) im Stadium drei. Das Stadium 0 wurde auch hier nicht verzeichnet.

Die dritte Gruppe (BP) wies eine Gesamtzahl von 195 klinischen Symptomen auf. Davon in 37 Fällen (rel. 19,0%, abs. 82,2%) Entzündungen, in je 33 Fällen (rel. 16,9%, abs. 73,3%) freiliegender Knochen und Schmerzen, in 29 Fällen (rel. 14,9%, abs. 64,4%) Schwellungen, in 28 Fällen (rel. 14,4%, abs. 62,2%) Wundheilungsstörungen, in 27 Fällen (rel. 13,8%, abs. 60,0%) Fistelungen, in 4 Fällen (rel. 2,1%, abs. 8,9%) das Vincent-Symptom, in 3 Fällen (rel. 1,5%, abs. 6,7%) und in einem Fall (rel. 0,5%, abs. 2,2%) pathologische Unterkieferfrakturen. Im ersten Stadium der Erkrankung zeigten sich 10 Fälle (22,2%), im zweiten Stadium 30 Fälle (66,7%) und im dritten Stadium 5 Fälle (11,1%). Auch hier wurde das Stadium 0 nicht verzeichnet.

---

\* Die relativen Zahlen beschreiben hierbei die Anzahl der Fälle in Bezug auf die Gesamtheit der Symptome der jeweiligen Gruppe, die absoluten Zahlen die Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe, die das entsprechende Symptom beschrieben

<b>Klinische Manifestation</b>	<b>DNO</b>	<b>DNO/BP</b>	<b>BP</b>	<b>Ges.</b>	<b>rel.% / abs.%</b>
Schmerzen	37	35	33	105	20,3% / 79,5%
freiliegender Knochen	31	33	33	97	18,8% / 73,5%
Entzündung	26	22	37	85	16,5% / 64,4%
Schwellung	23	21	29	73	14,1% / 55,3%
Wundheilungsstörung	24	16	28	68	13,2% / 51,5%
Fistelung	21	20	27	68	13,2% / 51,5%
Vincent Symptom	3	2	4	9	1,7% / 6,8%
Sinusitis	2	3	3	8	1,6% / 6,1%
Patholog. Frakturen	1	1	1	3	0,6% / 2,3%
<b>Ges.</b>	<b>168</b>	<b>153</b>	<b>195</b>	<b>516</b>	<b>100%</b>
<b>Schweregrad</b>					<b>%</b>
Stadium 0	0	0	0	0	0
Stadium I	15	19	10	44	33,3%
Stadium II	24	19	30	73	55,3%
Stadium III	6	4	5	15	11,4%
<b>Ges.</b>	<b>45</b>	<b>42</b>	<b>45</b>	<b>132</b>	<b>100%</b>

Tabelle 12 - Klinische Manifestation und Schweregrad der Läsionen

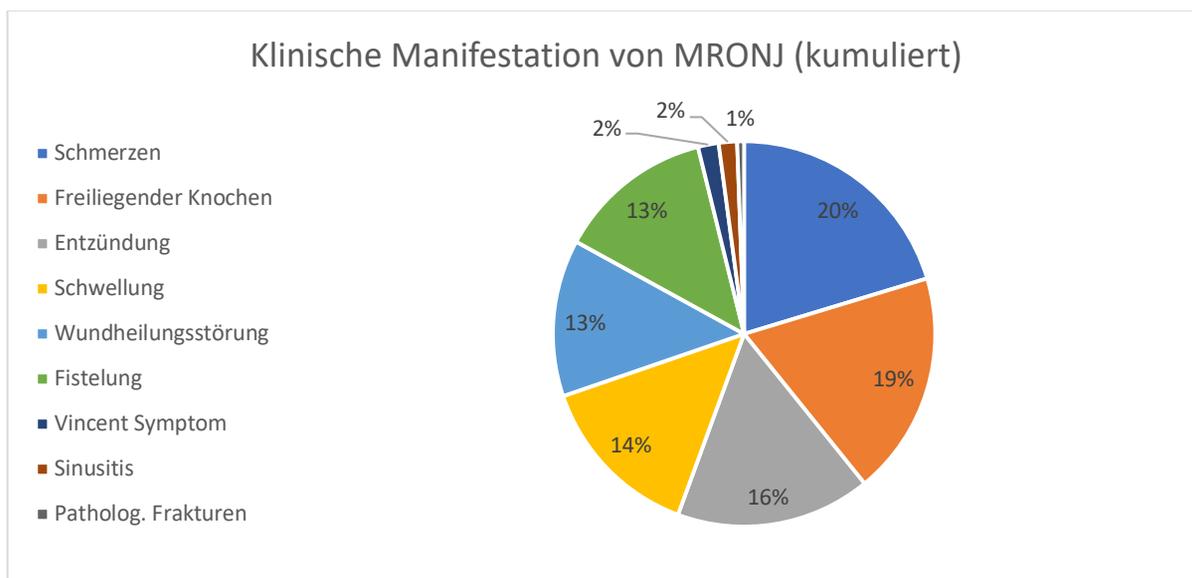


Diagramm 7 - Klinische Manifestation von MRONJ (kumuliert)

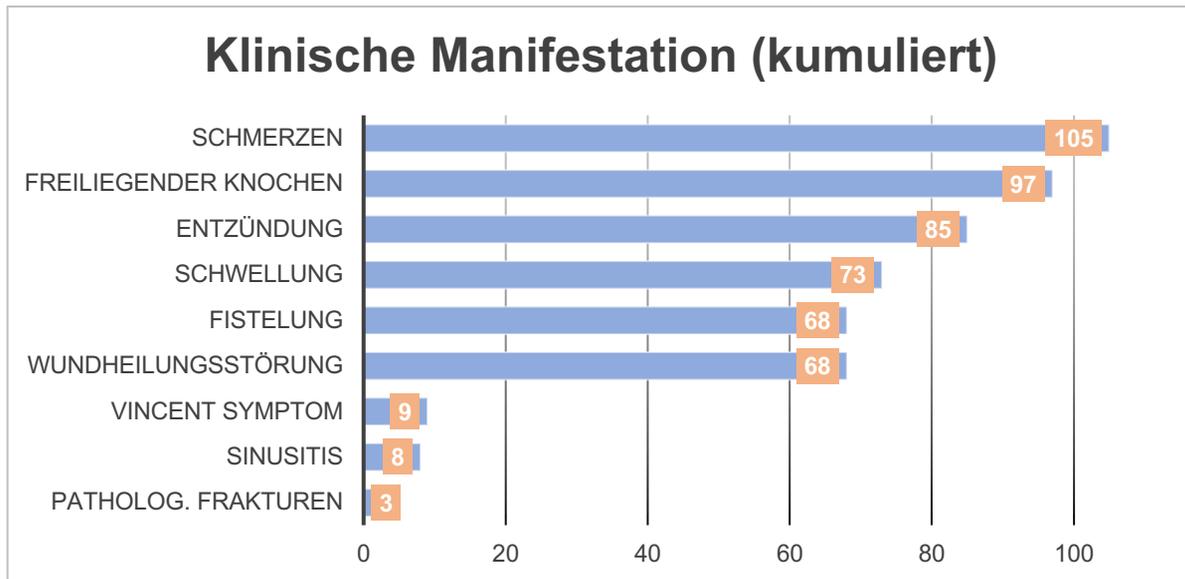


Abbildung 9 - Klinische Manifestation (kumuliert)

### 3.4 Läsionen und Lokalisation

In diesem Abschnitt soll die Lokalisation der von MRONJ betroffenen Kieferregionen betrachtet werden.

Insgesamt konnten 178 initiale Läsionen verzeichnet werden. Im Verlauf der Nachsorge traten bei insges. 14 Patienten weitere Läsionen auf, bei denen es sich nicht um Rezidive sondern zusätzliche Läsionen an anderer Lokalisation handelte. Über den Untersuchungszeitraum wurde also eine Gesamtheit von 192 MRONJ-Läsionen verzeichnet.

Läsionen	DNO	DNO/BP	BP	Ges.
Initiale Läsionen	58	66	54	178
Neue Läsion im Verlauf	4	5	5	14
<b>Läsionen insges.</b>	<b>62</b>	<b>71</b>	<b>59</b>	<b>192</b>

Tabelle 13 - Anzahl der MRONJ-Läsionen

In der Gruppe I (DNO) konnten insges. 62 Läsionen verzeichnet werden, davon 13 (20,9%) im Oberkiefer und 49 (79,0%) im Unterkiefer.

Bei Betrachtung der einzelnen Quadranten zeigten sich 9 Läsionen (14,5%) im 1. Quadranten, vier Läsionen (6,5%) im 2. Quadranten, 25 Läsionen (40,3%) im 3. Quadranten und 24 Läsionen (38,7%) im 4. Quadranten.

Zur genaueren Lokalisierung wurden weiterhin die betroffenen Zahnregionen der jeweiligen Quadranten verzeichnet und in Molaren, Prämolaren und Front unterteilt. Fünf Läsionen (8,1%) zeigten sich im Bereich der Molaren und vier Läsionen (6,5%) im Bereich der Prämolaren im 1. Quadranten, drei Läsionen (4,8%) im Bereich der Prämolaren und eine Läsion (1,6%) im Bereich der Molaren im 2. Quadranten. 12 Läsionen (19,4%) im Bereich der Molaren, 7 Läsionen (11,3%) im Bereich der Prämolaren und 6 Läsionen (9,7%) im Bereich der Frontzähne des 3. Quadranten. Fünf Läsionen (8,1%) im Bereich der Frontzähne, 7 Läsionen (11,3%) im Bereich der Prämolaren und 12 Läsionen (19,4%) im Bereich der Molaren des 4. Quadranten.

In der zweiten Gruppe (DNO/BP) wurden insges. 71 Läsionen verzeichnet, davon 27 (38,0%) den Oberkiefer und 44 (61,9%) den Unterkiefer betreffend.

Im 1. Quadranten zeigten sich hier 14 (19,7%), im 2. Quadranten 13 (18,3%), im 3. Und 4. Quadranten jeweils 22 (31,0%) Läsionen. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Region zeigte sich auch hier eine ähnliche Verteilung mit 6 Läsionen (8,5%)

im Bereich der Molaren, 5 Läsionen (7,0%) im Bereich der Prämolaren sowie 3 Läsionen (4,2%) im Bereich der Frontzähne des 1. Quadranten. Einer Läsion (1,4%) im Bereich der Front, 4 Läsionen (5,6%) im Bereich der Prämolaren und 8 Läsionen (11,3%) im Bereich der Molaren des 2. Quadranten. Im 3. Quadranten zeigten sich 9 Läsionen (12,7%) im Bereich der Molaren, 8 Läsionen (11,3%) im Bereich der Prämolaren und 5 Läsionen (7,0%) im Bereich der Frontzähne. Weitere 6 Läsionen (8,5%) fanden sich im Bereich der Front, drei Läsionen (4,2%) im Bereich der Prämolaren und 13 Läsionen (18,3%) im Bereich der Molaren des 4. Quadranten.

Gruppe III (BP) zeigt mit insges. 59 Läsionen, davon 20 (33,9%) im Oberkiefer und 39 (66,1%) ein ähnliches Verteilungsmuster. 13 Läsionen (22,0%) im 1. Quadranten verteilen sich auf jeweils 5 betroffene Regionen (8,5%) im Bereich der Molaren und Prämolaren sowie drei (5,1%) im Bereich der Frontzähne. Mit je 2 Läsionen (3,4%) im Bereich der Front und Molaren sowie drei Läsionen (5,1%) im Bereich der Prämolaren treten insges. 7 Läsionen (11,9%) im 2. Quadranten auf. Auf den 3. und 4. Quadranten verteilen sich 19 (32,2%) bzw. 20 (33,9%) Läsionen. Davon 10 (16,9%) im Bereich der Molaren, 7 (11,9%) im Bereich der Prämolaren und zwei (3,4%) im Bereich der Frontzähne des 3. Quadranten, sowie zwei Läsionen (3,4%) im Bereich der Front, 6 Läsionen (10,2%) im Bereich der Prämolaren und 12 Läsionen (20,3%) im Bereich der Molaren des 4. Quadranten.

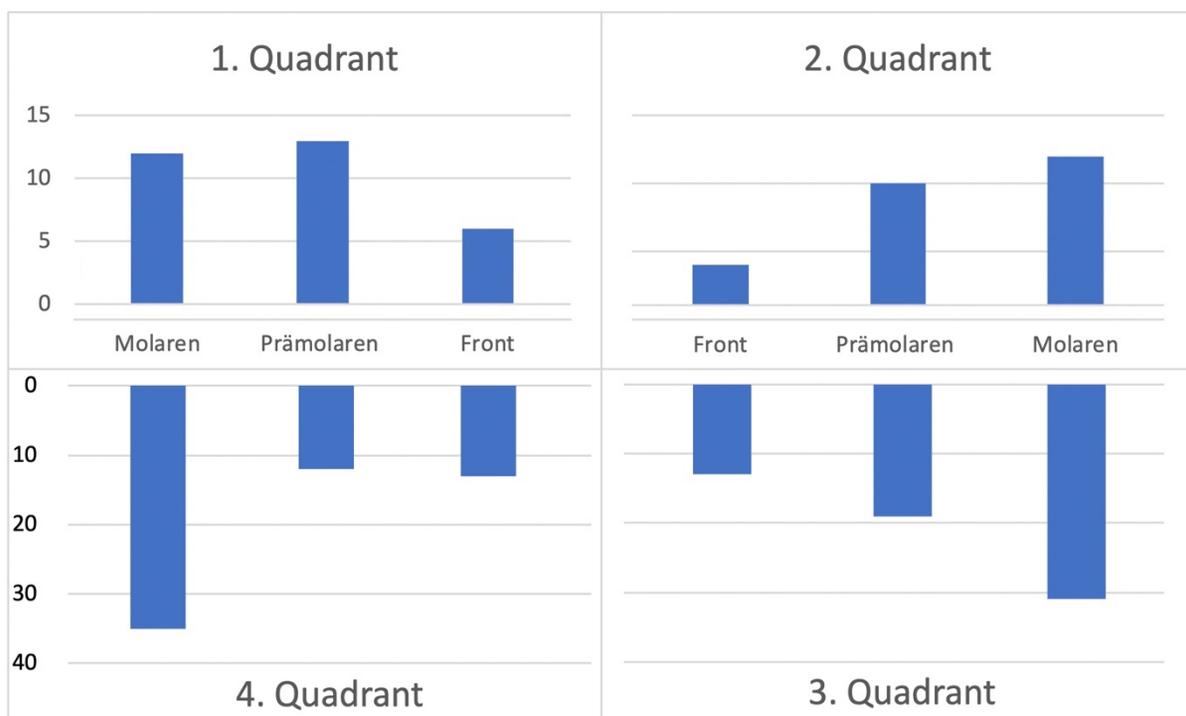


Abbildung 10 - Läsionen und Lokalisation

Lokalisation	DNO	DNO/BP	BP	Ges.	%
OK	13	27	20	60	31,3%
UK	49	44	39	132	68,8%
<b>Ges.</b>	<b>62</b>	<b>71</b>	<b>59</b>	<b>192</b>	<b>100%</b>
1. Quadrant Molaren	5	6	5	16	8,3%
1. Quadrant Prämolaren	4	5	5	14	7,3%
1. Quadrant Front	0	3	3	6	3,1%
2. Quadrant Front	0	1	2	3	1,6%
2. Quadrant Prämolaren	3	4	3	10	5,2%
2. Quadrant Molaren	1	8	2	11	5,7%
3. Quadrant Molaren	12	9	10	31	16,1%
3. Quadrant Prämolaren	7	8	7	22	11,5%
3. Quadrant Front	6	5	2	13	6,8%
4. Quadrant Front	5	6	2	13	6,8%
4. Quadrant Prämolaren	7	3	6	16	8,3%
4. Quadrant Molaren	12	13	12	37	19,3%
1. Quadrant Ges.	9	14	13	36	18,8%
2. Quadrant Ges.	4	13	7	24	12,5%
3. Quadrant Ges.	25	22	19	66	34,4%
4. Quadrant Ges.	24	22	20	66	34,4%
<b>Ges.</b>	<b>62</b>	<b>71</b>	<b>59</b>	<b>192</b>	<b>100%</b>

Tabelle 14 - Lokalisation der MRONJ-Läsionen

### 3.5 Zeitlicher Verlauf

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse über die Dauer der ART und den zeitlichen Verlauf der Inzidenz von MRONJ und MRONJ-Rezidiven dargestellt werden.

Die mittlere Therapiedauer mit antiresorptiven Medikamenten belief sich zum *Endpunkt der Datenerhebung am 31.12.2019* auf 7,03 ( $\pm 3,29$ ) Jahre. Das mittlere Intervall zwischen antiresorptiver Erstgabe und dem Auftreten von MRONJ lag bei 3,92 ( $\pm 3,17$ ) Jahren. Im Folgenden werden die einzelnen Gruppen genauer betrachtet.

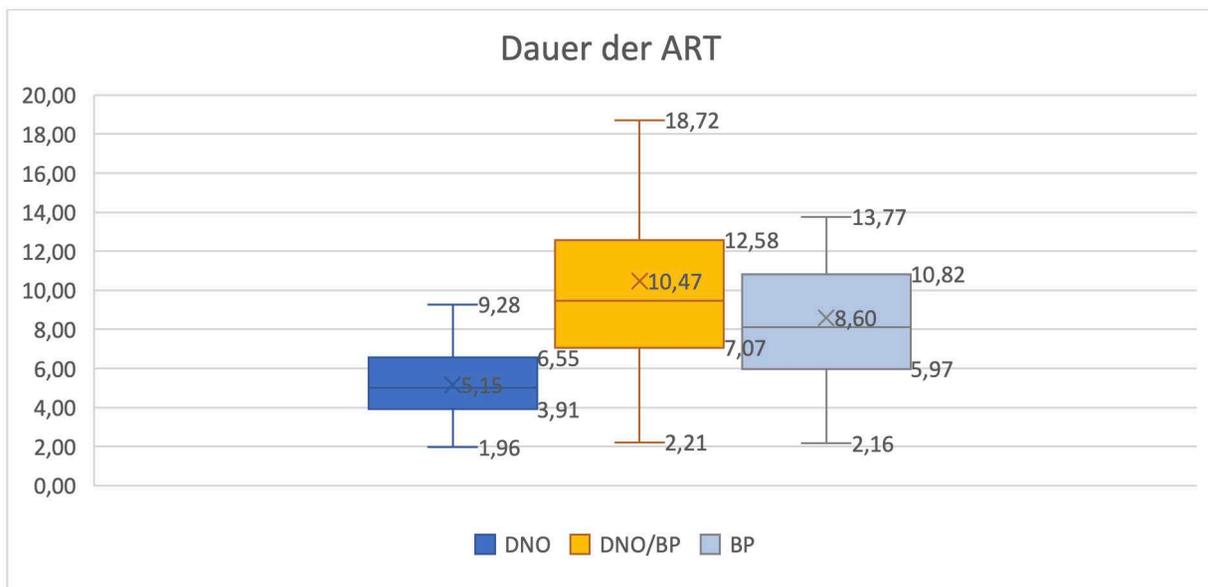


Diagramm 8 - Dauer der antiresorptiven Therapie

Die durchschnittliche AR-Therapiedauer der DNO-Gruppe belief sich auf 5,15 ( $\pm 1,68$ ) Jahre. Zum Auftreten von MRONJ kam es im Schnitt 2,38 ( $\pm 1,55$ ) Jahre nach DNO Erstgabe. Seit dem initialen Auftreten einer ONJ vergingen gemittelt 2,75 ( $\pm 1,44$ ) Jahre, die Dauer zwischen Erstbeschreibung von MRONJ und der initialen AR-Gabe der Erkrankung belief sich auf durchschnittlich 18 ( $\pm 13,5$ ) Tage. Das letzte bekannte Rezidiv wurde vor 2,01 ( $\pm 1,13$ ) Jahren beschrieben. Zum Auftreten eines Rezidivs kam es im Mittel 0,91 ( $\pm 0,89$ ) Jahre nach initialer OP.

In der DNO/BP Gruppe belief sich die mittlere AR-Therapiedauer auf 11,02 ( $\pm 4,33$ ) Jahre. Es vergingen im Schnitt 4,55 ( $\pm 3,04$ ) Jahre zwischen antiresorptiver Erstgabe und initialem Auftreten von MRONJ und nach durchschnittlich 5,15 ( $\pm 2,05$ ) Jahren erfolgte der Wechsel von BP auf DNO. Bei der genaueren Betrachtung des Medikamentenwechsel von BP auf DNO zeigte sich, dass es bereits nach 1,99 ( $\pm 1,52$ )

Jahren zum Auftreten von MRONJ kam. Die Dauer von BP Erstgabe bis MRONJ betrug hier 7,13 ( $\pm 5,78$ ) Jahre.

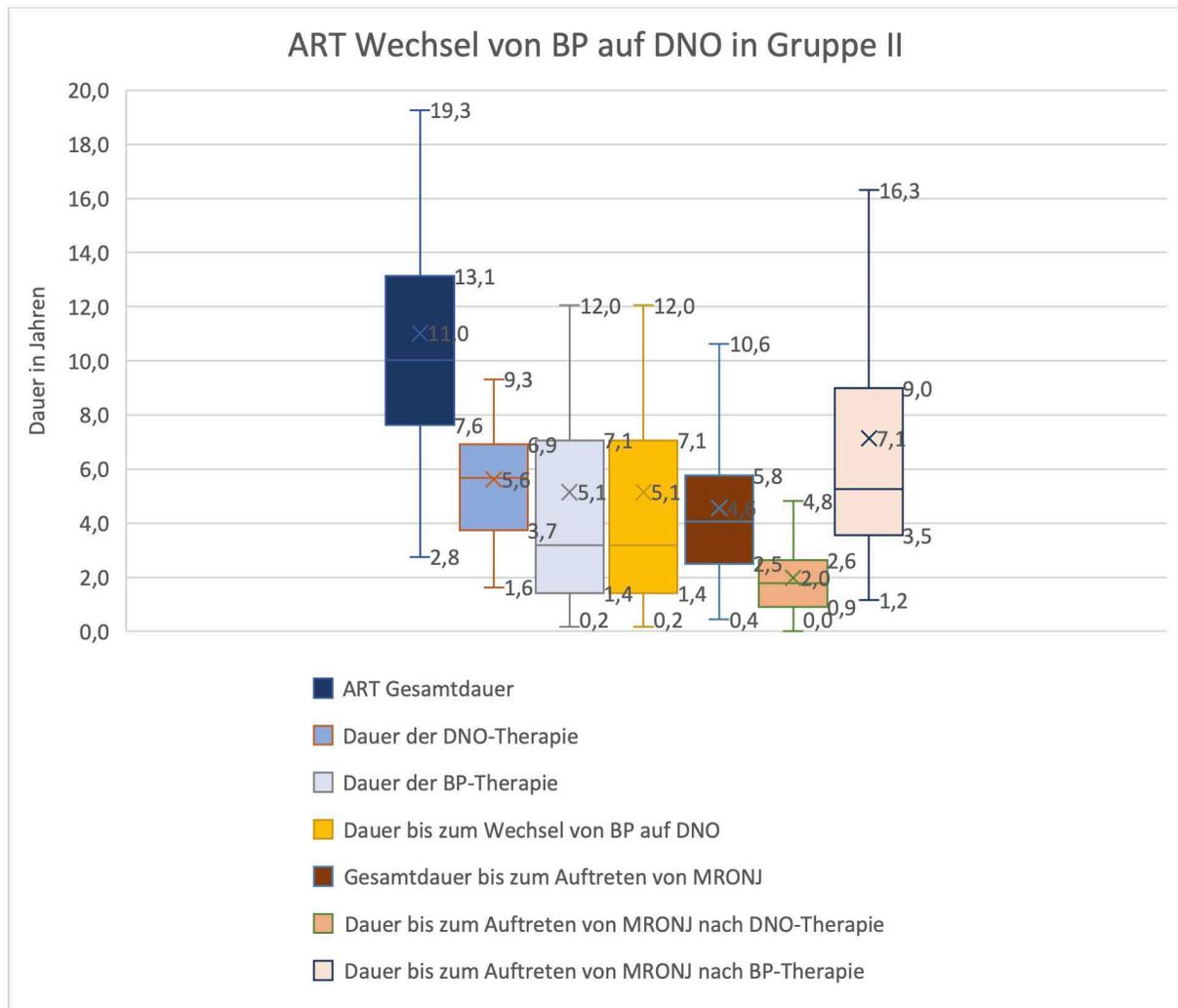


Diagramm 9 - Wechsel der antiresorptiven Therapie von BP auf DNO in Gruppe II

Seit der primären Manifestation von MRONJ waren in Gruppe II (DNO/BP) 3,34 ( $\pm 2,05$ ) Jahre vergangen, 89 ( $\pm 237$ ) Tage nach Erstbeschreibung erfolgte die Therapie der ONJ. Das letzte bekannte Rezidiv wurde vor 2,02 ( $\pm 1,4$ ) Jahren beschrieben. Rezidive manifestierten sich im Mittel 0,58 ( $\pm 0,46$ ) Jahre nach initialer OP.

Durchschnittlich 8,60 ( $\pm 4,24$ ) Jahre dauerte die Therapie mit BP in der 3. Gruppe an. Nach 4,64 ( $\pm 4,13$ ) Jahren kam es im Schnitt zum initialen Auftreten von MRONJ. Die Dauer zwischen Erstbeschreibung und operativer Therapie der Erkrankung belief sich auf 19,01 ( $\pm 22,15$ ) Tage. Seit dem Auftreten des letzten bekannten Rezidivs vergingen im Schnitt 3,58 ( $\pm 1,85$ ) Jahre. Zum Auftreten eines Rezidivs kam es im Mittel 0,80 ( $\pm 0,57$ ) Jahre nach initialer OP.

Zeitlicher Verlauf	DNO		DNO/BP		BP		Ges.	
	MW	StA	MW	StA	MW	StA	MW	StA
Therapiedauer in Jahren	5,15	1,68	11,02	4,33	8,60	4,24	7,20	3,29
Zeit zwischen Erstgabe und Auftreten von MRONJ in Jahren	2,38	1,55	4,55	3,04	4,64	4,13	3,91	3,19
Wechsel auf DNO nach BP Therapie in Jahren			5,15	2,05				
Zeit seit initial ONJ in Jahren	2,75	1,44	3,34	2,05	3,95	2,11	3,29	1,89
Zeit bis zum ersten Auftreten eines Rezidivs nach initialer Therapie in Jahren	0,91	0,89	0,58	0,46	0,80	0,57	0,79	0,66
Zeit seit letztem bekannten Rezidiv in Jahren	2,01	1,13	2,02	1,4	3,58	1,85	2,53	1,46

Tabelle 15 - Zeitlicher Verlauf von ART Dauer und Auftreten von MRONJ

In Diagramm 10 ist die Zeit zwischen Beginn der ART und dem initialen Auftreten von MRONJ der drei Gruppen als Boxplot dargestellt.

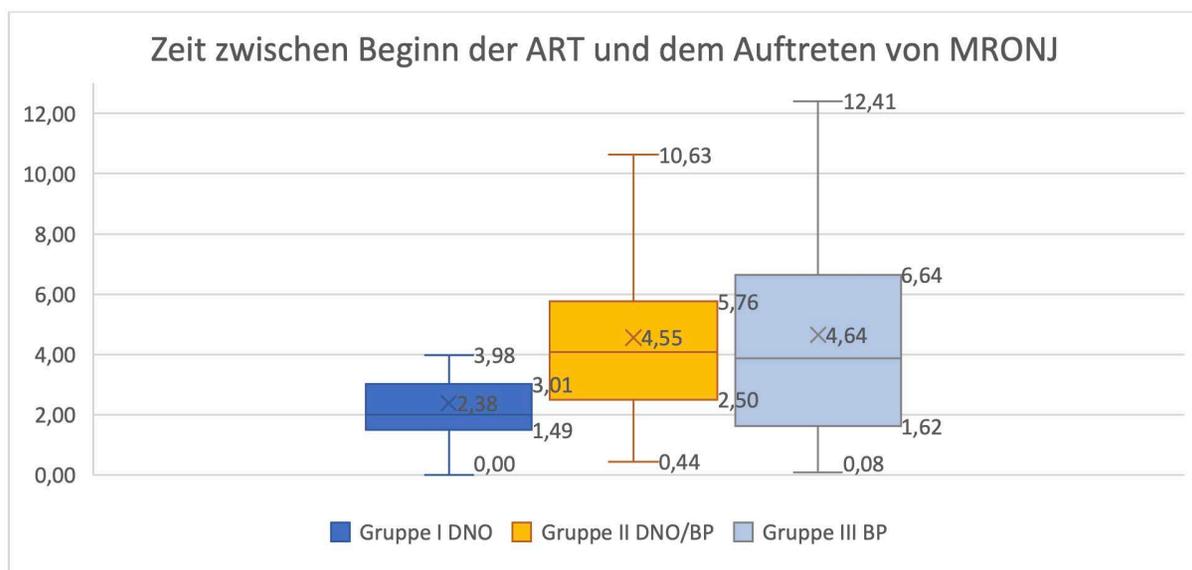


Diagramm 10 - Zeit zwischen Beginn der ART und dem Auftreten von MRONJ

In Diagramm 11 erfolgt erneut eine Detailbetrachtung des Medikamentenwechsels in Gruppe II. Die Zeit zwischen Beginn der jeweiligen ART und dem Auftreten von MRONJ wird hier gesondert auf die beiden Therapiearten dargestellt um den Effekt des Therapiewechsels von BP auf DNO zu verdeutlichen.

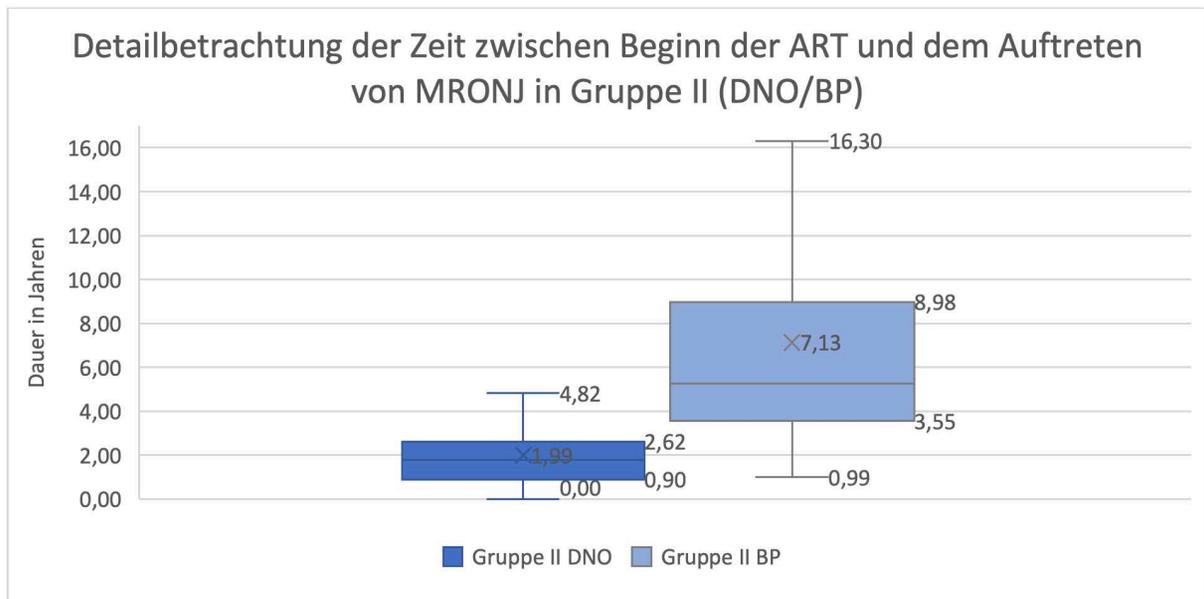


Diagramm 11 - Detailbetrachtung der Zeit zwischen Beginn der ART und dem Auftreten von MRONJ in Gruppe II (DNO/BP)

Auch in dieser Detailbetrachtung der Gruppe II (DNO/BP) spiegelt sich das oben beschriebene Bild wieder und mit im Mittel 1,99 Jahren nach Applikation von DNO kommt es im Vergleich zu BP mit 7,13 Jahren nach initialer Gabe deutlich früher zum Auftreten von MRONJ.

In Abb. 11 ist die Zeit bis zum Auftreten von MRONJ nach ART-Erstgabe in den drei Gruppen als Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier dargestellt. Auch hier zeigt sich im Vergleich zu Gruppen II und III frühzeitige Auftreten von MRONJ nach ausschließlicher DNO Therapie in Gruppe I. Die Kurven von Gruppe II (DNO/BP) und Gruppe III (BP) sind hierbei nahezu identisch.

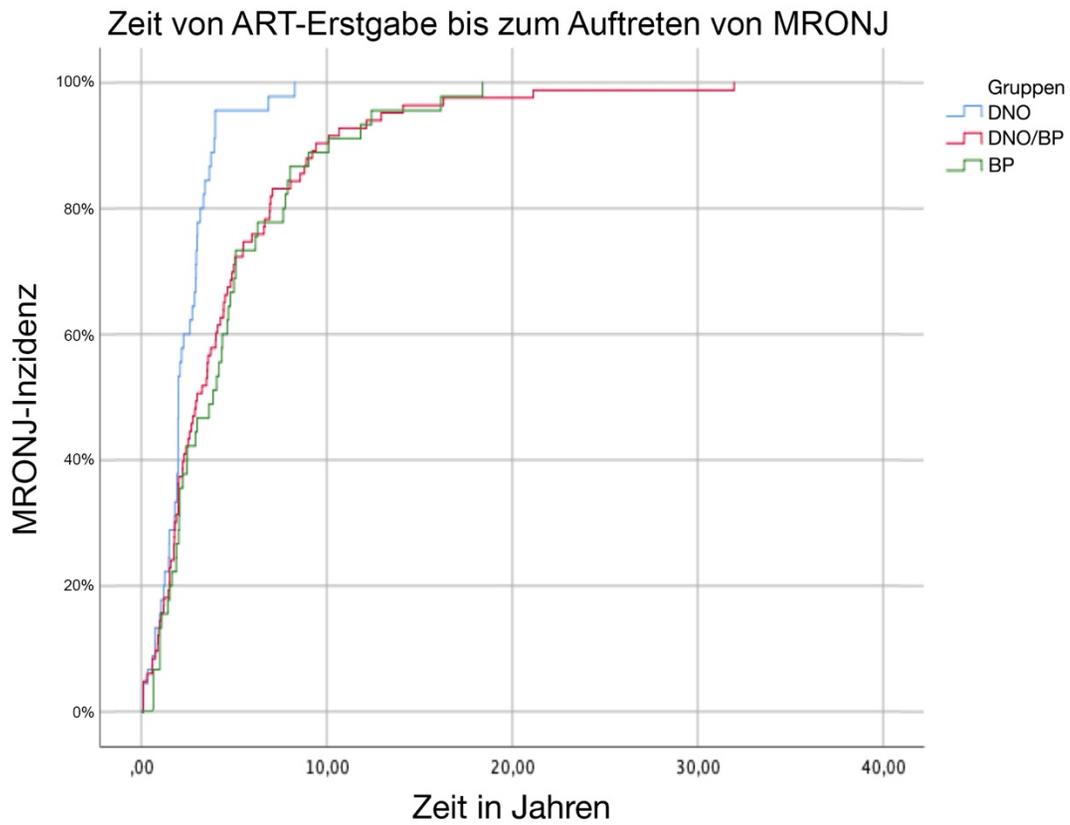


Abbildung 11 - Kaplan-Meier: Zeit von ART-Erstgabe bis zum Auftreten von MRONJ

Die mittlere Dauer von Erstgabe bis zum Auftreten von MRONJ betrug in Gruppe I (DNO) 2,38 Jahre, in Gruppe II (DNO/BP) 5,15 Jahre und in Gruppe III (BP) 4,64 Jahre. Im Rahmen einer Signifikanzprüfung nach Kruskal-Wallis konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz in Gruppe I (DNO) signifikant ( $p < 0,05$ ) früher Eintritt als in Gruppen II (DNO/BP) und III (BP).

### Zusammenfassung des Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Stichproben

Gesamtzahl	174
Teststatistik	9,684 <sup>a</sup>
Freiheitsgrad	2
Asymptotische Sig. (zweiseitiger Test)	,008

*Tabelle 16 - Kruskal-Wallis-Test*

Betrachtet man zusätzlich das Auftreten von MRONJ in den Jahren seit Beginn der ART so zeigt sich, dass die Inzidenz im zeitlichen Verlauf zunimmt.

Inzidenz in Jahren	DNO	DNO II	BP II	BP
erstes Jahr	15,6%	28,6%	2,2%	6,7%
zweites Jahr	37,8%	38,1%	4,4%	20,0%
drittes bis fünftes Jahr	42,2%	28,6%	26,7%	20,0%
ab dem fünften Jahr	4,4%	4,8%	48,9%	53,3%

*Tabelle 17 - Inzidenz von MRONJ seit Beginn der ART*

Insbesondere bei der Therapie mit DNO zeigt sich eine erhöhte Inzidenz im ersten Jahr nach Beginn der ART die im weiteren Verlauf noch steigt. In Gruppe I treten 15,6% aller Läsionen im ersten, 37,8% im zweiten, 42,2% zwischen dem dritten und fünften und 4,4% ab dem fünften Jahr nach initialer ART auf. In Gruppe II werden die Inzidenzen abhängig von der Wirkstoffklasse betrachtet. Im ersten Jahr nach DNO-Therapie werden hier 28,6%, im zweiten Jahr 38,1%, zwischen dem dritten und fünften Jahr 28,6% und ab dem fünften Jahr 4,8% der Läsionen verzeichnet. Die BP-Therapie zeigt ein anderes Bild mit 2,2% der Läsionen im ersten Jahr, 4,4% der Läsionen im zweiten Jahr, 26,7% zwischen dritten und fünftem Jahr und insges. 48,9% der Läsionen ab dem fünften Jahr. In Gruppe III ähnelt dem Ergebnis von BP II mit 6,7% der Läsionen im ersten Jahr, 20% der Läsionen im zweiten Jahr sowie zwischen dem dritten und fünften Jahr und insges. 53,3% der Läsionen ab dem fünften Jahr.

### 3.6 Therapie und Outcome

Die Therapie von MRONJ wurde entsprechend dem klinischen Erscheinungsbild der Erkrankung, den Wünschen des Patienten und den Vorgaben der Leitlinien individuell an jeden Betroffenen angepasst. In der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie erfolgte die Therapie von insges. 192 MRONJ-Läsionen an 132 Patienten. In allen Fällen erfolgte initial die chirurgische Therapie. Im Rahmen der operativen Maßnahmen erfolgte die Behandlung (siehe Abschnitt 2.3), der klinischen Manifestation angepasst, u.a. durch Nekrosenabtragung, plastische Deckung, Zahnextraktionen, Implantatentfernungen, Fistelexzision, Abszesspaltung und Drainage, mehrschichtige Deckung von Mund-Antrum-Verbindungen (MAV), Sequesterotomie, Unterkieferkasten- und Unterkieferteilresektion mit Protektionsosteosynthese bzw. Versorgung mit Rekonstruktionsplatten oder Plattenosteosynthese bei patholog. Unterkieferfrakturen. Unterstützende Maßnahmen wie antibiotische Behandlung und Desinfektion erfolgten zusätzlich im Sinne der konservativen Therapie.

Nach initialer chirurgischer Therapie konnte so eine Heilung von 89,1% aller in dieser Studie behandelten Fälle erreicht werden. Das Auftreten von Rezidiven wurde mit 10,9% verzeichnet. Nach sekundärer Therapie bei Rezidiven konnten zum Endpunkt des Überwachungszeitraumes insges. 95,3% aller Läsionen erfolgreich behandelt werden. In 4,7% der Fälle zeigte sich MRONJ als Therapieresistent.

	<b>DNO</b>	<b>DNO/BP</b>	<b>BP</b>	<b>Ges.</b>
Läsionen insges.	62	71	59	192 (100%)
<b>Heilung nach initialer Therapie</b>	<b>56 (90,3%)</b>	<b>65 (91,5%)</b>	<b>50 (84,7%)</b>	<b>171 (89,1%)</b>
Rezidiv	6 (9,7%)	6 (8,5%)	9 (15,3%)	21 (10,9%)
<b>Heilung nach Therapie bei Rezidiv</b>	<b>60 (96,8%)</b>	<b>67 (94,4%)</b>	<b>56 (94,9%)</b>	<b>183 (95,3%)</b>
MRONJ Persistenz	2 (3,2%)	4 (4,6%)	3 (5,1%)	9 (4,7%)

*Tabelle 18 - Therapeutisches Outcome*

Im Folgenden soll das Therapie Outcome der einzelnen Gruppen dargestellt werden: In der ersten Gruppe (DNO) konnten initial 56 (90,3%) der Läsionen erfolgreich behandelt werden. Während des Untersuchungszeitraumes kam es in 6 Fällen (9,7%) zu einem oder mehreren Rezidiven von denen 2 (3,2%) bis zum Endpunkt der Untersuchung persistierten. Unter Einbeziehung der Rezidiv OPs konnte in Gruppe I (DNO) eine Heilung von 60 (96,8%) Läsionen erreicht werden.

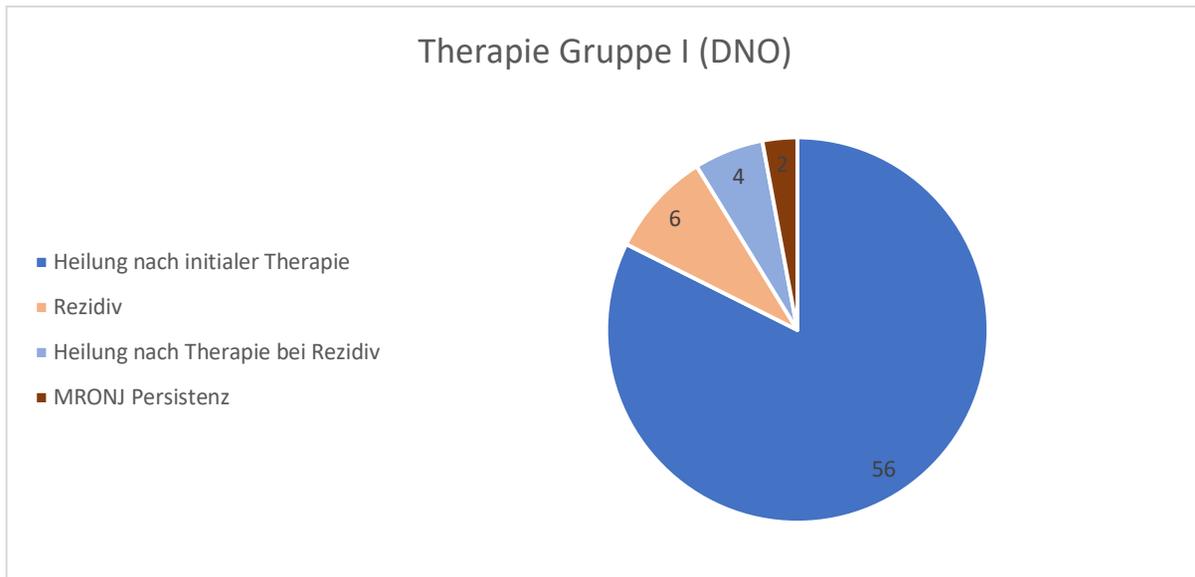


Diagramm 12 - Therapeutisches Outcome in Gruppe I (DNO)

In der zweiten Gruppe (DNO/BP) wurden 65 (91,5%) Läsionen initial erfolgreich therapiert. In insges. 6 Fällen (8,5%) traten auch hier im Verlaufe der Überwachung Rezidive auf. Nach Versorgung der Rezidive zeigte sich zum Ende des Überwachungszeitraumes eine MRONJ Persistenz in 4 (4,6%) Fällen. Eine Heilung konnte bei 67 (94,4%) aller Läsionen erreicht werden.

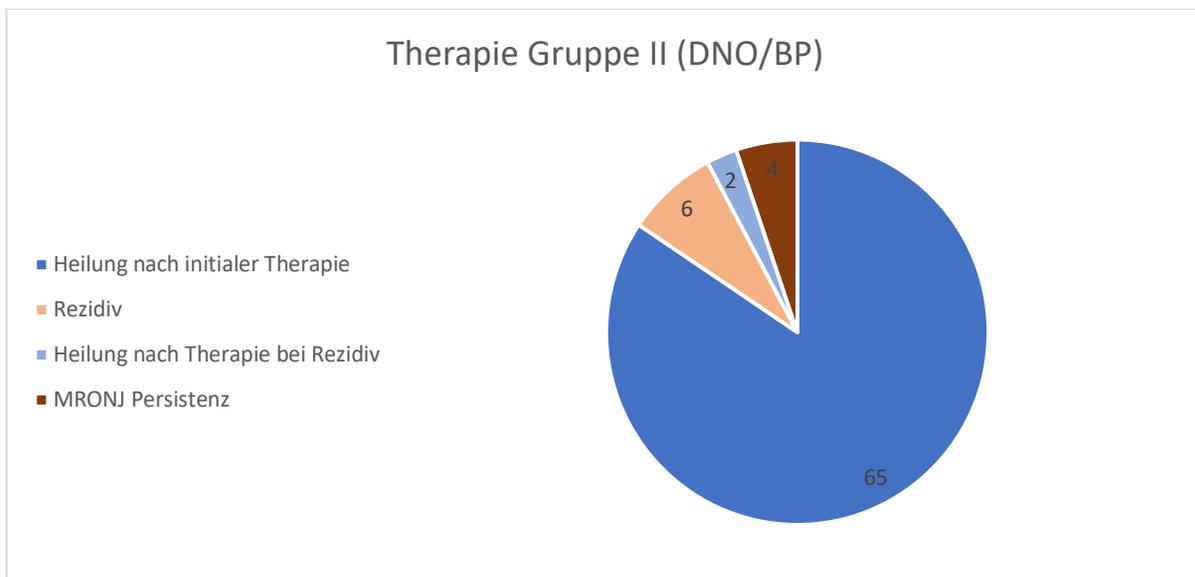


Diagramm 13 - Therapeutisches Outcome in Gruppe II (DNO/BP)

In der dritten Gruppe (BP) konnte eine Heilung nach initialer Therapie bei 50 (84,7%) Läsionen erreicht werden. Bei insges. 9 (15,3%) Läsionen kam es zum Auftreten eines Rezidives von denen sich 3 (5,1%) als Therapieresistent zeigten. Zum Untersuchungsendpunkt konnten in Gruppe III (BP) 56 (94,9%) Läsionen geheilt werden.

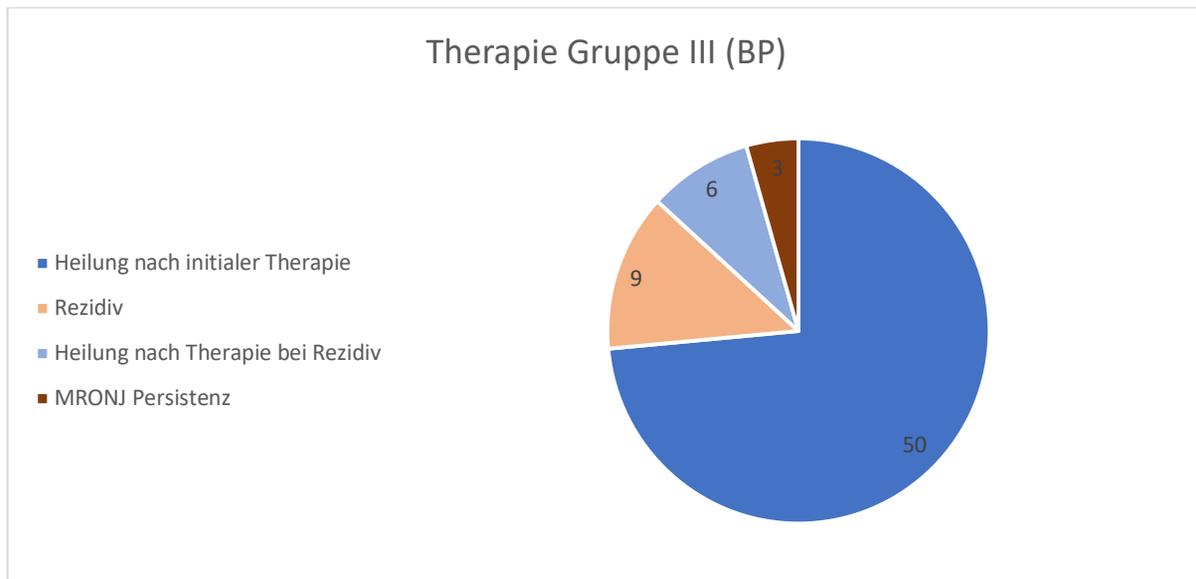


Diagramm 14 - Therapeutisches Outcome in Gruppe III (BP)

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie der Exakte Test nach Fischer wurden zum statistischen Vergleich des therapeutischen Outcome der drei ART-Gruppen angewandt.

Beim direkten Vergleich (Tab. 20) zwischen den beiden DNO-Gruppen I und II mit Erfolgsraten von insgesamt 90,3% (Gruppe I) und 91,5% (Gruppe II) zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ). Bei der Betrachtung der DNO Gruppen gegenüber der reinen BP-Gruppe, mit der Erfolgsrate von 84,7%, konnte jedoch eine **signifikant höhere Heilungsrate** ( $p < 0,005$ ) zugunsten der DNO-Gruppen verzeichnet werden. In der folgenden Kreuztabelle wird das kumuliert analysierte Outcome der drei Gruppen betrachtet. Im Rahmen des hier durchgeführten Chi-Quadrat Tests konnte eine statistische Signifikanz von  $p < 0,005$  zwischen dem Outcome nach Therapie bzgl. der drei ART-Gruppen deutlich gemacht werden.

### Kreuztabelle - Outcome nach Therapie bzgl. der ART-Gruppen

		Outcome			
		MRONJ	Geheilt	Gesamt	
Gruppe	I (DNO)	Anzahl	6	56	62
		Erwartete Anzahl	6,8	55,2	62
II (DNO/BP)	Anzahl	6	65	71	
		Erwartete Anzahl	8,1	62,9	71
III(BP)	Anzahl	9	50	59	
		Erwartete Anzahl	6,8	52,2	59
Gesamt		Anzahl	22	170	192

Tabelle 19 - Kreuztabelle Outcome nach chirurgischer Therapie

Chi-Quadrat-Tests	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	16,804	2	0,000224
Likelihood-Quotient	16,09	2	0,000321
Zusammenhang linear-mit-linear	9,396	1	0,002175
Anzahl der gültigen Fälle	192		

Tabelle 20 - Chi-Quadrat-Test

Tabelle 21 stellt die Signifikanzprüfung auf Unterschiede des Outcomes nach Therapie zwischen Gruppe I (DNO) und Gruppe II (DNO/BP) dar. Bei 133 gültigen Fällen zeigt sich hier sowohl im Chi-Quadrat-Test nach Pearson, als auch im Fisher-Exakt-Test **kein** signifikanter Unterschied mit  $p > 0,1$ .

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,607	1		0,436	
Kontinuitätskorrektur	0,467	1		0,495	
Likelihood-Quotient	0,606	1		0,436	
Exakter Test nach Fisher					0,444
Zusammenhang linear-mit-linear	0,606	1		0,436	0,247
Anzahl der gültigen Fälle	133				

Tabelle 21 - statistische Testung des Outcomes Gruppe I (DNO) vs. Gruppe II (DNO/BP)

In Tabelle 22 ist die Signifikanzprüfung auf Unterschiede des Outcomes nach Therapie zwischen Gruppe I (DNO) und Gruppe III (BP) dargestellt. Bei insges. 121 gültigen Fällen zeigen sich sowohl im Chi-Quadrat-Test nach Pearson, als auch im Fisher-Exakt-Test statistisch **signifikante Unterschiede mit  $p < 0,01$** .

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,658	1	0,003		
Kontinuitätskorrekturb	8,152	1	0,004		
Likelihood-Quotient	8,695	1	0,003		
Exakter Test nach Fisher				0,003881	0,002118
Zusammenhang linear-mit-linear	8,651	1	0,003		
Anzahl der gültigen Fälle	121				

Tabelle 22 - statistische Testung des Outcomes Gruppe I (DNO) vs. Gruppe III (BP)

Tabelle 23 stellt die Signifikanzprüfung auf Unterschiede des Outcomes nach Therapie zwischen Gruppe II (DNO/BP) und Gruppe III (BP) dar. Bei insges. 130 gültigen Fällen zeigen sich sowohl im Chi-Quadrat-Test nach Pearson, als auch im Fisher-Exakt-Test statistisch **signifikante Unterschiede mit  $p < 0,01$** .

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,613	1	0,000132		
Kontinuitätskorrekturb	13,954	1	0,000187		
Likelihood-Quotient	14,569	1	0,0001350		
Exakter Test nach Fisher				0,000164	0,000096
Zusammenhang linear-mit-linear	14,602	1	0,000133		
Anzahl der gültigen Fälle	130				

Tabelle 23 - statistische Testung des Outcomes Gruppe II (DNO/BP) vs. Gruppe III (BP)

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv, Grunderkrankung und antiresorptive Therapie

Über den Untersuchungszeitraum von 8 Jahren konnten insges. 196 Patienten, welche den Kriterien für MRONJ entsprachen, identifiziert werden. 132 davon flossen in die Untersuchungen ein und konnten in 3 Gruppen unterteilt werden.

Mit einer Anzahl von 45 Patienten die ausschließlich mit DNO behandelt worden und an MRONJ erkrankt waren stellt diese Arbeit im Vergleich zur bisherigen Literatur die Studie mit den größten DNO-Fallzahlen dar. Auch der direkte Vergleich gegenüber der DNO/BP- (n=42) und BP-Gruppe (n=45) ist in der aktuellen Studienlage nicht untersucht. Die bisherigen Daten über das Auftreten von MRONJ bei der Therapie mit DNO belaufen sich zu einem Großteil auf Fallberichte und kleinere multizentrische Studien. Yoshimura et al. (2017), Diniz-Freitas et al. (2018), de Sales Lima et al. (2018) und Ohga et al. (2018) präsentieren in ihren Studien je einen einzelnen Fall und beschreiben das Auftreten von DNO assoziierter Kiefernekrose. Eine Zusammenfassung von vier Fällen beschreiben Badr et al. (2017). Etwas größere Fallzahlen präsentieren Soutome et al. (2018) mit 7 DNO Patienten und 11 BP-Vergleichspatienten, sowie Yarom et al. (2018) mit 9 DNO Fällen und einer Vergleichsgruppe von 22 DNO/BP Patienten. Zehn weitere Fälle werden durch Egloff-Juras et al. (2018), jedoch ohne Vergleichsgruppen, beschrieben. Die bisher größten Fallzahlen präsentieren Aljohani et al. (2018) mit 32 DNO-Patienten und 31 DNO/BP Patienten. Die in dieser Studie untersuchte DNO Kohorte ist also um 44% größer als die bisher umfangreichsten, in der medizinischen Fachliteratur beschriebenen Fallzahlen. Gleiches gilt für die Vergleichsgruppe der gemeinsam mit DNO und BP behandelten Patienten. Die Gruppengröße der alleinigen BP Gruppe liegt mit n=45 unter den größten bisher präsentierten Fallzahlen von z.B. Lazarovici et al. (2009) mit insges. 101 Patienten oder Bagan et al. (2017) mit 183 Fällen, doch wurde die Gruppengröße dieser Kohorte zur statistischen Vergleichbarkeit den beiden anderen Gruppen angepasst um den, bisher in der Literatur noch nicht erfolgten, Vergleich zwischen den Gruppen DNO, DNO/BP und BP zu ermöglichen.

Die Betrachtung der Geschlechterverteilung des vorliegenden Patientenkollektivs zeigte mit 58,3% einen leichten Überhang zugunsten des weiblichen Geschlechts. Auch in der Literatur findet sich oft eine ähnliche Verteilung was u.a. auf die für eine ART verantwortlichen Grunderkrankungen zurückzuführen. Steht bei Männern das Prostata-Karzinom an erster Stelle so kommt es bei Frauen nicht nur beim Mamma-

Karzinom sondern auch bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Anwendung einer ART (Bartl et al., 2007). Betrachtet man die 3 Gruppen im Einzelnen so zeigen sich zwar geringfügige Unterschiede in der Geschlechterverteilung jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0,6933$ ). Die DNO-Gruppe ist die einzige mit einem Überhang an männlichen Patienten (53,3%) was sich auf die erhöhte Wirksamkeit von DNO bei Prostata-Ca zurückzuführen lässt (Hegemann et al., 2017).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der Betrachtung des Patientenalters. Mit einem durchschnittlichen Alter von 72,7 Jahren und ohne signifikante Abweichungen zwischen den drei Gruppen. Das mittlere Alter der Patienten aus den o.g. Fallberichten und Studien von u.a. Egloff-Juras, Yarom und Aljohani (Aljohani et al., 2018; Egloff-Juras et al., 2018; Yarom et al., 2019) lag bei 70,1 Jahren und entspricht demnach auch dem Ergebnis in dieser Arbeit.

Eine besondere Betrachtung der Grunderkrankungen zeigte, dass in erster Linie Mamma-Karzinom (36,4%), Prostata-Karzinom (27,3%) und Osteoporose (28,8%) eine ART bedingen. Dies entspricht den von Aljohani et al. (2018) geschilderten Ergebnissen: 1. Mamma-Ca (42,9%), 2. Prostata-Ca (27%), 3. Osteoporose (14,3%). In der DNO-Gruppe der vorliegenden Arbeit belief sich die Verteilung an erster Stelle auf das Prostata-Karzinom, gefolgt von Osteoporose und erst an dritter Stelle dem Mamma-Karzinom. Ein Unterschied, der auf den leichten Überhang an männlichen Patienten (s.o.) in dieser Gruppe zurückzuführen und statistisch nicht signifikant ist.

Die Verteilung der Medikamente der ART mit DNO zeigte einen deutlichen Überhang von Xgeva (70,1%) gegenüber Prolia. Dieses Bild spiegelte sich in beiden mit DNO behandelten Gruppen wieder und auch Aljohani et al. (2018) geben ähnliche Ergebnisse für Xgeva (82,5%) an. Die weiteren Autoren (s.o.) beziehen sich lediglich auf die Wirkstoffklasse DNO und betrachteten die beiden Präparate nicht separat. Ursächlich für die geringere Applikation von Prolia dürfte dessen, in erster Linie auf die Therapie der Osteoporose limitierte, Anwendung darstellen (Dubois et al., 2011). Xgeva hingegen ist für unterschiedliche Tumor-Erkrankungen zugelassen und zeigt dementsprechend ein breiteres Anwendungsspektrum, kommt also auch häufiger zur Anwendung (Scott et al., 2011).

Bei der Verteilung der verschiedenen BP-Wirkstoffen steht Zoledronat (59,8%) an erster Stelle gefolgt von Ibandronat (27,2%). Beim Vergleich der beiden mit BP therapierten Gruppen steht Zoledronat an erster Stelle, die Häufigkeit der Anwendung von Ibandronat ist jedoch in Gruppe II (DNO/BP) mit 37,8% deutlich größer in Gruppe III mit 17,1%.

## **4.2 Auslösende Faktoren**

Die Betrachtung der Triggerfaktoren hat gezeigt, dass im vorliegenden Patientenkollektiv die Zahnextraktion mit großer Mehrheit (51,9%) gefolgt von Parodontitis (19,3%) die Hauptauslöser für das Auftreten von MRONJ darstellen. Dies ist kongruent zu den Ergebnissen der Literatur (Otto, Hafner, et al., 2010; Otto et al., 2018; Tsao et al., 2013) bei denen in erster Linie Zahnextraktionen und weitere dentoalveoläre Ereignisse auslösende Faktoren für MRONJ darstellen. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeiten der einzelnen Trigger der drei Gruppen konnte *nicht* nachgewiesen werden. Die Häufigkeit der Periimplantitis als Trigger in der DNO-Gruppe lag jedoch mit 17,8% höher als bei DNO/BP (7,1%) und BP (2,2%). Verschiedene Ursachen könnten dem zugrunde liegen. Die DNO-Therapie erlaubt zahnärztliche Eingriffe in bestimmten Intervallen siehe Abschnitt 1.3.3. Während dieser Intervalle liegt eine Wirkungsabschwächung von DNO vor und die Beseitigung dentoalveolärer Trigger kann hier, mit einem verminderten Risiko für das Auftreten einer Kiefernekrose, erfolgen. Es soll jedoch betont werden, dass eine Unterbrechung der antiresorptiven Therapie grundsätzlich nur in Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen erfolgen darf. Werden diese Intervalle oder der Zeitraum eines „drug-holidays“ zur Implantation genutzt, so können Implantate reizlos einheilen. Kommt es im Verlauf unter aktiver DNO Therapie jedoch zu einer Periimplantitis, so kann diese das Auftreten von MRONJ begünstigen. In der Literatur ist dies noch nicht ausreichend beschrieben, es wäre daher interessant zu untersuchen, wie viele Patienten mit DNO-Therapie bereits vor ART mit zahnärztlichen Implantaten versorgt gewesen waren und wie vielen Patienten Implantate unter laufender DNO-Behandlung inseriert wurden.

### **4.3 Klinische Manifestation**

Mehr als die Hälfte der Patienten (55,3%) stellte sich mit einer initialen MRONJ Läsion im II. Stadium vor. Ein Drittel (33,3%) präsentierte das Stadium I und weitere 11,4% der Fälle zeigten sich im III. Stadium. Die Ergebnisse von Aljohani et al. (2018) spiegeln ein ähnliches Bild mit einem vermehrten Anteil von 68,1% im Stadium II.

Die Betrachtung der einzelnen Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf den Schweregrad. Die initiale Manifestation von MRONJ geht oft ohne größere Schmerzen und weitere Symptome einher, erst in fortgeschrittenen Stadien treten Schmerzwahrnehmung aufgrund unterschiedlicher Komplikationen (Entzündungen, Schwellungen, Fistelungen, patholog. Frakturen etc.) auf, so dass die Erstbeschreibung der Erkrankung oftmals in einem höheren Stadium erfolgt (Schiegnitz et al., 2018). Es ist daher nicht verwunderlich, dass in dieser Studie das Stadium 0 nicht verzeichnet wurde, da hier nicht explizit eine Kohorte nach dem Auftreten von MRONJ untersucht wurde, sondern vielmehr ein Patientenkollektiv betrachtet wurde, dass sich mit bereits ausgebrochener Erkrankung, meist durch Überweisung des Zahnarztes oder des Onkologen, vorstellte. In der Arbeit von Aljohani et al. (2018) wurde das Stadium 0 insges. 3 mal verzeichnet.

Klinisch zeigten sich zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in erster Linie freiliegender Knochen, Schmerzen, Entzündungen, Schwellungen, Wundheilungsstörungen und Fistelungen. In selteneren Fällen auch Sinusitiden, pathologische Frakturen und das Vincent-Symptom. Diese Symptome werden auch vorrangig in der Literatur beschrieben. Eine signifikante Diskrepanz zwischen der klinischen Darstellung der drei ART-Gruppen bestand nicht. Dies ist nicht verwunderlich, denn auch wenn der Wirkmechanismus von BP und DNO ein anderer ist, so ist das zugrunde liegende Krankheitsbild MRONJ doch das gleiche (Pageau, 2009; Russell et al., 2007). Die symptomatische Ausprägung ist also lediglich abhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

### **4.4 Läsionen und Lokalisation**

In diese Arbeit wurde ein Kollektiv von 132 Patienten mit insgesamt 192 MRONJ-Läsionen eingeschlossen. Bei einer Gesamtzahl von 62 Läsionen nach ausschließlicher DNO Therapie präsentiert diese Studie im Vergleich zur bisherigen Literatur die aktuell größten Fallzahlen (siehe Abschnitt 4.1).

In Bezug auf die Lokalisation von MRONJ-Läsionen konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung in einem Großteil der Fälle den Unterkiefer betrifft (Aljohani et al., 2017;

Manfredi et al., 2017; Otto et al., 2012). In dieser Studie spiegelt sich dieses Ergebnis wieder und etwa 2/3 der Läsionen (68,8%) wurden im UK verzeichnet. Eine Betrachtung der drei Gruppen zeigte, dass der jeweilige antiresorptive Wirkstoff keinerlei Einfluss auf die Lokalisation hat und das Auftreten von MRONJ in jeder Gruppe zu etwa 2/3 den Unterkiefer betraf. Genauere Analysen der Lokalisation zeigten, dass in dem hier vorliegenden Kollektiv Läsionen zu einem Großteil im Bereich der Molaren (50,6%) und Prämolaren (29,8%) aufzufinden waren. Läsionen der Front- und Eckzähne waren deutlich seltener. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Ein Grund für die erhöhte Prävalenz im Bereich der Seitenzähne stellt die größere Oberfläche der Molaren und Prämolaren, ihre breiteren Interdentalräume sowie deren okklusale Fissuren im Vergleich zu den Frontzähnen dar. Diese bieten erhöhte Adhäsion für Bakterien und damit eine erhöhte Prävalenz an sowohl kariogenen als auch parodontalen Läsionen welche damit als Trigger für MRONJ dienen können (Hellwig et al., 2013).

In vielen Arbeiten wird das nahezu ausschließliche Auftreten von medikamenten-assoziierten Nekrosen in den Kieferknochen darauf zurückgeführt, dass die Stoffwechselprozesse des Remodelling im Kiefer mit einer erhöhten Frequenz, im Vergleich zu anderen Knochen, einhergehen (Otto, Hafner, et al., 2010). Hat sich eine bestimmte Dosis von BP im Knochen akkumuliert, so wurde vermutet, dass der Stoffwechsel reduziert und das Auftreten von Nekrosen begünstigt wird (Otto, Pautke, et al., 2010; Reid, 2009). Diese Annahme konnte jedoch durch mehrere Arbeiten von Ristow, Gerngross, Schwaiger Hohlweg-Majert et. al (Ristow, Gerngross, Schwaiger, Hohlweg-Majert, Kehl, Jansen, Hahnefeld, Koerdt, et al., 2014; Ristow, Gerngross, Schwaiger, Hohlweg-Majert, Kehl, Jansen, Hahnefeld, Otto, et al., 2014; Ristow, Gerngross, Schwaiger, Hohlweg-Majert, Ristow, et al., 2014) widerlegt werden, indem durch szintigrafische Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass BP-Ansammlung im Kieferknochen die Stoffwechselvorgänge beim Remodelling nicht signifikant beeinflusst. Die in dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung bzgl. der Lokalisation der einzelnen Läsionen hat gezeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen ART und Lokalisation gibt und das Auftreten von MRONJ zu 68,8% den UK betrifft. Dies ist somit ein weiterer Hinweis darauf, dass die vermeintlich erhöhte Akkumulation von BP im UK keinen Einfluss auf die hier erhöhte Inzidenz von MRONJ hat: DNO zeigt, im Gegensatz zu BP, eine direkte und nahezu sofort

verfügbare Wirkung die unabhängig ist von einer Einlagerung in den Kieferknochen (Pageau, 2009). Ohne erhöhte Einlagerung im UK sollte MRONJ demnach also mit der gleichen Inzidenz in beiden Kiefern auftreten. Im vorliegenden Patientenkollektiv aber betraf die Lokalisation von MRONJ nach DNO-Therapie zu 79% den UK, was der o.g. Theorie widerspricht. Vielmehr scheint die erhöhte Anfälligkeit des UK (Hellwig et al., 2013) für dentogene und parodontale Infektionen (aufgrund spezieller Durchblutungsverhältnisse, erhöhte mechanische Belastung, etc.) (Otto, Hafner, et al., 2010) der wichtigste Faktor für die hier erhöhte Inzidenz zu sein.

#### **4.5 Zeitlicher Verlauf und Dosierung**

Ein Ziel dieser Studie war es aufzuzeigen, ob die verschiedenen AR-Medikamente bzw. ihre Kombination einen Einfluss auf das zeitliche Auftreten von MRONJ zeigen. In dieser Arbeit wurde das früheste Auftreten von MRONJ bei jenen Patienten verzeichnet, die ausschließlich mit DNO therapiert wurden, nämlich 2,38 Jahre nach initialer Applikation der ART. Diese Beobachtung, dass MRONJ nach DNO-Therapie bereits früher auftritt als nach Therapie mit BP korreliert mit den Ergebnissen anderer Studien. Das Auftreten von MRONJ wurde hier jedoch deutlich früher als in unserer Studie beschrieben: 18,4 Monate (Schiodt et al., 2018), 19,1 Monate (Yarom et al., 2018), 15,3 Monate (Aljohani et al., 2018). Der hier aufgezeigte verlängerte Zeitraum zwischen initialer Dosis und Auftreten von MRONJ nach DNO lässt darauf schließen, dass die Vorsorge bei ART wirkungsvoll ist und orale Infektionsherde und Prädilektionsstellen bereits vor Therapiebeginn beseitigt werden konnten. Darüber hinaus bietet die DNO Therapie Intervalle mit einer Wirkungsabschwächung von DNO, in denen die Beseitigung dentoalveolärer Trigger erfolgen kann, sodass hier auch das Risiko eine Kiefernekrose zu entwickeln minimiert ist. Es soll hierbei erneut betont werden, dass eine Unterbrechung der antiresorptiven Therapie grundsätzlich nur in Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen erfolgen darf. Der Fakt, dass es in diesem Patientenkollektiv aber regelhaft zum Ausbruch der Erkrankung und auch zu Rezidiven gekommen ist lässt jedoch darauf schließen, dass sich das Auftreten von MRONJ nicht verhindern aber doch zeitlich hinauszögern lässt.

Eine mögliche Erklärung für das verfrühte Auftreten von MRONJ nach DNO Therapie stellt der sofortige Wirkeintritt der Osteoklastenhemmung nach Applikation des Antikörpers dar. Das Risiko MRONJ zu entwickeln ist bereits nach der ersten Dosis imminently und erhöht sich unter solchen Umständen, in denen die Osteoklastenaktivität

essentiell ist, bspw. Knocheninfektionen oder Zahnextraktionen. Interessanterweise zeigte sich, obwohl es bekanntermaßen nicht zu einer Akkumulation von DNO im Organismus kommt, dass die MRONJ Inzidenz bis zum fünften Jahr während einer laufenden DNO Therapie steigt (Tabelle 17) (Egloff-Juras et al., 2018; Loyson et al., 2018). Dieses Phänomen lässt sich durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit der zeitlichen Überlappung von DNO Verabreichung und Auftreten eines Triggerfaktors wie z.B. Zahnextraktion oder Parodontitis erklären.

Die Inzidenz von MRONJ nach DNO-Therapie wird durch Saad et al. (2012) mit 1,8% im Vergleich zur hochdosierten BP-Therapie mit 1,3% als geringfügig höher aber nicht signifikant angegeben. Ähnliche Aussagen trafen Compston (2017) sowie Ruggiero and Mehrotra (2009) über die Inzidenz bei niedrig-dosierter Therapie mit DNO (0,3%) und BP (0,017%). Prospektive Studien von Bamias et al. (2005) zeigten, dass die Dauer der BP-Therapie die Inzidenz von MRONJ erhöhen kann und beschrieben das Auftreten von MRONJ in den ersten 12 Monaten mit einer Inzidenz von 1,5%, nach 48 Monaten hingegen mit 7,7%. Zwar kann in dieser Arbeit nicht auf die Inzidenz von ONJ bei ART eingegangen werden, da nur bereits an MRONJ erkrankte Patienten in diese Studie eingeflossen sind, doch kann die Zeit zwischen Auftreten und Beginn der ART untersucht werden. Bei Betrachtung der unterschiedlichen Wirkstoffe wird deutlich, dass das Auftreten von MRONJ nach DNO-Therapie in den ersten Jahren signifikant ( $p=0,05\%$ ) häufiger verzeichnet werden konnte als bei der BP-Therapie. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von BP-assoziiertes ONJ ab 3 Jahren nach Beginn der ART signifikant ( $p=0,00\%$ ) häufiger ist als bei DNO. Da die Probanden dieser Studie ihre ART in unterschiedlichen Dosen und verschiedenen Intervallen erhielten ließen sich über den Zusammenhang zwischen Dosis und Inzidenz keine spezifischen Aussagen treffen. Das Auftreten von MRONJ zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Abhängigkeit von der Therapie lässt jedoch mehrere Rückschlüsse zu. Dass es unter BP-Therapie zum Auftreten von MRONJ kommen kann ist bereits hinlänglich bekannt und oftmals in der Literatur beschrieben worden. Onkologen, Internisten und Zahnärzte sind also mittlerweile mit dieser Komplikation und ihrer Prävention vertraut, sodass die Sanierung evtl. oraler Infektionsherde vor der Therapie durchgeführt worden ist. Frühzeitiges Auftreten kann damit vermieden werden und erst im Verlauf der Behandlung hinzukommende orale Foci können das Auftreten von MRONJ triggern. Über die DNO-Therapie hingegen war zunächst wenig bekannt und über das Auftreten von MRONJ wird hier erst seit wenigen Jahren berichtet (Henry et

al., 2011; Lipton et al., 2012; Stopeck et al., 2010), es ist daher möglich, dass in den anfänglichen Jahren die präventive orale Sanierung vor Therapiebeginn versäumt wurde und es vermehrt zu frühzeitigem Auftreten von MRONJ kam.

In dieser Arbeit konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Periode zwischen Beginn der ART und dem Auftreten von MRONJ noch weiter verkürzt wurde, wenn die Patienten wie in Gruppe II zuvor mit BP behandelt worden waren. Diese Beobachtung könnten durch Überlappungen oder amplifizierende Effekte der beiden verschiedenen AR zustande kommen, welche zu einer erhöhten Inhibition der Osteoklastenaktivität führt. Eine statistische Signifikanz konnte diesem Ereignis jedoch nicht beigemessen werden, im Gegenteil, die Betrachtung der Kaplan-Meier Kurve (Abb. 11) zeigt einen nahezu identischen zeitlichen Verlauf des Auftretens von MRONJ in den Gruppen II und III. Ein amplifizierender Effekt durch den Medikamenten-Wechsel von BP auf DNO konnte weder für die komplette Gruppe II noch für die jeweiligen Subgruppen (Diag. 9) nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse entsprechen jenen von Aljohani et al. die bzgl. des zeitlichen Auftretens von MRONJ ebenfalls keinen Unterschied zwischen Patienten mit ausschließlicher DNO-Therapie und solchen mit DNO- nach BP-Therapie nachweisen konnten (Aljohani et al., 2018). Im Gegensatz dazu beschrieben Yarom et al. eine geringere Dauer bis zum Auftreten von MRONJ nach dem Wechsel der ART; die Patientenzahl dieser Studie war jedoch relativ gering (Yarom et al., 2018).

Wie bereits in Abschnitt 4.3 beschrieben ist das initiale Auftreten von MRONJ oftmals asymptomatisch und wird vom Patienten erst in höhergradigen Stadien wahrgenommen. Exakte Aussagen über das zeitliche Auftreten von MRONJ nach ART sind daher aus dieser retrospektiven Studie nicht herauszulesen. Eine prospektive Untersuchung eines großen, DNO-therapierten, Patientenkollektivs mit regelmäßigen Kontrollen und auch röntgenologischen Untersuchungen der Kiefer um Veränderungen der knöchernen Struktur frühzeitig zu verzeichnen wäre hier ideal doch, in Anbetracht der erhöhten Strahlenbelastung, nur schwer umzusetzen.

#### **4.6 Therapie und Outcome**

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die verschiedenen AR-Medikamente, bzw. ihre Kombination, einen Einfluss auf das Outcome nach chirurgischer Therapie haben. Die Erfolgsraten der chirurgischen Therapie in Gruppe III (BP) stellten sich mit 84,7% verglichen mit jenen der DNO- (90,3%) und DNO/BP-

Gruppe (91,5%) als signifikant niedriger dar. Diese Erfolgsraten korrelieren mit den Ergebnissen unserer bisherigen Untersuchungen (Otto et al., 2016; Pautke et al., 2011; Ristow et al., 2017) sowie anderen Studien (Carlson et al., 2009). Einer verbreiteten Theorie zufolge könnte die niedrigere Erfolgsrate nach BP-Therapie auf das erhöhte Potential der Unterdrückung des „bone remodelling“ von BP im Vergleich zu DNO zurückzuführen sein. Aktuelle Studien haben jedoch zeigen können, dass BP das bone remodelling des Kieferknochens nicht stärker herabsetzen als DNO (Ristow, Gerngross, Schwaiger, Hohlweg-Majert, Kehl, Jansen, Hahnefeld, Otto, et al., 2014). Es ist jedoch bewiesen, dass BP eine hohe Affinität zur Hydroxylapatitbindung besitzen und somit im Knochen akkumulieren, sodass das Risiko von MRONJ mit der Dauer der ART zunimmt (Fung et al., 2017; Otto, Pautke, et al., 2010; Thumbigere-Math et al., 2012). Der akkumulierende Effekt der BP scheint sich darüber hinaus negativ auf den Behandlungserfolg auszuwirken. Der Wechsel von BP auf DNO hingegen scheint das Outcome interessanterweise nicht negativ zu beeinflussen. Im Gegenteil, der Therapieerfolg von Gruppe II (DNO/BP) war signifikant höher als der von Gruppe III (BP) und nahezu identisch dem von Gruppe I (DNO). Hierzu sollte bemerkt werden, dass es bei Patienten in Gruppe II (DNO/BP) im Mittel erst 24 Monate nach der letzten BP Gabe zum Auftreten von MRONJ kam. Eine Therapieunterbrechung („drug holiday“) und die damit verbundenen nachlassenden pharmakologischen Effekte der BP hat also vermutlich einen positiven Einfluss auf das chirurgische Therapieergebnis. Dies korreliert mit der Beobachtung, dass die Ergebnisse von Gruppe I (DNO) und Gruppe II (DNO/BP) einen ähnlichen therapeutischen Erfolg zeigen. Bisher haben sich jedoch erst wenige Forschungsgruppen mit dem Effekt eines „drug holiday“ auf das Outcome nach chirurgischer Therapie von MRONJ befasst (Hayashida et al., 2020; Kang et al., 2020; Ramaglia et al., 2018). Diese Hypothese kann aufgrund der unzureichenden Datenerfassung im Rahmen dieser retrospektiven Analyse nicht bestätigt werden, weitere Untersuchungen sind nötig um diesen Punkt zu klären. Jüngste Forschungsergebnisse unterstützen allerdings die Vermutung eines Einflusses der Therapieunterbrechung mit dem Auftreten von MRONJ (Otto et al., 2020).

Die Erfolgsrate der chirurgischen Behandlung von MRONJ nach DNO-Therapie lag bei 90,3% und ist damit höher als bisher in der Literatur beschrieben (Aljohani et al., 2017). Ob die Technik der fluoreszenzgesteuerten Nekroseabtragung gegenüber dem

konventionellen chirurgischen Verfahren Vorteile in Bezug auf die Erfolgsraten hat, wurde bisher nicht weiter geprüft und Untersuchungen zu diesem Thema sind nur wenige verfügbar (Giudice et al., 2018). In einer aktuellen multizentrischen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass die chirurgischen Erfolgsraten bei MRONJ nach DNO-Therapie mit der Fluoreszenz-Technik höher lagen als bei der Konventionellen (77,2% gegenüber 71,7%) (Aljohani et al., 2018). Auch hier sind aber weitere Studien vonnöten um genauere Unterschiede zwischen konventioneller und fluoreszenz-gestützter Technik aufzuzeigen.

#### **4.6.1 Konservative vs. Chirurgische Therapie**

Trotz der beschriebenen Ergebnisse besteht weiterhin eine Grundsatzdiskussion über die empfohlenen Behandlungsstrategien von MRONJ und nur wenige Studien vergleichen das chirurgische direkt mit dem konservative Management (Mucke et al., 2011). Insbesondere amerikanische Gesellschaften von Oral- bzw. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen propagieren die konservative Therapie in den frühen Stadien. Konservative Therapieansätze umfassen verschiedene Maßnahmen der Wundreinigung, antibakterielle Spülungen, antibiotische Therapie, oberflächliches Wunddebridement und Analgesie für das Stadium I (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014; Yarom et al., 2019). Klinisch präsentiert sich das Stadium I mit freiliegendem Kieferknochen ohne Infektionszeichen. Eine chirurgische Therapie wird dieser Ansicht nach erst ab dem II. Stadium (freiliegender Knochen mit Infektionszeichen) empfohlen. In den meisten Fällen jedoch reduziert eine antibiotische Behandlung die Infektion, so dass eine MRONJ-Läsion 2. Grades zurück zu einer Läsion 1. Grades zurückgeführt wird, für welche keine chirurgische Therapie empfohlen wird. Dieses Vorgehen führt daher unausweichlich zu einer stummen Progression der MRONJ-Läsion. Hierzu sei angemerkt, dass die Größe der MRONJ-Läsion nicht in das MRONJ-Staging einbezogen wird, obwohl die Therapie eines großen Defektes zweifellos schwieriger durchzuführen ist als die Behandlung einer kleinen Läsion.

Dagegen sprechen mehrere Argumente für eine frühe chirurgische Therapie auch der frühen MRONJ Stadien:

Knochen ist porös, nach Destruktion der Corticalis kommt es zu einer permanenten Exposition der nicht bedeckten Spongiosa gegenüber der Mikroflora der Mundhöhle. Bakterien können so in den Knochen eindringen und sich nahezu schrankenlos darin ausbreiten, was zu einer Progression von MRONJ führt.

Nekrotischer Knochen stellt einen Fremdkörper dar und kann als solcher die Wundheilung stören und weitere Infektionen hervorrufen. Ein nekrotischer Knochen wird nicht regeneriert oder durch vitale Knochenzellen besiedelt sondern stellt vielmehr ein Reservoir für mikrobielle Besiedlung durch z.B. Actinomyces Spezies dar, welche stark mit der Pathogenese von MRONJ verbunden sind.

Die abschließende Diagnose einer MRONJ sollte durch die histopathologische Untersuchung im Sinne einer Probenentnahme im Rahmen der chirurgischen Therapie erfolgen. Auch wenn die histologische Untersuchung gegenwärtig nicht zu den Diagnosekriterien gehört, so kann dennoch eine metastasierende Grunderkrankung der Kiefer ausgeschlossen werden (Otto, Schuler, et al., 2010).

Die Erfolgsraten der chirurgischen Therapie (mit über 80% in vielen Studien) sind weitaus höher als jene der konservativen Behandlung (Carlson & Basile, 2009; Otto et al., 2016; Ristow et al., 2017). Hierbei sei erwähnt, dass es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine prospektive klinische Studie gibt in welcher der konservative und chirurgische Therapieansatz bei MRONJ direkt miteinander verglichen werden, doch selbst wenn das Ergebnis „Verbesserung der Situation“ als erfolgreiche MRONJ-Therapie gewertet wird liegen die Erfolgsraten der konservativen Therapie bei unter 50% (Hoff et al., 2008; Schiodt et al., 2018; Van den Wyngaert et al., 2009).

Wird der Therapieerfolg an die Definition der Erkrankung adaptiert, nämlich kein freiliegender Knochen und Integrität der Mukosa, zeigen sich nach konservativer Behandlung lediglich Erfolgsraten von weniger als 10% (O’Ryan et al., 2009; Ristow et al., 2019). Ein weiterer Nachteil den die konservative gegenüber der chirurgischen Therapie darstellt ist die Behandlungsdauer. Diese zieht sich über Monate hinweg und geht mit regelmäßigen ärztlichen Konsultationen einher, was die Lebensqualität der betroffenen Patienten weiterhin einschränkt.

#### 4.7 Limitationen

Obwohl in dieser Arbeit eine große Patientenkohorte untersucht wurde um das zeitliche Auftreten von MRONJ und den Erfolg der chirurgischen Therapie zu vergleichen, gab es auch hier aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Studie Limitationen. Die heterogene Studienpopulation, verschiedene ursächliche Grunderkrankungen und die damit verbundene heterogene Applikation der ART stellen eine Einschränkung dar. Ungeachtet dessen haben viele bisherige Studien ähnliche Ergebnisse in der Therapie von MRONJ beschrieben.

Da sich in der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie nur Patienten vorstellten, die bereits am Krankheitsbild MRONJ erkrankt waren, gibt das hier vorliegende Patientenkollektiv keinen Aufschluss über die Inzidenz von MRONJ nach ART (siehe Abschnitt 4.5). Patienten die (noch) nicht an MRONJ erkrankt waren wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

In der Literatur wurden bereits mehrfach große Patientenkollektive unter BP-Therapie beschrieben um so Aussagen bzgl. des Auftreten von MRONJ zu treffen. In Hinblick auf die Inzidenz von MRONJ nach DNO-Therapie ist die Studienlage aktuell noch schmal und sollte in einer größeren, evtl. multizentrisch durchgeführten, Studie untersucht werden. Hierzu wäre es wünschenswert das Patientenkollektiv über einen mehrjährigen Überwachungszeitraum von initialer DNO Gabe bis zum möglichen Auftreten von MRONJ zu untersuchen. Um eine solche Studie zu ermöglichen ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Zahnärzten und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen von Nöten, wie sie nur in einem Zentrum der Maximalversorgung, wie etwa einem Universitätsklinikum, und nicht in einer Praxisklinik, umzusetzen wäre. Weiterhin ist mit dem eben angesprochenen Aspekt die von Egloff-Juras et al. (2018) beschriebene Potenzierung von MRONJ nach DNO Therapie verbunden. In Abschnitt 4.5 konnte der zeitliche Verlauf der DNO Therapie beschrieben werden, doch auch hier wäre das vollständige Patientenkollektiv, inklusive der Patienten, die (noch) nicht an MRONJ erkrankt sind, notwendig um genauere Aussagen bzgl. der Potenzierung der Wirkung zu treffen.

Ein oft diskutierter Punkt ist die Dosis der ART. Das Patientenkollektiv in dieser Studie erhielt eine oft unterschiedliche Dosis von BP und auch wurden oftmals die Wirkstoffe gewechselt, sodass keine sicheren Aussagen über den Einfluss von Dosis und Wirkstoff auf Inzidenz und Prävalenz von MRONJ getroffen werden konnten. Die DNO Dosierung war meist genauer nachzuvollziehen und ließ entsprechende Rückschlüsse

zu. Einzig die Dauer des DNO Drug-holiday war nur in wenigen Einzelfällen genau bekannt. Im Rahmen einer prospektiven Studie sollten also Dosis, Wirkstoff der ART und ggf. Dauer eines Drug-holiday genau verzeichnet und nicht stark variiert werden um spezifische Aussagen zu ermöglichen.

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung wären weiterhin engmaschige Kontrollen des ges. Patientenkollektivs interessant um unter Anderem präzisere Ergebnisse in Hinblick auf das zeitliche Auftreten von MRONJ zu ermöglichen. Durch etwa regelmäßige röntgenologische Kontrollen könnte somit bereits das Stadium 0 verzeichnet und behandelt werden um möglicherweise die Progression zu höheren Schweregraden der Erkrankung zu bremsen. Aufgrund der vermehrten Strahlenbelastung für die Patienten ist dies jedoch nur schwer umsetzbar.

Die Applikation eines multifaktoriellen Regressionsmodells (Einbeziehung der Kovarianten der Risikogruppen und der Medikamenten Art) könnte das Ziel einer folgenden prospektiven Studie sein. Die steigende Anzahl der Patienten, die sich einer ART oder immunomodulierenden Medikation unterziehen, sollte weiterhin einen besonderen Fokus in späteren Studien darstellen.

## 5 Zusammenfassung

Das Auftreten von MRONJ stellt mit einer Inzidenz zwischen 0,1 und 21% (Schiegnitz et al., 2018) weiterhin eine schwerwiegende Komplikation der ART dar und geht mit vielfältigen Symptomen, sowie einer z.T. starken Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten einher.

In der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie wurden über einen Untersuchungszeitraum von 8 Jahren, zwischen 2011 und 2019, 132 Patienten mit insgesamt 192 MRONJ-Läsionen in unterschiedlicher Ausprägung behandelt. Das Patientenkollektiv bestand aus 55 männlichen und 77 weiblichen Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 72,7 Jahren. Entsprechend ihrer ART konnten die Patienten im Sinne einer „case-match“ Studie in drei Gruppen unterteilt werden: DNO (n=45), DNO/BP (n=42) und BP (n=45). Die statistische Auswertung der erhobenen Daten konnte keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf Demografie, Grunderkrankung, klinische Manifestation oder auslösende Faktoren zwischen den drei ART Gruppen aufzeigen. Auch in Hinblick auf die Lokalisation von MRONJ zeigte sich in allen Gruppen, dass der UK weitaus häufiger betroffen war als der OK.

Auch bei der ART mit DNO können Kiefernekrosen entstehen. Mit durchschnittlich 2,38 Jahren nach Therapiebeginn kam es signifikant früher zum Auftreten von MRONJ in der DNO-Gruppe, als bei den Vergleichsgruppen DNO/BP (5,15 Jahre) und BP (4,64 Jahre).

Ein weiteres, interessantes Ergebnis betraf den Einfluss der Dauer der ART auf die Inzidenz von MRONJ. Obwohl DNO nicht, wie BP, im Knochen akkumuliert, kam es auch hier mit verlängerter ART-Dauer zu einer erhöhten MRONJ-Inzidenz.

Das Outcome nach chirurgischer Therapie der einzelnen Gruppen unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant zwischen den unterschiedlichen Gruppen: mit einer initialen Heilungsrate von 84,7% schnitt Gruppe III (BP) im Vergleich zu Gruppe I (DNO) (90,3%) und Gruppe II (DNO/BP) (91,5%) signifikant schlechter ab, was sich vermutlich durch den akkumulierenden Effekt der BP erklären lässt.

Das Auftreten von Rezidiven nach initialer Therapie war mit durchschnittlich 10,9% die Regel. Nach sekundärer Therapie zeigte sich zum Endpunkt der Untersuchung eine Erfolgsrate von 95,3% durch primär chirurgische Versorgung bei einer MRONJ-Persistenz von 4,7%.

Durch präventive Maßnahmen und interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Onkologen, Zahnärzten und Chirurgen kann dem Auftreten von MRONJ nach ART vorgebeugt werden. Entgegen der anglo-amerikanischen Sichtweise, sollte die Behandlung von MRONJ in erster Linie und auch bereits bei kleinen Läsionen durch chirurgische Maßnahmen erfolgen.

Die operative Behandlung von MRONJ stellt jedoch hohe Anforderungen und Erfahrung an den Behandler und sollte nur in spezialisierten Zentren und Praxen erfolgen, um das regelhafte Auftreten von Rezidiven so gering wie möglich zu halten.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

ARONJ	–	Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose
AR	–	Antiresorptiva
ART	–	Antiresorptive Therapie
BP	–	Bisphosphonate
BRONJ	–	Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws
DNO	–	Denosumab
DRONJ	–	Denosumab related osteonecrosis of the jaws
FDA	–	U.S. Food and Drug Administration
Ges.	–	gesamt
Ggf.	–	gegebenenfalls
inf.	–	inferior
insges.	–	insgesamt
Impl.	–	Implantat
ION	–	idiopathische Osteonekrose
i.v.	–	intravenös
N.	–	Nervus
MRONJ	–	Medication related osteonecrosis of the jaws
OM	–	Osteomyelitis
ONJ	–	Osteonekrose des Kiefers
OPG	–	Osteoprotegerin
OPT	–	Orthopantomogramm
ORN	–	Osteoradionekrose
PA	–	Parodontitis
Patholog.	–	pathologisch
RANK	–	Receptor activator of NF-kB
RANK-L	–	Receptor activator of NF-kB-Ligand
s.c.	–	subkutan
u.a.	–	unter anderem
WKB	–	Wurzelkanalbehandlung
WSR	–	Wurzelspitzenresektion
Zahnex	–	Zahnextraktion
z.B.	–	zum Beispiel

## 7 Literaturverzeichnis

- Aapro, M., & Saad, F. (2012). Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid. *Ther Adv Urol*, 4(2), 85-101. doi:10.1177/1756287212441234
- Aljohani, S., Fliefel, R., Ihbe, J., Kuhnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2017). What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*, 45(9), 1493-1502. doi:10.1016/j.jcms.2017.05.028
- Aljohani, S., Gaudin, R., Weiser, J., Troltsch, M., Ehrenfeld, M., Kaeppler, G., Smeets, R., & Otto, S. (2018). Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg*, 46(9), 1515-1525. doi:10.1016/j.jcms.2018.05.046
- AMGEN, E. (2018). European Commission Approves Expanded Indication For Amgen's XGEVA® (denosumab) For The Prevention Of Skeletal-Related Events In Patients With Multiple Myeloma. Retrieved from <https://www.amgen.com/media/news-releases/2018/04/european-commission-approves-expanded-indication-for-amgens-xgeva-denosumab-for-the-prevention-of-skeletalrelated-events-in-patients-with-multiple-myeloma/>
- Anastasilakis, A. D., Toulis, K. A., Polyzos, S. A., Anastasilakis, C. D., & Makras, P. (2012). Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Ther Clin Risk Manag*, 8, 295-306. doi:10.2147/TCRM.S24239
- Assaf, A. T., Jurgens, T. P., Benecke, A. W., Riecke, B., Blessmann, M., Zrnc, T. A., Much, C. C., Heiland, M., & Friedrich, R. E. (2014). Numb chin syndrome: a rare and often overlooked symptom. *J Oral Facial Pain Headache*, 28(1), 80-90. doi:10.11607/jop.994
- Assaf, A. T., Zrnc, T. A., Riecke, B., Wikner, J., Zustin, J., Friedrich, R. E., Heiland, M., Smeets, R., & Grobe, A. (2014). Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*, 42(5), e157-164. doi:10.1016/j.jcms.2013.07.014
- Badr, M., Kyriakidou, E., Atkins, S., & Harrison, S. (2017). Aggressive denosumab-related jaw necrosis - a case series. *Br Dent J*, 223(1), 13-16. doi:10.1038/sj.bdj.2017.573
- Bagan, L., Jimenez, Y., Leopoldo, M., Murillo-Cortes, J., & Bagan, J. (2017). Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 22(5), e582-e585. doi:10.4317/medoral.22133
- Bamias, A., Kastritis, E., Bamia, C., Mouloupoulos, L. A., Melakopoulos, I., Bozas, G., Koutsoukou, V., Gika, D., Anagnostopoulos, A., Papadimitriou, C., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A. (2005). Osteonecrosis of the jaw in cancer after

- treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 23(34), 8580-8587. doi:10.1200/JCO.2005.02.8670
- Bartl, R. (2014). Klinische Osteologie. In R. Bartl (Ed.), *Klinische Osteologie* (pp. 25-27): Thieme.
- Bartl, R., Frisch, B., von Tresckow, E., & Bartl, C. (2007). *Bisphosphonates in Medical Practice. Actions - Side Effects - Indications - Strategies*. Berlin/New York: Springer.
- Bassett, C. A., Donath, A., Macagno, F., Preisig, R., Fleisch, H., & Francis, M. D. (1969). Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*, 2(7625), 845. doi:10.1016/s0140-6736(69)92293-4
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342. doi:10.1038/nature01658
- Carlson, E. R., & Basile, J. D. (2009). The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5 Suppl), 85-95. doi:10.1016/j.joms.2009.01.006
- Coleman, R. E., & McCloskey, E. V. (2011). Bisphosphonates in oncology. *Bone*, 49(1), 71-76. doi:10.1016/j.bone.2011.02.003
- Compston, J. (2017). Safety of long-term denosumab therapy for osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5(7), 485-487. doi:10.1016/S2213-8587(17)30178-X
- de Sales Lima, M. V., Rizzato, J., Gracindo Marques, D. V., Kitakawa, D., da Silva Peralta, F., Prado Scherma, A., & Carvalho, L. (2018). Denosumab Related Osteonecrosis of Jaw: a Case Report. *J Oral Maxillofac Res*, 9(4), e5. doi:10.5037/jomr.2018.9405
- Diel, I. J., Solomayer, E. F., Costa, S. D., Gollan, C., Goerner, R., Wallwiener, D., Kaufmann, M., & Bastert, G. (1998). Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med*, 339(6), 357-363. doi:10.1056/NEJM199808063390601
- Diniz-Freitas, M., Fernandez-Feijoo, J., Diz Dios, P., Pousa, X., & Limeres, J. (2018). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw following non-surgical periodontal therapy: A case report. *J Clin Periodontol*, 45(5), 570-577. doi:10.1111/jcpe.12882
- Dubois, E. A., Rissmann, R., & Cohen, A. F. (2011). Denosumab. *Br J Clin Pharmacol*, 71(6), 804-806. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03969.x
- Egloff-Juras, C., Gallois, A., Salleron, J., Massard, V., Dolivet, G., Guillet, J., & Phulpin, B. (2018). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *J Oral Pathol Med*, 47(1), 66-70. doi:10.1111/jop.12646

- Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*, 19(1), 80-100. doi:10.1210/edrv.19.1.0325
- Fung, P., Bedogni, G., Bedogni, A., Petrie, A., Porter, S., Campisi, G., Bagan, J., Fusco, V., Saia, G., Acham, S., Musto, P., Petrucci, M. T., Diz, P., Colella, G., Mignogna, M. D., Pentenero, M., Arduino, P., Lodi, G., Maiorana, C., Manfredi, M., Hallberg, P., Wadelius, M., Takaoka, K., Leung, Y. Y., Bonacina, R., Schiodt, M., Lakatos, P., Taylor, T., De Riu, G., Favini, G., Rogers, S. N., Pirmohamed, M., Nicoletti, P., Consortium, G., & Fedele, S. (2017). Time to onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a multicentre retrospective cohort study. *Oral Dis*, 23(4), 477-483. doi:10.1111/odi.12632
- Giancola, F., Campisi, G., Lo Russo, L., Muzio, L. L., & Di Fede, O. (2013). Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate: a unique case report? *Ann Stomatol (Roma)*, 4(Suppl 2), 20-21.
- Giudice, A., Bennardo, F., Barone, S., Antonelli, A., Figliuzzi, M. M., & Fortunato, L. (2018). Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *J Oral Maxillofac Surg*, 76(5), 982-995. doi:10.1016/j.joms.2017.10.024
- Gnant, M. (2012). Adjuvant bisphosphonates: a new standard of care? *Curr Opin Oncol*, 24(6), 635-642. doi:10.1097/CCO.0b013e32835771aa
- Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A., & James Kirkpatrick, C. (2006). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*, 35(3), 155-160. doi:10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x
- Hatoum, H. T., Lin, S. J., Guo, A., Lipton, A., & Smith, M. R. (2011). Zoledronic acid therapy impacts risk and frequency of skeletal complications and follow-up duration in prostate cancer patients with bone metastasis. *Curr Med Res Opin*, 27(1), 55-62. doi:10.1185/03007995.2010.535511
- Hatoum, H. T., Lin, S. J., Smith, M. R., Guo, A., & Lipton, A. (2011). Treatment persistence with monthly zoledronic acid is associated with lower risk and frequency of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastasis. *Clin Breast Cancer*, 11(3), 177-183. doi:10.1016/j.clbc.2011.03.015
- Hayashida, S., Yanamoto, S., Fujita, S., Hasegawa, T., Komori, T., Kojima, Y., Miyamoto, H., Shibuya, Y., Ueda, N., Kirita, T., Nakahara, H., Shinohara, M., Kondo, E., Kurita, H., & Umeda, M. (2020). Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *J Bone Miner Metab*, 38(1), 126-134. doi:10.1007/s00774-019-01035-7
- Hegemann, M., Bedke, J., Stenzl, A., & Todenhofer, T. (2017). Denosumab treatment in the management of patients with advanced prostate cancer: clinical evidence and experience. *Ther Adv Urol*, 9(3-4), 81-88. doi:10.1177/1756287216686018

- Hellwig, E., Klimek, J., & Attin, T. (2013). *Einführung in die Zahnerhaltung*: Deutscher Ärzte-Verlag.
- Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J., Scagliotti, G. V., Sleeboom, H., Spencer, A., Vadhan-Raj, S., von Moos, R., Willenbacher, W., Woll, P. J., Wang, J., Jiang, Q., Jun, S., Dansey, R., & Yeh, H. (2011). 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*, 29(9), 1125-1132. doi:10.1200/JCO.2010.31.3304
- Hoff, A. O., Toth, B. B., Altundag, K., Johnson, M. M., Warneke, C. L., Hu, M., Nooka, A., Sayegh, G., Guarneri, V., Desrouleaux, K., Cui, J., Adamus, A., Gagel, R. F., & Hortobagyi, G. N. (2008). Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 23(6), 826-836. doi:10.1359/jbmr.080205
- Holtmann, H., Lommen, J., Kubler, N. R., Sproll, C., Rana, M., Karschuck, P., & Depprich, R. (2018). Pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw: a comparative study of in vivo and in vitro trials. *J Int Med Res*, 46(10), 4277-4296. doi:10.1177/0300060518788987
- Huang, W. W., Huang, C., Liu, J., Zheng, H. Y., & Lin, L. (2012). Zoledronic acid as an adjuvant therapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 7(7), e40783. doi:10.1371/journal.pone.0040783
- Hutchinson, M., O'Ryan, F., Chavez, V., Lathon, P. V., Sanchez, G., Hatcher, D. C., Indresano, A. T., & Lo, J. C. (2010). Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(9), 2232-2240. doi:10.1016/j.joms.2010.05.003
- Iguchi, K. (2012). [Effect of bisphosphonates on anticancer activity in prostate cancer cells]. *Yakugaku Zasshi*, 132(9), 1025-1030. doi:10.1248/yakushi.132.1025
- Josse, R. G. (2009). *The Role of RANK/RANKL/OPG Pathway in Bone Loss: New Insights*. Retrieved from CGS Annual Scientific Meeting: Satellite Symposium: <https://www.healthplexus.net/article/bone-biology-and-role-rankrankl-opg-pathway>
- Kang, S. H., Park, S. J., & Kim, M. K. (2020). The effect of bisphosphonate discontinuation on the incidence of postoperative medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 46(1), 78-83. doi:10.5125/jkaoms.2020.46.1.78
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., Morgan, S. L., Obermayer-Pietsch, B., Langdahl, B. L., Al Dabagh, R., Davison, K. S., Kendler, D. L., Sandor, G. K., Josse, R. G.,

- Bhandari, M., El Rabbany, M., Pierroz, D. D., Sulimani, R., Saunders, D. P., Brown, J. P., Compston, J., & International Task Force on Osteonecrosis of the J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, *30*(1), 3-23. doi:10.1002/jbmr.2405
- Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Greipp, P. R., Gollbach, K. L., Hayman, S. R., Kumar, S., Lust, J. A., Rajkumar, S. V., Russell, S. J., Witzig, T. E., Zeldenrust, S. R., Dingli, D., Bergsagel, P. L., Fonseca, R., Reeder, C. B., Stewart, A. K., Roy, V., Dalton, R. J., Carr, A. B., Kademani, D., Keller, E. E., Viozzi, C. F., & Kyle, R. A. (2006). Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, *81*(8), 1047-1053. doi:10.4065/81.8.1047
- Lazarovici, T. S., Yahalom, R., Taicher, S., Elad, S., Hardan, I., & Yarom, N. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, *67*(4), 850-855. doi:10.1016/j.joms.2008.11.015
- Lipton, A., Fizazi, K., Stopeck, A. T., Henry, D. H., Brown, J. E., Yardley, D. A., Richardson, G. E., Siena, S., Maroto, P., Clemens, M., Bilynsky, B., Charu, V., Beuzebec, P., Rader, M., Viniegra, M., Saad, F., Ke, C., Braun, A., & Jun, S. (2012). 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*, *48*(16), 3082-3092. doi:10.1016/j.ejca.2012.08.002
- Loyson, T., Van Cann, T., Schoffski, P., Clement, P. M., Bechter, O., Spriet, I., Coropciuc, R., Politis, C., Vandeweyer, R. O., Schoenaers, J., Dumez, H., Berteloot, P., Neven, P., Nackaerts, K., Woei, A. J. F., Punie, K., Wildiers, H., & Beuselinck, B. (2018). Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg*, *73*(2), 100-109. doi:10.1080/17843286.2017.1348001
- Manfredi, M., Mergoni, G., Goldoni, M., Salvagni, S., Merigo, E., Meleti, M., & Vescovi, P. (2017). A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, *22*(3), e342-e348. doi:10.4317/medoral.21728
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, *61*(9), 1115-1117. doi:10.1016/s0278-2391(03)00720-1
- Mavrokokki, T., Cheng, A., Stein, B., & Goss, A. (2007). Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*, *65*(3), 415-423. doi:10.1016/j.joms.2006.10.061
- Mena, A. C., Pulido, E. G., & Guillen-Ponce, C. (2010). Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib. *Anticancer Drugs*, *21 Suppl 1*, S3-11. doi:10.1097/01.cad.0000361534.44052.c5

- Migliorati, C. A. (2003). Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*, *21*(22), 4253-4254. doi:10.1200/JCO.2003.99.132
- Miksad, R. A., Lai, K. C., Dodson, T. B., Woo, S. B., Treister, N. S., Akinyemi, O., Bihle, M., Maytal, G., August, M., Gazelle, G. S., & Swan, J. S. (2011). Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist*, *16*(1), 121-132. doi:10.1634/theoncologist.2010-0183
- Monkkonen, H., Auriola, S., Lehenkari, P., Kellinsalmi, M., Hassinen, I. E., Vepsäläinen, J., & Monkkonen, J. (2006). A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. *Br J Pharmacol*, *147*(4), 437-445. doi:10.1038/sj.bjp.0706628
- Mucke, T., Koschinski, J., Deppe, H., Wagenpfeil, S., Pautke, C., Mitchell, D. A., Wolff, K. D., & Holzle, F. (2011). Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol*, *137*(5), 907-913. doi:10.1007/s00432-010-0953-1
- Narayanan, P. (2013). Denosumab: A comprehensive review. *South Asian J Cancer*, *2*(4), 272-277. doi:10.4103/2278-330X.119895
- Nonnenmühlen, N., Burnic, A., Bartella, A., Lethaus, B., Gerhards, F., Ristow, O., Pautke, C., Holzle, F., & Steiner, T. (2019). Comparison of mucosal and mucoperiosteal wound cover for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw lesions: a retrospective cohort study. *Clin Oral Investig*, *23*(1), 351-359. doi:10.1007/s00784-018-2443-9
- O'Ryan, F. S., Khoury, S., Liao, W., Han, M. M., Hui, R. L., Baer, D., Martin, D., Liberty, D., & Lo, J. C. (2009). Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg*, *67*(7), 1363-1372. doi:10.1016/j.joms.2009.03.005
- Ohga, N., Sato, J., Asaka, T., Morimoto, M., Yamazaki, Y., & Kitagawa, Y. (2018). Successful conservative treatment of jaw osteonecrosis caused by denosumab in patients with multiple bone metastasis. *J Oral Sci*, *60*(1), 159-162. doi:10.2334/josnusd.17-0027
- Otto, S., Abu-Id, M. H., Fedele, S., Warnke, P. H., Becker, S. T., Kolk, A., Mucke, T., Mast, G., Kohnke, R., Volkmer, E., Haasters, F., Lieger, O., Iizuka, T., Porter, S., Campisi, G., Colella, G., Ploder, O., Neff, A., Wiltfang, J., Ehrenfeld, M., Kreusch, T., Wolff, K. D., Sturzenbaum, S. R., Schieker, M., & Pautke, C. (2011). Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study. *J Craniomaxillofac Surg*, *39*(4), 272-277. doi:10.1016/j.jcms.2010.05.009
- Otto, S., Bartl, R., Tresckow, E., Then, C., Oduncu, F. S., Kwon, T.-G., Assaf, A. T., Lazarovici, T. S., Yoffe, T., Probst, F. A., Probst, M., Bisdas, S., Pautke, C.,

Mücke, T., Mitchell, D. A., Vescovi, P., Manfredi, M., Merigo, E., Fliefel, R. M., Voss, P., Hoefert, S., Chaisuparat, R., Jham, B., Aguirre, J. I., Dayisoğlu, E., Ziebart, T., Yarom, N., Fedele, S., Allen, M. R., Shargi, F., Engel, E., Zebuhr, Y. A., Troeltzsch, M., Troeltzsch, M., Pache, C., Woodlock, T., Hoefert, C. S., Widmann, M., Smeets, R., Hanken, H., Jung, O., & Heiland, M. (2015). *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws* (S. Otto Ed. 1. ed.).

- Otto, S., Hafner, S., & Grotz, K. A. (2009). The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(3), 589-592. doi:10.1016/j.joms.2008.09.028
- Otto, S., Hafner, S., Mast, G., Tischer, T., Volkmer, E., Schieker, M., Sturzenbaum, S. R., von Tresckow, E., Kolk, A., Ehrenfeld, M., & Pautke, C. (2010). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg*, 68(5), 1158-1161. doi:10.1016/j.joms.2009.07.079
- Otto, S., Pautke, C., Arens, D., Poxleitner, P., Eberli, U., Nehrbass, D., Zeiter, S., & Stoddart, M. J. (2020). A drug holiday reduces the frequency and severity of Medication Related Osteonecrosis of the jaw in a minipig model. *J Bone Miner Res*. doi:10.1002/jbmr.4119
- Otto, S., Pautke, C., Hafner, S., Hesse, R., Reichardt, L. F., Mast, G., Ehrenfeld, M., & Cornelius, C. P. (2013). Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-review of the literature and review of our own cases. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*, 6(3), 147-154. doi:10.1055/s-0033-1343776
- Otto, S., Pautke, C., Opelz, C., Westphal, I., Drosse, I., Schwager, J., Bauss, F., Ehrenfeld, M., & Schieker, M. (2010). Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(11), 2837-2845. doi:10.1016/j.joms.2010.07.017
- Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiodt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*, 69, 177-187. doi:10.1016/j.ctrv.2018.06.007
- Otto, S., Ristow, O., Pache, C., Troeltzsch, M., Fliefel, R., Ehrenfeld, M., & Pautke, C. (2016). Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*, 44(8), 1073-1080. doi:10.1016/j.jcms.2016.05.018
- Otto, S., Schreyer, C., Hafner, S., Mast, G., Ehrenfeld, M., Sturzenbaum, S., & Pautke, C. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg*, 40(4), 303-309. doi:10.1016/j.jcms.2011.05.003

- Otto, S., Schuler, K., Ihrler, S., Ehrenfeld, M., & Mast, G. (2010). Osteonecrosis or metastases of the jaw or both? Case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(5), 1185-1188. doi:10.1016/j.joms.2009.09.052
- Pageau, S. C. (2009). Denosumab. *MABs*, 1(3), 210-215. doi:10.4161/mabs.1.3.8592
- Pautke, C., Bauer, F., Otto, S., Tischer, T., Steiner, T., Weitz, J., Kreutzer, K., Hohlweg-Majert, B., Wolff, K. D., Hafner, S., Mast, G., Ehrenfeld, M., Sturzenbaum, S. R., & Kolk, A. (2011). Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(1), 84-91. doi:10.1016/j.joms.2010.07.014
- Pautke, C., Bauer, F., Tischer, T., Kreutzer, K., Weitz, J., Kesting, M., Holzle, F., Kolk, A., Sturzenbaum, S. R., & Wolff, K. D. (2009). Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(3), 471-476. doi:10.1016/j.joms.2008.09.037
- Qi, W. X., Tang, L. N., He, A. N., Yao, Y., & Shen, Z. (2014). Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*, 19(2), 403-410. doi:10.1007/s10147-013-0561-6
- Ramaglia, L., Guida, A., Iorio-Siciliano, V., Cuzzo, A., Blasi, A., & Sculean, A. (2018). Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig*, 22(2), 597-615. doi:10.1007/s00784-017-2325-6
- Reid, I. R. (2009). Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*, 44(1), 4-10. doi:10.1016/j.bone.2008.09.012
- Ristow, O., Gerngross, C., Schwaiger, M., Hohlweg-Majert, B., Kehl, V., Jansen, H., Hahnefeld, L., Koerdt, S., Otto, S., & Pautke, C. (2014). Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 52(4), 308-313. doi:10.1016/j.bjoms.2014.01.021
- Ristow, O., Gerngross, C., Schwaiger, M., Hohlweg-Majert, B., Kehl, V., Jansen, H., Hahnefeld, L., Otto, S., & Pautke, C. (2014). Is bone turnover of jawbone and its possible over suppression by bisphosphonates of etiologic importance in pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg*, 72(5), 903-910. doi:10.1016/j.joms.2013.11.005
- Ristow, O., Gerngross, C., Schwaiger, M., Hohlweg-Majert, B., Ristow, M., Koerdt, S., Schuster, R., Otto, S., & Pautke, C. (2014). Does regular zoledronic acid change the bone turnover of the jaw in men with metastatic prostate cancer: a possible clue to the pathogenesis of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw? *J Cancer Res Clin Oncol*, 140(3), 487-493. doi:10.1007/s00432-014-1588-4

- Ristow, O., Otto, S., Geiss, C., Kehl, V., Berger, M., Troeltzsch, M., Koerdts, S., Hohlweg-Majert, B., Freudlsperger, C., & Pautke, C. (2017). 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*, *46*(2), 157-166. doi:10.1016/j.ijom.2016.10.008
- Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-Majert, B., & Pautke, C. (2015). Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*, *43*(2), 290-293. doi:10.1016/j.jcms.2014.11.014
- Ristow, O., Ruckschloss, T., Bodem, J., Berger, M., Bodem, E., Kargus, S., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C. (2018). Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw - A single center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*, *46*(5), 815-824. doi:10.1016/j.jcms.2018.03.005
- Ristow, O., Ruckschloss, T., Muller, M., Berger, M., Kargus, S., Pautke, C., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C. (2019). Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*, *47*(3), 491-499. doi:10.1016/j.jcms.2018.12.014
- Rocha, G. C., Jaguar, G. C., Moreira, C. R., Neves, E. G., Fonseca, F. P., & Pedreira, E. N. (2012). Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, *114*(5 Suppl), S19-25. doi:10.1016/j.tripleo.2011.08.016
- Roelofs, A. J., Thompson, K., Gordon, S., & Rogers, M. J. (2006). Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*, *12*(20 Pt 2), 6222s-6230s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0843
- Rosen, L. S., Gordon, D. H., Dugan, W., Jr., Major, P., Eisenberg, P. D., Provencher, L., Kaminski, M., Simeone, J., Seaman, J., Chen, B. L., & Coleman, R. E. (2004). Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer*, *100*(1), 36-43. doi:10.1002/cncr.11892
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O'Ryan, F., American Association of, O., & Maxillofacial, S. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, *72*(10), 1938-1956. doi:10.1016/j.joms.2014.04.031
- Ruggiero, S. L., & Mehrotra, B. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med*, *60*, 85-96. doi:10.1146/annurev.med.60.063007.134350
- Russell, R. G., Xia, Z., Dunford, J. E., Oppermann, U., Kwaasi, A., Hulley, P. A., Kavanagh, K. L., Triffitt, J. T., Lundy, M. W., Phipps, R. J., Barnett, B. L.,

- Coxon, F. P., Rogers, M. J., Watts, N. B., & Ebetino, F. H. (2007). Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*, *1117*, 209-257. doi:10.1196/annals.1402.089
- Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., Diel, I. J., Takahashi, S., Shore, N., Henry, D. H., Barrios, C. H., Facon, T., Senecal, F., Fizazi, K., Zhou, L., Daniels, A., Carriere, P., & Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*, *23*(5), 1341-1347. doi:10.1093/annonc/mdr435
- Saldanha, S., Shenoy, V. K., Eachampati, P., & Uppal, N. (2012). Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology*, *29*(3), 177-187. doi:10.1111/j.1741-2358.2012.00622.x
- Sato, M., Grasser, W., Endo, N., Akins, R., Simmons, H., Thompson, D. D., Golub, E., & Rodan, G. A. (1991). Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*, *88*(6), 2095-2105. doi:10.1172/JCI115539
- Schiegnitz, E., Al-Nawas, B., Hoefert, S., Otto, S., Pautke, C., Ristow, O., Voss, P., & Grötz, K. A. (2018). S3-Leitlinie, Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). *AWMF Online*, 007-091.
- Schiodt, M., Otto, S., Fedele, S., Bedogni, A., Nicolatou-Galitis, O., Guggenberger, R., Herlofson, B. B., Ristow, O., & Kofod, T. (2019). Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis*, *25*(7), 1815-1821. doi:10.1111/odi.13160
- Schiodt, M., Vadhan-Raj, S., Chambers, M. S., Nicolatou-Galitis, O., Politis, C., Coropciuc, R., Fedele, S., Jandial, D., Zhang, J., Ma, H., & Saunders, D. P. (2018). A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*, *26*(6), 1905-1915. doi:10.1007/s00520-017-4003-2
- Scott, L. J., & Muir, V. J. (2011). Denosumab in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors: profile report. *BioDrugs*, *25*(6), 397-400. doi:10.2165/11207650-000000000-00000
- Shipman, C. M., Croucher, P. I., Russell, R. G., Helfrich, M. H., & Rogers, M. J. (1998). The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway. *Cancer Res*, *58*(23), 5294-5297.
- Siegenthaler, W., Blum, H. E., Amann-Vesti, B. R., Arnold, C., Beuschlein, F., Böhm, M., Büttner, U., Düsing, R., Er, F., Fromm, M., Gärtner, R., Gay, S., Geißler, M., Häussinger, D., Hallek, M., Harendza, S., Hoffmann, U., Hohlfeld, R., Kanz, L., Kaufmann, S. H. E., Kindermann, M., Kohlhase, J., Kreuzer, K.-A., Laufs, U., Link, A., Ludwig, M., Maack, C., Martin, S., Moradpour, D., Müller-

- Ladner, U., Nawroth, P. P., Neumann-Haefelin, C., Oertel, W. H., Opitz, O. G., Panzer, U., Passarge, E., Peter, H.-H., Pichler, W. J., Reincke, M., Richter, W. O., Rosenow, F., Schaberg, T., Scheller, B., Schepelmann, K., Scherbaum, W. A., Schneider, A., Schopohl, J., Schwacha, H., Semmo, N., Stahl, R. A. K., Staib, P., Strasburger, C. J., Tatò, F., Tauber, R., Thaiss, F., Thimme, R., Vogelmeier, C., von Eckardstein, A., Weisel, K., Wenzel, U., Zidek, W., Ziegler, R., & Zygmunt, M. (2001). *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart / New York.
- Soutome, S., Hayashida, S., Funahara, M., Sakamoto, Y., Kojima, Y., Yanamoto, S., & Umeda, M. (2018). Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS One*, *13*(7), e0201343. doi:10.1371/journal.pone.0201343
- Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., Lichinitser, M., Fujiwara, Y., Yardley, D. A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S., & Braun, A. (2010). 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*, *28*(35), 5132-5139. doi:10.1200/JCO.2010.29.7101
- Sutton, E. E., & Riche, D. M. (2012). Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother*, *46*(7-8), 1000-1009. doi:10.1345/aph.1Q543
- Then, C., Horauf, N., Otto, S., Pautke, C., von Tresckow, E., Rohnisch, T., Baumann, P., Schmidmaier, R., Bumeder, I., & Oduncu, F. S. (2012). Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie*, *35*(11), 658-664. doi:10.1159/000343950
- Thumbigere-Math, V., Tu, L., Huckabay, S., Dudek, A. Z., Lunos, S., Basi, D. L., Hughes, P. J., Leach, J. W., Swenson, K. K., & Gopalakrishnan, R. (2012). A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol*, *35*(4), 386-392. doi:10.1097/COC.0b013e3182155fcb
- Troeltzsch, M., Woodlock, T., Kriegelstein, S., Steiner, T., Messlinger, K., & Troeltzsch, M. (2012). Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc*, *78*, c85.
- Tsao, C., Darby, I., Ebeling, P. R., Walsh, K., O'Brien-Simpson, N., Reynolds, E., & Borromeo, G. (2013). Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*, *71*(8), 1360-1366. doi:10.1016/j.joms.2013.02.016
- Van den Wyngaert, T., Claeys, T., Huizing, M. T., Vermorcken, J. B., & Fossion, E. (2009). Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol*, *20*(2), 331-336. doi:10.1093/annonc/mdn630

- Wang, E. P., Kaban, L. B., Strewler, G. J., Raje, N., & Troulis, M. J. (2007). Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(7), 1328-1331. doi:10.1016/j.joms.2007.03.006
- Wang, J., Goodger, N. M., & Pogrel, M. A. (2003). Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*, 61(9), 1104-1107. doi:10.1016/s0278-2391(03)00328-8
- Yarom, N., Lazarovici, T. S., Whitefield, S., Weissman, T., Wasserzug, O., & Yahalom, R. (2018). Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 125(1), 27-30. doi:10.1016/j.oooo.2017.09.014
- Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., Alston-Johnson, D., Mendes, R. A., Beadle, B. M., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 37(25), 2270-2290. doi:10.1200/JCO.19.01186
- Yates, J. (2013). A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 24(1), 253-262. doi:10.1007/s00198-012-2179-3
- Yee, A. J., & Raje, N. S. (2012). Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging*, 7, 331-338. doi:10.2147/CIA.S14566
- Yoshimura, H., Ohba, S., Yoshida, H., Saito, K., Inui, K., Yasui, R., Ichikawa, D., Aiki, M., Kobayashi, J., Matsuda, S., Imamura, Y., & Sano, K. (2017). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw in a patient with bone metastases of prostate cancer: A case report and literature review. *Oncol Lett*, 14(1), 127-136. doi:10.3892/ol.2017.6121

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den Menschen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe und Unterstützung die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Ein besonderer Dank gilt meinem Chef und Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke**, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten es zu bearbeiten. Darüber hinaus möchte ich ihm für seine Betreuung, seine Ratschläge und Erklärungen, sowie die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens bedanken. Seine schnellen Antworten auf meine Fragen, seine Ideen und Verbesserungsvorschläge haben einen wichtigen Teil zu dieser Arbeit beigetragen.

Ein ebenso großer Dank gilt meiner Chefin und Betreuerin, **Frau Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bettina Hohlweg-Majert**, die mir ebenfalls jederzeit hilfsbereit und mit konstruktiven Vorschlägen zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei **Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto** dafür, dass er als drittes Mitglied der Betreuungskommission diese Arbeit unterstützt und vorangetrieben hat.

Ich bedanke mich außerdem bei **Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Frederic Bachmann** dafür, dass er mir beim Volleyball die Hand gebrochen und damit die nötige Zeit verschafft hat, diese Dissertation abzufassen.

## **10 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen einzeln und nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkenne mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

München, 25.07.2020

---

Dr. Alexander Wick