
Aus der Praxisklinik für Mund-, Kiefer- und plast. Gesichtschirurgie Medizin & Ästhetik

Leiter:

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke

Prof. inv. univ. Sevilla Dr. med. univ. Dr. med. dent. Bettina Hohlweg-Majert



Ko-Risikofaktoren für das Auftreten einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose
unter anti-resorptiver Therapie mit Denosumab

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Philipp Bankosegger

aus

Saaldorf-Surheim

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

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

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Dr. Florian Probst

Dritter Gutachter: Priv. Doz. Dr. Katrin Heck

ggf. weitere Gutachter:

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Wick

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2023

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
1.1. Knochenstoffwechsel	6
1.2. Antiresorptive Therapie	8
1.2.1. Bisphosphonate.....	9
1.2.2. Denosumab.....	12
1.2.3. Therapieschemata.....	14
1.3. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose	14
1.3.1. Definition und Epidemiologie.....	15
1.3.2. Klinisches Erscheinungsbild und Stadieneinteilung.....	16
1.3.3. Diagnostik.....	18
1.3.4. Differentialdiagnose.....	19
1.3.5. Prophylaktische Maßnahmen.....	20
1.3.6. Therapieprinzipien.....	21
2. Material und Methoden	23
2.1. Patientengut und Einschlusskriterien	23
2.2. Datenerhebung	24
2.3. Untersuchungsprotokoll und Auswertung	24
2.3.1. Demografische Einflussfaktoren.....	25
2.3.2. Grunderkrankung und antiresorptive Therapie.....	25
2.3.3. Komedikation der Grunderkrankung.....	25
2.3.4. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose.....	25
2.3.5. Begleiterkrankungen.....	26
2.3.6. Intraoraler Befund.....	26
2.4. Erst- und Nachuntersuchung	29
2.5. Datenerhebung und statistische Analyse	31
3. Ergebnisse	32
3.1. Patientenkollektiv und demografische Einflussfaktoren	32
3.2. Grunderkrankung und antiresorptive Therapie	34
3.2.1. Indikation für die antiresorptive Therapie.....	34
3.2.2. Charakteristika der indikationsgebenden Tumorerkrankungen.....	35
3.2.3. Antiresorptive Therapie: Präparat, Dosierung und Dauer.....	37
3.3. Komedikation der Grunderkrankung	39
3.4. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose	41

3.5.	Begleiterkrankungen.....	43
3.6.	Intraoraler Befund	46
4.	<i>Diskussion</i>	50
4.1.	Patientenkollektiv und demografische Faktoren	50
4.2.	Grunderkrankung und antiresorptive Therapie	52
4.2.1.	Indikation für die antiresorptive Therapie	52
4.2.2.	Charakteristika der indikationsgebenden Tumorerkrankungen	53
4.2.3.	Antiresorptive Therapie: Präparat, Dosierung und Dauer	54
4.3.	Komedikation der Grunderkrankung	55
4.4.	Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose.....	57
4.5.	Begleiterkrankungen.....	59
4.6.	Intraoraler Befund	60
5.	<i>Limitationen</i>	63
6.	<i>Zusammenfassung</i>	65
7.	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	67
8.	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	68
9.	<i>Tabellenverzeichnis</i>	69
10.	<i>Literaturverzeichnis</i>	70
11.	<i>Danksagung</i>	77
12.	<i>Lebenslauf</i>	78
13.	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	79

1. EINLEITUNG

Die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose, welche im Folgenden gemäß ihrer englischen Bezeichnung „Medication-related Osteonecrosis of the Jaw“ als „MRONJ“ abgekürzt wird, stellt eine schwerwiegende Komplikation der antiresorptiven Therapie (ART) dar. Eine antiresorptive Therapie kommt vor allem 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 zum Einsatz. Zunächst wurde das Krankheitsbild mit der Einnahme von Bisphosphonaten (BP) assoziiert [1, 2], doch mittlerweile ist belegt, dass auch andere antiresorptive Medikamente wie z. B. Denosumab (DNO), das Entstehen einer MRONJ begünstigen können [3].

Steigende Tumorinzidenzen, eine allgemein erhöhte Lebenserwartung, adjuvante antiresorptive Therapiestrategien und steigende Patientenzahlen, welche Antiresorptiva (AR) als First-Line-Therapie bei Osteoporose erhalten, machen MRONJ zu einer Krankheit mit zunehmender Bedeutung [4, 5].

Interessanterweise sind sowohl die pharmakologischen Mechanismen als auch die Pharmakokinetik von BP und DNO sehr unterschiedlich: BP werden oral oder intravenös verabreicht und reichern sich im Knochen durch Bindung an das Hydroxylapatit des Knochens an. Im sauren Milieu können BP freigesetzt werden und intrazellulär in den Mevalonat-Stoffwechsel eingreifen, wodurch mehrere Zelltypen, jedoch insbesondere Osteoklasten, inaktiviert werden [6].

Im Gegensatz dazu ist DNO ein monoklonaler Antikörper der selektiv an den RANK-Liganden (RANK-L) bindet, ein bedeutsames Zytokin für die Differenzierung, Reifung und Aktivierung von Osteoklasten. Subkutan verabreichtes DNO wird vom körpereigenen Immunsystem innerhalb von Wochen inaktiviert und reichert sich nicht über einen längeren Zeitraum im Körper an [7].

Beide Medikamente haben gemeinsam, dass die Osteoklasten gehemmt werden. Somit sind Zustände, in denen Osteoklastenaktivität dringend notwendig ist (z.B. bei ossären Entzündungsprozessen oder nach Zahnextraktionen), nur schwer zu überwinden. Dies begünstigt höchstwahrscheinlich das Auftreten von MRONJ.

Die Pathogenese von MRONJ ist jedoch noch nicht abschließend geklärt. Es ist weithin akzeptiert, dass entzündliche Zustände im Bereich der Kiefer eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von MRONJ spielen [8, 9]. Für das Auftreten von MRONJ unter BP-Therapie sind bereits eine Vielzahl von zusätzlichen Risikofaktoren in mehreren Studien identifiziert worden. Die Datenlage zu solchen Ko-Risikofaktoren, welche speziell das Auftreten

von MRONJ unter DNO-Therapie begünstigen, ist gering. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung existierten hierzu lediglich Studien mit geringer Fallzahl (n=14) [10].

Das Ziel dieser Studie war die Identifizierung von Ko-Risikofaktoren, die das Auftreten einer MRONJ unter DNO-Therapie begünstigen, um so die Prophylaxe und Prävention von MRONJ zu verbessern.

Es wurde untersucht, ob bestimmte demografische, medikamentöse und mundgesundheitliche Faktoren das Risiko für das Auftreten einer MRONJ unter DNO-Therapie erhöhen und darüber hinaus welchen Einfluss eine vorherige Therapie mit BP sowie das Vorhandensein von Implantaten vor Beginn einer ART haben. Es wurde angenommen, dass folgende Parameter als Ko-Risikofaktoren fungieren könnten:

- Geschlecht
- Alter
- Tabakkonsum
- Alkoholkonsum
- Grunderkrankung (Osteoporose oder Tumorerkrankung)
- Dosis, Dauer und Art der ART
- Komedikation (z.B. Chemotherapie)
- Drug Holiday vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen
- Begleiterkrankungen (z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus usw.)
- Intraorale Faktoren (z.B. Zahnanzahl, Implantatanzahl, Parodontitis, Apikale Ostitis usw.)

Die Kenntnis unserer Ergebnisse ermöglicht den behandelnden Ärzten und Zahnärzten das Risiko für das Auftreten von MRONJ patientenindividuell besser einschätzen zu können, dadurch ihre Therapie entsprechend anzupassen und somit zur MRONJ-Prävention beizutragen.

1.1. Knochenstoffwechsel

Um sich an wechselnde äußere Einflüsse anzupassen, befindet sich der menschliche Knochen in einem stetigen Umbauprozess. In regelmäßigen Intervallen erneuert sich somit das gesamte Skelettsystem. Das dafür nötige Zusammenspiel von anabolen und katabolen Vorgängen im Knochenstoffwechsel bezeichnet man als Bone Remodelling [11, 12].

Für das Bone Remodelling sind zwei Zellsysteme von entscheidender Bedeutung: Die Osteoblasten für den Knochenaufbau, die Osteoklasten für den Knochenabbau. Bei

einem Ungleichgewicht zugunsten der Aktivität einer Zellart kann es zu pathologischen Veränderungen der Knochenstruktur kommen [11].

Der genaue Aktivierungsweg des Bone Remodellings ist noch nicht vollständig geklärt, doch man vermutet mechanische Reize, die zu Mikrotraumata im Knochen führen und von Osteozyten registriert werden könnten, als möglichen Anstoßmechanismus. Zuerst erfolgt die Einwanderung von Osteoklasten. Durch deren Sekretion von proteolytischen Enzymen und Salzsäure bilden sich Resorptionslakunen, die sog. „Howship-Lakunen“. Diese agieren als Stimulus für die Osteoblastendifferenzierung aus benachbarten mesenchymalen Zellen, welche anschließend emigrieren und Knochengrundsubstanz (Osteoid) in den Lakunen bilden. Anschließend erfolgt die Mineralisation der Grundsubstanz durch Einlagerung von Hydroxylapatitkristallen. Die Osteoblasten bleiben in dem neu gebildeten Knochengewüst eingemauert und wandeln sich in ortsständige Osteozyten um, welche dem Nährstoffaustausch und der Regulation des Knochenstoffwechsels dienen [13-16].

Die Einflussfaktoren für den Knochenumbau sind vielfältig, eine entscheidende Rolle spielen das Alter, das Geschlecht, hormonelle Veränderungen (z.B. postmenopausal), die Serumkonzentration bestimmter Moleküle (z.B. C-reaktives Protein, RANK-L), sowie körperliche Aktivität [17].

Die Aktivierung monozytärer Vorläuferzellen zur Osteoklastendifferenzierung erfolgt in Anwesenheit von zwei Molekülen: Dem Macrophage Colony Stimulating-Faktor (M-CSF), sowie dem RANK-L. Fehlt einer dieser Faktoren erfolgt keine Osteoklastengnese. Der RANK-L gehört zur Familie der Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) und wird u.a. von Osteoblasten freigesetzt. Der RANK-L bindet anschließend an einen Monozyten-Rezeptor, dem Receptor Activator of NF- κ B (RANK). Diese Bindung regt die vollständige Ausdifferenzierung zu mehrkernigen Osteoklasten an. Zusätzlich wirken Entzündungsmediatoren wie z.B. TNF-alpha, IL-1, -6 und -11 ebenso stimulierend auf die Osteoklastengnese. Eine Hemmung der Osteoklastendifferenzierung kann kompetitiv durch eine Bindung an RANK durch Osteoprotegerin (OPG) oder direkt über Calcitonin erfolgen [14, 18].

An der Regulation der Osteoblastenbildung sind mehrere Moleküle beteiligt. Dazu gehören Wachstumsfaktoren (z.B. Insulin-like growth factors, IGF; Transforming growth factor, TGF), knochenmorphogenetische Proteine (Bone morphogenetic proteins, BMP), Fluoride und Parathormon. Eine Hemmung erfolgt durch Neurotransmitter sympathischer Nervenendigungen, sowie durch Leptin, einem von Adipozyten exprimierten Proteohormon [15]. Die verschiedenen Einflussfaktoren sind in folgender Abbildung veranschaulicht:

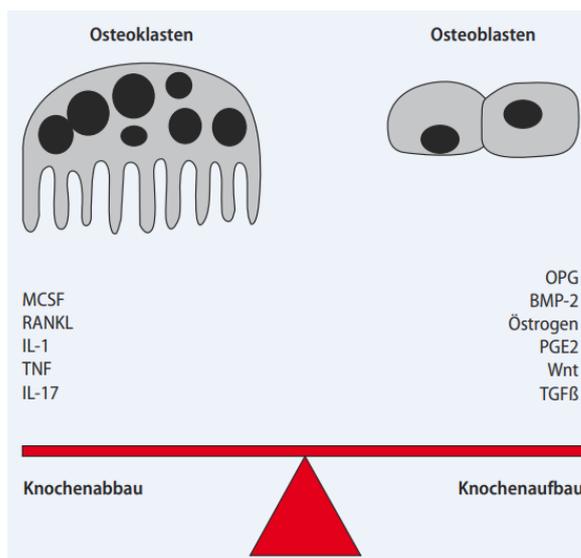


Abbildung 1 Osteoblasten- und Osteoklasten Einflussfaktoren nach [19] (*Knochenabbau-verstärkend: MCSF = macrophage colony stimulating factor; IL = Interleukin; TNF = Tumor-Nekrose-Faktor – Knochen-aufbau-verstärkend: OPG = Osteoprotegerin; BMP = bone morphogenetic protein; PGE2 = Prostaglandin E2; Wnt = Signalprotein, das als lokaler Mediator eine wichtige Funktion bei der Entwicklung verschiedener tierischer Zellen einnimmt; TGF = transforming growth factor*)

1.2. Antiresorptive Therapie

Verschiedene Erkrankungen, wie z.B. Osteoporose, das multiple Myelom oder maligne Erkrankungen mit skelettaler Manifestation, wie z.B. das Mamma- und das Prostatakarzinom, können Einfluss auf den eingangs beschriebenen Knochenstoffwechsel nehmen.

Ursächlich für den vermehrten Knochenabbau bei den tumorösen Erkrankungen sind Wachstumsfaktoren, welche durch die Tumorzellen sezerniert werden und stimulierend auf die Osteoklasten wirken [20].

Bei Osteoporose kommt es zu einer Erniedrigung der Knochenmasse und einer mikroarchitektonischen Verschlechterung des Knochengewebes, wobei die Ursache je nach Art der Osteoporose (z.B. postmenopausal, glukokortikoidinduziert usw.) unterschiedlich ist [21].

Das multiple Myelom ist eine maligne hämatologische Systemerkrankung, bei der komplexe, zytokingesteuerte Interaktionen zwischen Myelom-, Stroma- und Knochenzellen zur osteoklastischen Knochendestruktion führen [22].

Als Folge des gesteigerten Knochenabbaus können bei diesen Erkrankungen sog. „skelletal-related events“ (SRE) auftreten. Hierbei handelt es sich um skelettale Komplikationen wie z.B. pathologische Frakturen oder chronische Knochenschmerzen, welche die

Lebensqualität der betroffenen Patienten massiv reduzieren und die Mortalität erhöhen können [23].

Um die Inzidenz von SRE zu reduzieren werden viele betroffene Patienten mit einer ART behandelt, welche die gesteigerte Osteoklastenaktivität reduzieren soll. Eine ART kann das Auftreten von SRE um 30-50 % reduzieren [20, 24]. Weiterhin werden der ART mehrere sog. „Anti-Tumor-Effekte“ beigeschrieben, die u.a. die Ausdehnung und Ausbreitung von ossären Metastasen reduzieren sollen [25].

Die beiden Hauptvertreter der antiresorptiv wirkenden Medikamente sind BP, sowie der humane monoklonale Antikörper DNO. Während BP bereits seit 1969 medizinische Anwendung finden, handelt es sich beim 2010 in den USA bzw. 2012 in Europa zugelassenen DNO um ein relativ neues Arzneimittel [12, 26-28].

Neben diesen beiden Medikamentengruppen haben weitere Arzneimittel, welche besonders in der onkologischen Therapie eingesetzt werden, ebenfalls eine antiresorptive Wirkung. Dazu gehören die Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Sunitinib), sowie die VEGF-Inhibitoren (z.B. Bevacizumab) [29-31].

Seit Dezember 2019 ist mit Romosozumab ein weiterer humaner monoklonaler Antikörper in Europa zugelassen, welcher das Risiko für das Auftreten von Frakturen bei Osteoporose senken soll [32].

Diese Medikamente sind noch wenig erforscht und fanden im Patientengut dieser Studie keine Anwendung, weswegen im Folgenden nur auf die Pharmakologie von BP und DNO eingegangen wird.

1.2.1. Bisphosphonate

Bisphosphonate (BP) sind bereits seit dem Ende des 19. Jahrhunderts bekannt. Die erste medizinische Nutzung erfolgte jedoch erst im Jahr 1969 [26].

BP stellen kohlenstoffhaltige Derivate des Pyrophosphats dar. Das zentrale Sauerstoffatom des Pyrophosphats ist bei BP durch ein Kohlenstoffatom ersetzt, wodurch die Resistenz gegenüber Hitze und enzymatischem Abbau erhöht ist. Weitere Substitutionen und Veränderungen der Kohlenstoffbindungen der Seitenketten R1 und R2 (siehe Abb. 2) führten zur Synthese verschiedener BP-Arten, welche unterschiedliche Charakteristika aufweisen [12].

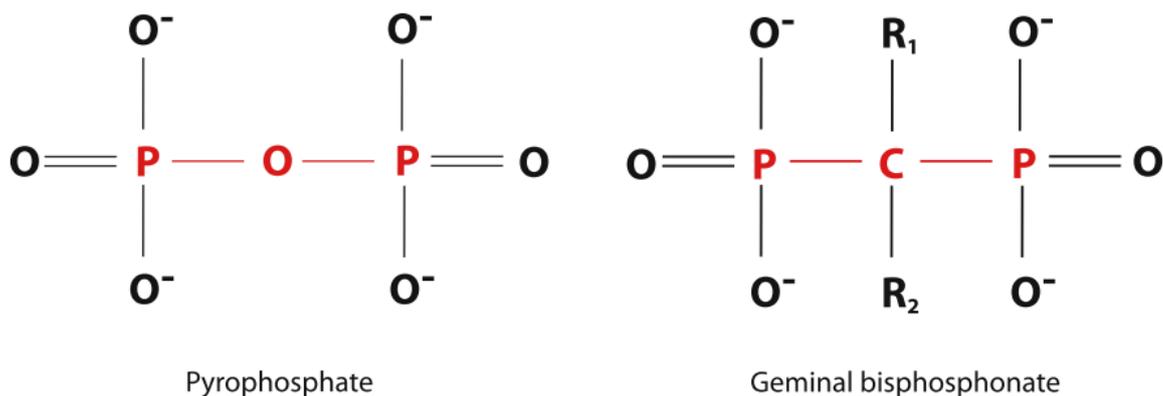


Abbildung 2 - Chemische Struktur von Pyrophosphat und Bisphosphonat [12]

Entsprechend ihrer Konfiguration erfolgte die Einteilung der BP in vier Gruppen: BP ohne Stickstoffsubstitution (Etidronat, Clodronat), Amino-BP (Pamidronat, Alendronat), BP mit Stickstoffsubstitution (Zoledronat, Risedronat) und Amino-BP mit Stickstoffsubstitution (Ibandronat) [12]. Die vier Gruppen sind in folgender Abbildung dargestellt:

Bisphosphonate	Wirkstoff	Handelsnamen
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

Abbildung 3 - Übersicht der BP-Arten mit Handelsnamen [12]

Die Gabe von BP erfolgt oral oder intravenös. Die intestinale Absorptionsrate bei oraler Gabe ist äußerst gering, teilweise unter 1 %. Dies wird jedoch von einer hohen Effektivität kompensiert. Die Distribution erfolgt hämatogen. Im Knochengewebe werden etwa zwei Drittel des absorbierten Wirkstoffes aufgrund der hohen Affinität zum Calcium des Hydroxylapatites aufgenommen, während der nicht aufgenommene Teil unverändert

über die Nieren ausgeschieden wird. Die Bindungsaffinität ist je nach BP-Art unterschiedlich. Die stärkste Affinität zum Hydroxylapatit besitzt Zoledronat [33].

Durch die Hydroxylapatitbindung akkumulieren BP an Knochenresorptionsstellen und werden von den dortigen Osteoklasten mittels Pino- und Endozytose inkorporiert. Wie lange BP im Knochen verbleiben ist abhängig von der BP-Art, von der besetzbaren Knochenoberfläche und von der vorliegenden Knochenumbaurate. Die Halbwertszeit der ungebundenen BP im Blutplasma beträgt je nach BP-Art zwischen 1 und 16 Stunden. Die Halbwertszeit der an der Knochenoberfläche gebundenen BP liegt zwischen 150 und 200 Stunden. Nach Einbau der BP in den Knochen kann der Wirkstoff über Jahre hinweg im Körper verbleiben [12, 28, 34].

Die wichtigste Funktion der BP ist die Inhibition der Knochenresorption, welche ein bis zwei Tage nach Anwendung einsetzt. Biochemisch wirken BP dabei auf den Mevalonat-Stoffwechselweg, in dem Sie die Bildung bestimmter Lipidketten hemmen. Je nach BP-Art erfolgt die Hemmung an unterschiedlichen Stellen dieses Stoffwechselwegs. Letztlich werden somit die intrazellulären Kommunikationswege gestört, die Zelle inaktiviert und die Apoptose eingeleitet. Es muss jedoch angemerkt werden, dass diese Wirkung nicht osteoklastenspezifisch ist. In allen Zellen, in denen BP akkumulieren, treten diese Effekte auf. Dies kann wiederum zu unerwünschten Wirkungen führen. Diese mit der BP-Therapie assoziierten Nebenwirkungen sind, abhängig von der Applikationsart und der Dosis, unterschiedlich häufig zu beobachten. Dazu gehören Akute-Phase-Reaktionen mit passageren grippeähnlichen Symptomen, gastrointestinale Störungen, Nierenschädigungen sowie das Krankheitsbild der MRONJ, welches im folgenden Kapitel näher beschrieben wird [35].

Zusätzlich zeigen BP eine indirekt und direkt stimulierende Wirkung auf die Osteoblastenproliferation, haben antiangiogenetische Wirkung und wirken hemmend auf die Tumorzellproliferation [12]. Folgende Abbildung illustriert die Angriffspunkte und somit den Wirkungsmechanismus verschiedener BP:

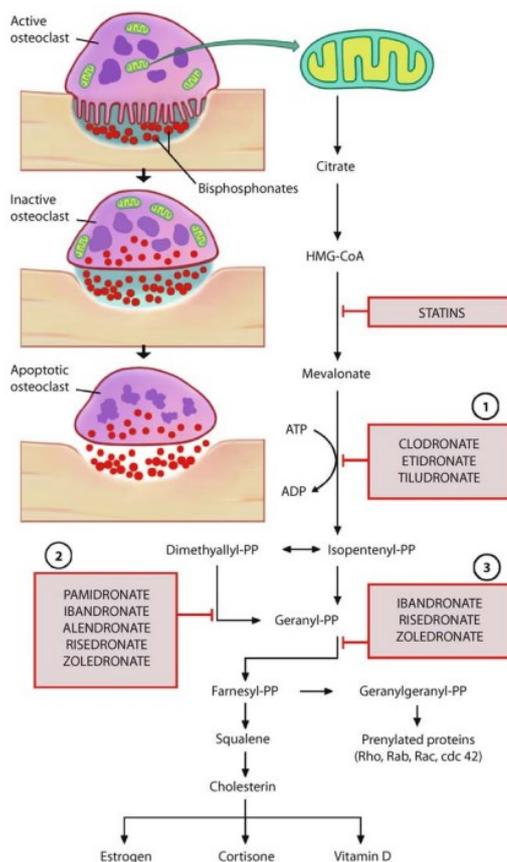


Abbildung 4 - Angriffspunkte verschiedener BP [12]

Durch die hohe Bindungsaffinität beeinträchtigen die gleichzeitige Einnahme von Kalziumsalzen, Eisenpräparaten und Antazida die enterale Resorption von BP. Die anti-resorptive Wirkung kann durch die Gabe von Kalzitronin und die damit einhergehende Osteoklastenaktivierung geschmälert werden. Als Kontraindikationen gelten Schwangerschaft, Stillzeit, akute Entzündungen im Gastrointestinaltrakt, sowie schwere Nierenfunktionsstörungen und Hypokalziämie [12, 36].

1.2.2. Denosumab

DNO wurde seit 2007 in klinischen Studien getestet und ist seit 2010 (USA) bzw. 2012 (Europa) unter den Handelsnamen XGeva® (120mg) und Prolia® (60mg) für folgende Erkrankungen zugelassen: Prolia® wird zur Behandlung von Osteoporose, sowie bei Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Patienten mit Prostata-Karzinom eingesetzt. XGeva® wird zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall verwendet.

Zudem ist XGeva® für die Behandlung von nicht resezierbaren Riesenzelltumoren bei Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen zugelassen [27, 28, 37, 38].

Es handelt sich um einen humanen monoklonalen Antikörper, der den RANK-L sowohl membrangebunden als auch in löslicher Form inaktiviert und somit die Bildung von Osteoklasten unterbindet [36].

Denosumab imitiert damit die physiologische Wirkung von Osteoprotegerin: Hemmung der Knochenresorption durch Unterdrückung des RANK/RANK-L Signalwegs [39]. Abbildung 5 stellt die Wirkungsweise von Denosumab grafisch dar.

Die DNO-Gabe erfolgt subkutan. Von der applizierten Menge werden in etwa 61 % bioverfügbar. Die maximale Serumkonzentration wird ca. 5 bis 21 Tage nach Injektion erreicht und der Wirkstoff kann bis zu 9 Monate im Organismus verbleiben. DNO wird jedoch nicht wie BP in den Knochen inkorporiert. Der Abbau erfolgt über das retikuloendotheliale System und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 32 Tage [40].

Die Nebenwirkungen der DNO-Therapie sind ähnlich wie bei der Therapie mit BP. Dazu gehören Fieber, Knochenschmerzen, Arthralgie und Anämie [35].

Durch die Hemmung von RANK-L, welcher zudem als T-Zell-Aktivator agiert, kann es zu einer Hemmung der Lymphozytenproliferation kommen. Dies kann in seltenen Fällen das Immunsystem in einer Weise kompromittieren, welche das Auftreten von Infektionen begünstigt. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist, wie bei der Therapie mit BP, das Auftreten einer MRONJ [41]. Folgende Abbildung stellt die Wirkungsweise von Denosumab dar:

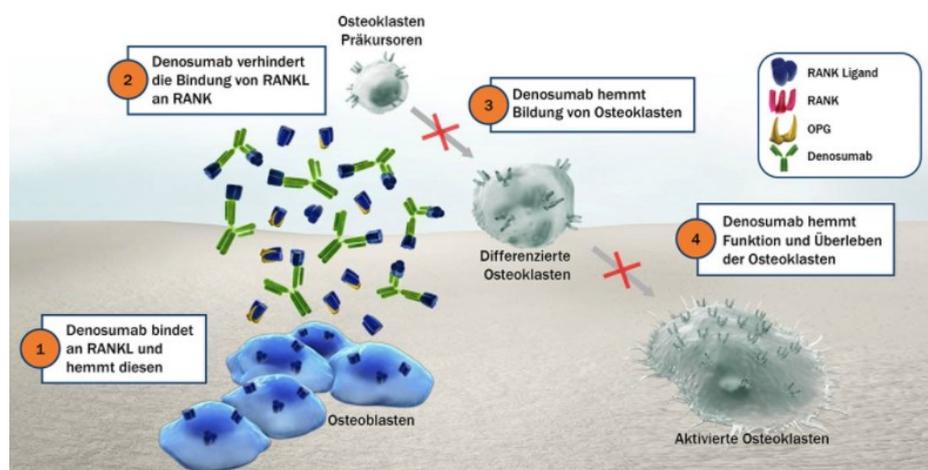


Abbildung 5 - Pharmakologie Denosumab [42, 43]

1.2.3. Therapieschemata

Je nach Art der Grunderkrankung werden unterschiedliche Therapieschemata bei der ART angewendet. Generell unterscheidet man die hochdosierte Anwendung in kürzeren Intervallen bei Tumorerkrankungen mit ossärer Manifestation von der niedrigdosierten Anwendung mit langen Intervallen bei Osteoporose.

Die hochdosierte BP-Anwendung bei der Therapie beläuft sich i.d.R.- auf intravenöse Gaben von Zoledronat in dreimonatigen Intervallen [44-50].

Die hochdosierte ART mit DNO bei Tumorerkrankungen mit Knochenmetastasen sieht die subkutane Applikation von 120mg in vierwöchigen Abständen vor. In der Literatur wird die Hemmung des Knochenabbaus durch DNO z.T. als effektiver bewertet als eine Hemmung mittels Zoledronat [7, 51].

Die Osteoporose stellt besonders bei Frauen im postmenopausalen Alter ein häufiges Krankheitsbild dar. Die verminderte Knochendichte geht mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko einher, welches durch die antiresorptive Therapie deutlich reduziert werden kann. Es handelt sich jedoch nicht um eine kausale Therapie der Osteoporose, weswegen eine dauerhafte Therapie notwendig ist [52].

Bei der Therapie mit BP werden Alendronat, Ibandronat und Risedronat hierzu in niedriger Dosierung je nach BP-Art täglich, wöchentlich oder monatlich oral eingenommen. Bei intravenöser Therapie kann Zoledronat einmal jährlich, oder Ibandronat alle drei Monate, verabreicht werden [53].

DNO wird bei der Therapie von Osteoporose i.d.R. in sechsmonatigen Intervallen in einer Dosierung von 60mg subkutan verabreicht [39, 41, 54]. Vorteilhaft im Vergleich zu BP ist die fehlende Nierentoxizität von DNO und seltener auftretende Akute Phase Reaktionen [27, 40].

1.3. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose

Eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen der ART stellt MRONJ dar, welche mit freiliegendem Kieferknochen als Leitsymptom einhergeht. Infolge der ausgeprägten klinischen Symptomatik (Schmerzen, Halitosis, Fistelung, Frakturen usw.) kommt es im Laufe dieser Erkrankung zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität für betroffene Patienten [23].

Die ersten Fallbeschreibungen von MRONJ unter ART mit BP wurden 2001 veröffentlicht und zwei Jahre später erschienen die ersten wissenschaftlichen Publikationen darüber

[1, 2, 55]. Etwa sieben Jahre später, im Jahr 2010, folgte der erste Fallbericht einer MRONJ unter DNO-Therapie [3].

1.3.1. Definition und Epidemiologie

Entsprechend der aktuellen Leitlinie zum Thema liegt MRONJ vor, wenn folgende drei Kriterien erfüllt sind [53]:

- Länger als 8 Wochen freiliegender oder über eine intra- bzw. extraorale Fistel sondierbarer Kieferknochen (siehe Abb. 6)
- antiresorptive Medikation in der Anamnese und
- keine anamnestisch bekannte Radiatio der Kopf-Hals-Region oder metastatische Erkrankung der Kiefer



Abbildung 6 - Klinische Präsentation von MRONJ, Bild intern v. Medizin & Ästhetik - 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, welche nach Zahnextraktion auftrat.

Die Inzidenz von MRONJ hängt maßgeblich von der Art der Grunderkrankung ab und der damit verbundenen Dosis, Dauer und Art der AR-Applikation. Das Mamma- und das Prostatakarzinom sind in der jeweiligen Geschlechtsgruppe die häufigsten malignen Tumore. Die Neuerkrankungsrate liegt in Deutschland bei etwa 60 000 bis 70 000 jährlich. An einem multiplen Myelom erkranken in Deutschland pro Jahr ungefähr 6800 Menschen. Die Prävalenz der Osteoporose ist deutlich höher. An primärer oder sekundärer Osteoporose leiden in Deutschland ca. 8 bis 10 Millionen Menschen [53].

Die Inzidenz der MRONJ bei Osteoporose unter oraler BP-Therapie liegt bei ca. 0,01-0,05 % [56].

Bei Patienten, die aufgrund einer onkologischen Grunderkrankung antiresorptiv behandelt werden, liegt die Inzidenz höher: Beim Multiplen Myelom bei etwa 10 %, beim

Prostata-Karzinom bei 5,9 % und beim Mamma-Karzinom bei 2 bis 3 % [57-59], was unter anderem auf das engere Applikationsintervall, der höheren Dosierung, sowie der intravenösen Anwendung zurückzuführen ist [60].

1.3.2. Klinisches Erscheinungsbild und Stadieneinteilung

Das Leitsymptom der MRONJ ist über mehr als 8 Wochen freiliegender Kieferknochen. Dies liegt bei bis zu 93,9 % [61] aller Fälle vor.

Das klinische Erscheinungsbild variiert dabei von minimal exponiertem Knochen bis hin zu gänzlich freiliegenden Kieferabschnitten. Man kann dabei jedoch nur schwer Rückschlüsse auf den Schweregrad der Läsion ziehen, da sich die Nekrose unterhalb der Schleimhaut weiter ausbreiten kann [53].

In ca. zwei Drittel der Fälle treten die Läsionen im Unterkiefer auf. Die bevorzugte Region in beiden Kiefern ist die Prämolaren- und Molarenregion [62].

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) teilt MRONJ in folgende Stadien ein [63]:

At risk	Keine Anzeichen für nekrotischen Knochen aber ART in der Anamnese
Stadium 0	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
Stadium 1	Freiliegender, oder über Fistelgänge sondierbarer, nekrotischer Knochen ohne Infektionszeichen bei asymptomatischen Patienten
Stadium 2	Freiliegender, oder über Fistelgänge sondierbarer, nekrotischer Knochen mit Infektionszeichen bei symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung)
Stadium 3	Freiliegender, oder über Fistelgänge sondierbarer nekrotischer Knochen, bei symptomatischen Patienten mit Infektionszeichen, Schmerzen sowie einem oder mehreren der folgenden Symptomen: <ul style="list-style-type: none"> - freiliegende Osteonekrose, die sich über den Alveolarknochen hinweg bis auf Unterkieferbasis, Kieferhöhle, Jochbein und mehr ausbreitet - extraorale Fistelung - oroantrale Fistelung und Mund-Antrum-Verbindungen (MAV) - pathologische Frakturen

Tabelle 1 - Stadieneinteilung von MRONJ nach [63]

In über 50 % der Fälle leiden Patienten mit einer MRONJ an Schmerzen, Wundheilungsstörungen, oralen Entzündungen sowie Weichgewebsschwellungen im Kieferbereich. Befindet sich die Osteonekrose im Oberkiefer kommt es aufgrund der anatomischen Korrelation häufig zu einer Beteiligung der Kieferhöhle. Dies kann sich durch eine Mund-Antrum-Verbindung, sowie akute oder chronische Sinusitiden äußern [64].

Ein weiteres charakteristisches Symptom ist das sogenannte Vincent-Zeichen. Dabei handelt es sich um eine Sensibilitätsstörung im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior, welche zum Gefühlsverlust in der Kinnregion, den Unterkieferzähnen und der Unterlippe der entsprechenden Seite führt.

Durch die strukturelle Schwächung des Kieferknochens infolge der osteolytischen Vorgänge, kann es in schweren Fällen zu einer pathologischen Fraktur des Kiefers kommen. Dies betrifft vor allem bereits von Knochenverlust betroffene Unterkiefer, welche in der Folge den physiologischen Kaukräften nicht mehr Stand halten können [64]. Eine Übersicht der häufigsten Befunde gibt folgende Tabelle:

Klinische Präsentation	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Freiliegender Knochen	62	93,9 %
Schmerzen	52	78,8 %
Wundheilungsstörungen	45	68,2 %
Schwellungen	34	51,5 %
Entzündungen	42	63,6 %
Fistelbildungen	27	40,9 %
Pathologische Frakturen des Unterkiefers	3	4,5 %
Sensibilitätsstörungen des Nervus alveolaris inferior	6	9,1 %
Kieferhöhlenbeteiligung	11	16,7 %
- Sinusitis	(11)	(16,7 %)
- Mund-Antrum-Verbindung	(5)	(7,6 %)

Tabelle 2 - Übersicht der häufigsten Befunde bei MRONJ nach [64]

Ein weiteres häufig beschriebenes Symptom stellt Halitosis dar. Dies ist vermutlich auf eine Besiedlung mit den parodontalpathogenen Keimen *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* und *Tannerella forsythia* (zusammen der sog. „Rote Komplex“), sowie *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, zurückzuführen [65, 66].

Die häufigen Arztbesuche, eventuelle extraorale Manifestationen sowie die mit den Komplikationen einhergehenden Kau-, Schluck- und Sprechbeschwerden führen zu erheblichen psychosozialen Beeinträchtigungen und reduzieren die Lebensqualität betroffener Patienten gravierend [64, 67].

1.3.3. Diagnostik

Die Diagnostik von MRONJ erfolgt durch die gezielte Anamneseerhebung und der oralen Inspektion im Rahmen der klinischen Untersuchung [53].

Im Stadium 0 ist aufgrund der fehlenden Knochenexposition die visuelle Diagnosestellung erschwert. Bei diesen Patienten sollte ein Augenmerk auf folgende unspezifische Symptome gelegt werden (nach [23]):

- Zahnschmerzen, die nicht auf eine dentogene Ursache zurückgeführt werden können
- Kieferknochenschmerzen, die in die Gelenkregion ausstrahlen können
- Schmerzen im Bereich der Kieferhöhlen
- Veränderte neurosensorische Funktion in bestimmten Arealen

Bei der klinischen Untersuchung können Zahnlockerungen, die nicht auf eine parodontale Erkrankung zurückzuführen sind, imponieren. Zudem können Fisteln entstehen, welche nicht durch eine Pulpanekrose infolge einer Karies, eines Traumas oder einer Parodontitis ausgelöst wurden [23].

Hutchinson et. al. konnten zusätzlich beobachten, dass bei frühen MRONJ Läsionen im Stadium 0 folgende radiologische Veränderungen in der Panoramaschichtaufnahme imponieren können [68].

- Osteosklerose
- Konfluenz der Knochendichte von Kortikalis und Spongiosa
- Prominenter Canalis mandibulae
- Verdickte und sklerosierte Lamina dura
- Gleichmäßige periradikuläre Radioluzenzen
- Kortikale Unterbrechung
- Fehlendes knöchernes Auffüllen der Extraktionsalveole

Dies unterstreicht den Stellenwert bildgebender Verfahren in der Früherkennung. Als initiale Bildgebung dient dabei meist eine Panoramaschichtaufnahme. Hierbei wird jedoch häufig das Ausmaß der Läsion unterschätzt [69].

Zur Therapie- und Operationsplanung wird deshalb das Anfertigen einer dreidimensionalen Bildgebung, wie etwa durch Computertomografie (CT), digitaler Volumentomografie (DVT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), empfohlen [53].

Nuklearmedizinische bildgebende Verfahren wie z.B. die Einzelphotonen-Emissions-computertomografie (SPECT) bilden das Ausmaß der Nekrose relativ genau ab [70], gehören jedoch noch nicht zur Standarddiagnostik.

Die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes bzw. gezielter Probeentnahmen dient der Diagnosesicherung, sowie dem Ausschluss eines malignen Geschehens (z.B. Metastase im Kieferknochen) [53].

1.3.4. Differentialdiagnose

Je nach klinischer Präsentation und Symptomatik müssen verschiedene Differentialdiagnosen vor der Diagnosestellung von MRONJ ausgeschlossen werden. Dazu gehören dentale und parodontale Erkrankungen, wie z.B. apikale Pathologien, (nekrotisierende) Parodontitis und Gingivitis. Ebenfalls können Knochenerkrankungen, wie z.B. Osteomyelitis, Osteoradionekrose, alveoläre Ostitis, maligne Tumore und Metastasen im Kieferknochen sowie fibro-ossäre Läsionen, ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild haben. Sollte keine ätiologische Ursache für freiliegenden Knochen erkennbar sein, kommt ebenso das Krankheitsbild der oralen Ulzeration mit Knochensequestrierung in Frage [23, 71, 72].

1.3.5. Prophylaktische Maßnahmen

Zur Prophylaxe einer MRONJ stellt die aktuelle Leitlinie verschiedene Patienten-Risikoprofile vor. Deren Kenntnis und entsprechende Maßnahmen des AR-verordnenden Arztes, insbesondere die Überweisung zur zahnärztlichen Fokussuche vor Beginn einer ART, stellen einen wichtigen Bestandteil der Prophylaxe dar.

Folgende Risikoprofile werden dabei unterschieden [53]:

Risiko mit Risikorange in %	Medikation	Mögliche Indikation
Low Risk (0-0,5 %)	oral: u.a. Alendronat, Ibandronat oder Risedronat i.v.: Zoledronat 5mg alle 12 Monate s.c.: DNO (60mg alle 6 Monate)	Primäre Osteoporose
Medium Risk (0,5-1 %)	i.v.: z.B. Zoledronat 4mg alle 6 Monate i.v.: Zoledronat alle 12 Monate oder BP oral mit gleichzeitiger Medikation mit Immunmodulatoren und/oder wundheilungs- und/oder immunmodellierender Grunderkrankung	Patienten mit therapie-induzierter Osteoporose; sekundärer Osteoporose und Therapieindikation zur Vermeidung von SRE; Komedikation mit Immunmodulatoren (z.B. Rheumamedikation); Grunderkrankung mit negativer Wundheilungs- und/oder Immunbeeinflussung
High Risk (1-21 %)	i.v.: Zoledronat 4mg alle 4 Wochen s.c.: DNO 120mg alle 4 Wochen Neue Substanzen (mTOR-, VEGF-, TK-Inhibitoren) in Kombination mit ART	Ossäre Metastasen, Multiples Myelom

Tabelle 3 - Risikoprofile nach [53]

Die Fokussuche vor Beginn einer ART beinhaltet eine zahnärztliche Untersuchung und die Sanierung der Mundhöhle von Infektionen und Keimeintrittspferten. Dazu gehören [53]:

- Entfernung nicht erhaltungswürdiger Zähne und Implantate
- Vermeidung von Schlupfwinkelinfektionen durch Parodontitis/Periimplantitis-Therapie, Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und teilretinierten Zähnen mit Perikoronitis, Wurzelspitzenresektion bei klinisch symptomatischer apikaler Parodontitis, Wurzelkanalbehandlung avitaler nicht wurzelkanalbehandelter Zähne
- Beseitigung und Vermeidung von Prothesendruckstellen durch präzise Anpassung oder Neuanfertigung, evtl. in Kombination mit präprothetischer Chirurgie (Glätten scharfer Knochenkanten, Beseitigung von Exostosen und Tori)
- Motivation zu überdurchschnittlich guter Mundhygiene und genaue Instruktion
- Eingliederung des Patienten in ein risikoadaptiertes Recallprogramm

Das individuelle Risiko an einer MRONJ zu erkranken sollte sowohl dem AR-verordnenden Arzt, als auch dem behandelnden Zahnarzt bewusst sein, um den Patienten bestmöglich betreuen zu können [53].

1.3.6. Therapieprinzipien

In der Therapie der MRONJ unterscheidet man grundsätzlich die konservative und die chirurgische Behandlung [53, 73].

Das Ziel der konservativen Behandlung ist die Suppression des Infektionsgeschehens. Dies erfolgt durch langfristige systemische antibiotische Therapie zusammen mit lokal desinfizierenden Maßnahmen, wie zum Beispiel Mundspüllösungen (z.B. Chlorhexidin) und oberflächlichem Wunddebridement [53].

In der operativen Therapie wird der nekrotische Knochen unter Schonung des umliegenden vitalen Gewebes entfernt. Um die Funktion des stomatognathen Systems aufrecht zu erhalten, muss insbesondere auf die Schonung von Nerven, erhaltungswürdiger Zähne, sowie oraler Mukosa und Zunge Wert gelegt werden [53]

Aufgrund des nicht eindeutig abgrenzbaren Überganges zwischen nekrotischem und gesundem Gewebe, bietet sich die Anwendung der Fluoreszenz-orientierten Nekroseabtragung an [74].

Nach der selektiven Resektion der nekrotischen Bereiche müssen alle scharfen Knochenkanten geglättet werden, bevor der Defekt spannungsarm und speicheldicht verschlossen werden kann. Dafür eignen sich für kleinere Läsionen lokale Schleimhautverschiebepplastiken, während man bei größeren Defekten eine mehrschichtige Deckung zur Rezidivprophylaxe durchführen sollte. Dabei können das Bichat'sche Wangenfett, der Musculus mylohyoideus und andere Muskelplastiken Verwendung finden. Durch ausgedehnte Läsionen kann die gesamte Kau- und Sprechfunktion eingeschränkt werden, weshalb in manchen Fällen die Anwendung mikrovaskulärer Transplantate nötig ist. Hierbei bieten sich z.B. der fasziokutane Radialislappen oder das osteokutane Fibula-Transplantat an. Oft benötigt man zusätzlich lasttragende Osteosyntheseverfahren oder Protektionsosteosyntheseplatten bei Teil- oder Kontinuitätsresektionen. Diese dienen zur Stabilisierung des Unterkiefers und damit dem Erhalt von Form und Funktion des Kausystems [73].

Die Therapie mit hyperbarem Sauerstoff, Ozon oder Low-Level- Laser kann unterstützend, und in seltenen Fällen als alleinige Therapieform, erfolgen. Das Evidenzlevel dieser Verfahren ist jedoch als gering einzuschätzen [53].

2. Material und Methoden

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive, monozentrische und anonymisierte Datenauswertung handelt, fiel das Vorhaben nach § 15 der Berufsordnung für die Ärzte Bayerns nicht unter die Beratungspflicht. Deshalb wurde am 03.11.2020 durch die Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer unter dem Zeichen 2020-1228 entschieden, dass kein Ethikantrag eingereicht werden muss.

Die Durchführung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki.

2.1. Patientengut und Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser monozentrischen retrospektiven Studie wurde der Krankheitsverlauf von 128 Patienten unter DNO-Therapie aus der Datenbank der Praxisklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie „Medizin und Ästhetik“ analysiert. Die Patienten waren im Zeitraum zwischen April 2012 und Dezember 2020 in der Praxis in Behandlung und erfüllten die folgenden, im Vorfeld definierten, Inklusionskriterien:

1. ART mit DNO in der Anamnese
2. Für Gruppe II und III: Vorliegen einer MRONJ gemäß den Kriterien im Positionspapier der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) [63]
3. Verfügbarkeit einer Panoramaschichtaufnahme, welche im Rahmen der Behandlung bei „Medizin und Ästhetik“ angefertigt wurde
4. Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 12 Monaten
5. Vollständige Anamneseangaben mit entsprechenden Medikationsplänen und genauer Dokumentation des bisherigen Krankheitsverlaufes

Die Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Gruppe I diente als Kontrollgruppe:

- Gruppe I – DNO (n=40): Kontrollgruppe mit Patienten unter DNO-Therapie ohne MRONJ
- Gruppe II - DNO/ONJ (n=46): Patienten unter DNO-Therapie mit MRONJ, keine BP-Einnahme in der Anamnese
- Gruppe III - DNO/BP (n=42): Patienten unter DNO-Therapie mit MRONJ und vorheriger BP-Einnahme

Die Exklusionskriterien waren:

1. Anamnestisch bekannte Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich
2. Metastatische Knochenerkrankung in der maxillofazialen Region

3. Fehlende Nachuntersuchungen
4. Fehlende Panoramaschichtaufnahme zum Vorstellungszeitpunkt
5. Fehlende anamnestische Informationen

Die Ursache der Erstvorstellung war individuell unterschiedlich. Bei den Gruppen II und III lag bereits eine therapiebedürftige MRONJ-Läsion vor, während in Gruppe I prophylaktische Untersuchungen, Fokussuchen und Extraktionen unter laufender ART den Konsultationsgrund darstellten. Im Folgenden werden Gruppe II und III vereinzelt als „Nekrosegruppen“ zusammengefasst.

2.2. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte über das in der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ verwendete ärztliche Dokumentationsprogramm „x.isynet“ von Medatixx®. Dabei wurden die Daten der den Einschlusskriterien entsprechenden Patienten systematisch durchsucht und mithilfe eines festgelegten Untersuchungsprotokolls analysiert. Fehlende Angaben wurden durch Hinzuziehen der überweisenden Onkologen bzw. Osteologen und in manchen Fällen durch ein persönliches Gespräch mit dem entsprechenden Patienten in der Praxis geklärt.

2.3. Untersuchungsprotokoll und Auswertung

Jede Patientenakte wurde im Rahmen des im Vorfeld erstellten Untersuchungsprotokolls ausgewertet.

Die Studienvariablen des Untersuchungsprotokolls waren:

- Vorhandensein von MRONJ in der Krankengeschichte des Patienten (ja/nein)
- Demografische Faktoren (Alter bei der letzten klinischen Untersuchung, Geschlecht, Dauer der Nachsorge, Tabak- und Alkoholkonsum)
- ART erfordernde Grunderkrankung (Tumorart und/oder Osteoporose, Knochenmetastasen und Zeit seit Erstdiagnose der Grunderkrankung)
- ART (Art und Dauer der Medikation, sowie Medikamentenwechsel)
- Komedikation verbunden mit Grunderkrankung (Chemotherapie oder molekular zielgerichtete Therapie, Kortikosteroidtherapie, Hormontherapie und antiangiogenetische Therapie)
- MRONJ (Zeit seit Erstdiagnose von MRONJ, Lokalisation, Erfolgen einer chirurgischen Therapie, Rezidivierung)

- Zusätzliche Anamnese (Hypertonie, Herz-Lungen-Erkrankungen, Schilddrüsenstörungen, rheumatische Erkrankungen und Infektionskrankheiten)
- Intraoraler Befund (Anzahl der Zähne, Wurzelreste, Vorhandensein von Zahnimplantaten vor ART, Parodontitis, apikale Parodontitis, Zysten im Kieferbereich, Prothesengebrauch und Vorliegen eines invasiven zahnärztlichen Eingriffs während ART)

2.3.1. Demografische Einflussfaktoren

Für die Erfassung demografischer Faktoren, die das Auftreten einer MRONJ im Sinne eines Ko-Risikofaktors beeinflussen könnten, wurden Geschlecht, Alter, Follow-Up-Zeitraum (= Nachuntersuchungszeitraum), sowie Tabak- und Alkoholkonsum erfasst. Zur Altersbestimmung setzten wir den Endpunkt der Datenerhebung (31.12.2020) als Bezugspunkt.

2.3.2. Grunderkrankung und antiresorptive Therapie

Unter Grunderkrankung wird in dieser Arbeit diejenige Erkrankung definiert, welche die ART bedingt. Dabei wurde primär zwischen Osteoporose und tumorösen Erkrankungen, insbesondere Mamma- und Prostata-Karzinomen, unterschieden. Daneben wurde das Vorliegen von Knochenmetastasen und die vergangene Zeit nach der Tumor-Erstdiagnose dokumentiert.

Bei der antiresorptiven Therapie wurde die jeweilig verwendete DNO-Dosierung (Prolia® oder XGeva®) bzw. das jeweilige BP (z.B. Zoledronat) gelistet. Zudem wurden das Anwendungsintervall und die Gesamtmedikationsdauer, gemessen in Monaten, ermittelt.

2.3.3. Komedikation der Grunderkrankung

Viele Patienten mit Tumorerkrankung wurden neben der ART mit weiteren Arzneimitteln behandelt. Im Untersuchungsprotokoll wurde gelistet, ob bei dem jeweiligen Patienten zusätzlich eine Chemo-, Kortikosteroid-, Hormon- oder antiangiogenetische Therapie durchgeführt wurde.

2.3.4. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose

In den Gruppen II und III wurde die Lokalisation der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose, welche im Folgenden gemäß der englischen Abkürzung erneut als MRONJ (=Medication-related Osteonecrosis of the Jaw) bezeichnet wird, dokumentiert. Des Weiteren wurde aufgeführt, ob eine chirurgische Therapie erfolgt ist und ob es zu einem

Rezidiv kam. Rezidive wurden als solche identifiziert, falls im Nachsorgezeitraum eine erneute Läsion mit freiliegendem Kieferknochen im behandelten Areal aufgetreten ist. Kam es bei einem Patienten zum Auftreten von MRONJ in einer anderen Region, so wurde dies als separate Läsion verzeichnet.

2.3.5. Begleiterkrankungen

Die Nebenerkrankungen wurden durch Auswertung der Anamnesebögen, der ärztlichen Überweisungen, der Arztbriefe, der Medikationspläne und in Ausnahmefällen durch Konsultation der jeweiligen Hausärzte erfasst. Dazu gehören:

- Bluthochdruck
- Diabetes mellitus
- Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems
- Schilddrüsenerkrankungen
- Rheumatische Erkrankungen
- Infektionskrankheiten

2.3.6. Intraoraler Befund

Der intraorale Zustand zum Zeitpunkt der Erstvorstellung erfolgte mithilfe von Röntgenbildern, intraoralen Fotos und den in den Behandlungsblättern vermerkten Befunden. Bei jedem Patienten wurde mindestens eine Panoramaschichtaufnahme angefertigt. Davon ausgehend wurde neben der Zahnanzahl im Ober- und Unterkiefer das Vorliegen folgender Zustände beurteilt:

1. Verbliebene Wurzelreste
2. Dentale Implantate
3. Zysten
4. Apikale Parodontitis
5. Parodontitis
6. Prothesen-Nutzung

Während vorhandene Wurzelreste und dentale Implantate sehr gut im OPG erkennbar sind, wird im Folgenden die Diagnostik der vier weiteren Punkte erklärt.

2.3.6.1. Akute und chronische apikale Parodontitis

Die Fälle mit akuter apikaler Parodontitis wurden mithilfe der Behandlungsdokumentation auf „x.isynet“ verzeichnet. Eine röntgenologische Diagnose über das OPG ist in diesen Fällen nur selten möglich. Eine chronische apikale Parodontitis ist häufig ein

röntgenologischer Zufallsbefund, weshalb die Diagnose über das OPG gestellt wurde. Dort erkennt man meist einen erweiterten Desmodontalspalt zusammen mit einer periapikalen Knochenläsion (siehe bspw. Abb. 7). Wurzelresorptionen, Hyperzementose und sklerosierende Ostitis können zusätzlich erkennbar sein [75].



Abbildung 7 - OPG mit apikaler Parodontitis am Zahn 45, Bild intern v. Medizin & Ästhetik

2.3.6.2. Zysten

Odontogene Zysten wurden ebenso mithilfe klinischer Informationen und dem OPG diagnostiziert. Dazu zählen radikuläre, residuale, follikuläre und Keratozysten. Als Untergruppe der radikulären Zysten wurden die periapikalen Taschenzysten gewertet, bei denen das Zystenepithel zum Wurzelkanal hin geöffnet ist. Es folgt ein Beispiel für eine Panoramaschichtaufnahme mit radikulärer Zyste .



Abbildung 8 - OPG mit radikulärer Zyste im Bereich der linken Kieferhöhle, Bild intern v. Medizin & Ästhetik

2.3.6.3. Parodontitis

Ob eine Parodontitis vorlag, konnte dem Behandlungsblatt des ärztlichen Dokumentationsprogramms entnommen werden. Die Diagnostik erfolgte hierbei klinisch unter Berücksichtigung der neuen Klassifikation der European Federation of Periodontology. Demnach liegt eine Parodontitis bei folgenden Zuständen vor [76]:

- Interdentaler klinischer Attachmentverlust an mindestens zwei nicht benachbarten Zähnen
- Bukkaler/oraler Attachmentverlust von mindestens 3mm mit einer Taschentiefe von größer als 3mm an mindestens zwei Zähnen
- Klinischer Attachmentverlust, welcher nicht auf nicht-parodontale Ursachen zurückgeführt werden kann (z.B. Karies im Zahnhalsbereich, endodontische Läsion mit Abfluss über Parodontium, Kiefernekrose usw.)

In Fällen, bei denen das Vorliegen einer Parodontitis nicht explizit im Behandlungsblatt dokumentiert wurde, diente die Auswertung der Panoramaschichtaufnahme unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien als diagnostisches Mittel (siehe z.B. Abb. 9).

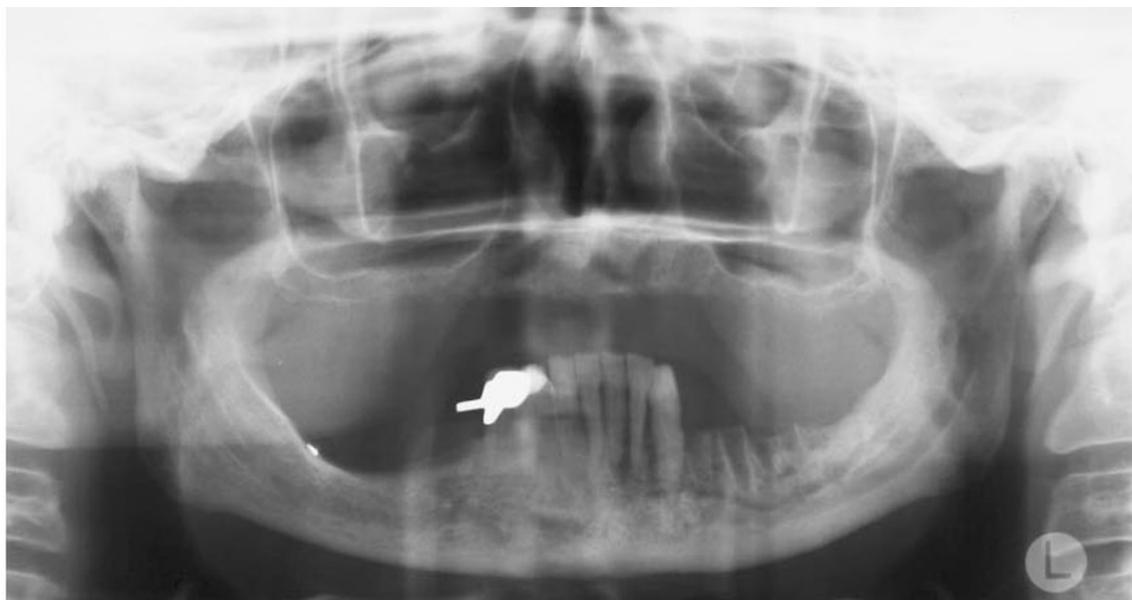


Abbildung 9 - OPG eines Patienten mit Parodontitis und MRONJ regio 34-37, Bild intern v. Medizin & Ästhetik

2.3.6.4. Prothesen-Nutzung

In der Praxisklinik Medizin & Ästhetik wird vermerkt, ob ein Patient Träger eines herausnehmbaren Zahnersatzes ist. War ein solcher Vermerk der Behandlungsdokumentation nicht zu entnehmen, wurde der jeweilige Hauszahnarzt kontaktiert.

2.4. Erst- und Nachuntersuchung

Patienten, welchen eine ART mit DNO bevorstand, wurden von verschiedenen regionalen Onkologen und Osteologen zur zahnärztlichen Fokussuche an „Medizin und Ästhetik“ überwiesen. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte eine umfangreiche Erhebung der Anamnese, insbesondere der evtl. vorliegenden tumorbezogenen Krankengeschichte, sowie die klinische und radiologische Untersuchung der Mundhöhle. Die radiologische Beurteilung erfolgte durch das Anfertigen einer Panoramaschichtaufnahme. Die Schleimhautintegrität und der Parodontalzustand wurden wie oben beschrieben gemäß der Leitlinien der European Federation of Periodontology bewertet [76].

Bei Abwesenheit von MRONJ wurden diese Patienten jährlich zur Nachuntersuchung einbestellt, welche in derselben Weise durchgeführt wurde.

Bei Bedarf wurde eine prophylaktische Behandlung gemäß der europäischen MRONJ-Leitlinien durchgeführt bzw. angeregt. Dazu zählen die Extraktion von nicht erhaltungswürdigen Zähnen und Dentalimplantaten, die Exzision von Zahnzysten und Fremdkörpern, die Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen und Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten, Motivation und Instruktion zur überdurchschnittlichen Mundhygiene und risikoadaptierte Eingliederung in ein Recall-Programm [53].

Maßnahmen zur Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen und zur Sanierung bzw. Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten sind in folgender Tabelle aufgeführt:

<u>Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen</u>	<u>Vermeidung bzw. Sanierung zukünftiger Keimeintrittspforten</u>
Beginn einer systematischen Parodontitistherapie an erhaltungswürdigen parodontal erkrankten Zähnen (kann parallel zur ART fortgeführt werden)	Behandlung bestehender Druckstellen (Änderung des Zahnersatzes)
Entfernung von teilretinierten Zähnen mit chronischer Perikoronitis	Minderung des Druckstellenrisikos durch:
Entfernung von Zysten, Fremdkörpern und anderen enossalen chronischen Infektionsherden	Anpassung der Prothesenbasis/Optimierung der Okklusion
Beginn einer systematischen Periimplantitistherapie an erhaltungswürdigen Implantaten (kann parallel zur ART erfolgen)	Glätten scharfer Knochenkanten, Exostosen und Tori bei relevantem Risiko zur zukünftigen Mukosaperforation
Wurzelspitzenresektionen bei klinisch symptomatischer apikaler Parodontitis	
Wurzelkanalbehandlung avitaler nicht wurzelbehandelter Zähne	

Tabelle 4 - Maßnahmen zur Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen bzw. zur Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten nach [53]

Patienten mit beginnender MRONJ wurden entweder von denselben Onkologen und Osteologen oder von ihren Zahnärzten, welche freiliegende Knochenläsionen entdeckten, an „Medizin und Ästhetik“ verwiesen. Die meisten Patienten mit MRONJ erhielten eine chirurgische Behandlung nach dem gleichen standardisierten Protokoll [77]. Die Nachuntersuchungen wurden anschließend vierteljährlich durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden von denselben Untersuchern (Christoph Pautke, Bettina Hohlweg-Majert, Alexander Wick) durchgeführt. Die Operation wurde von ein und demselben Spezialisten für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Christoph Pautke) durchgeführt.

Wenn eine Extraktion nicht erhaltungswürdiger Zähne oder parodontal beeinträchtigter Zähne unter laufender DNO-Therapie erforderlich war, erfolgte die chirurgische Behandlung gemäß den europäischen MRONJ-Leitlinien [53]. Die Behandlung bestand im Wesentlichen aus minimal-invasiven Techniken mit konsekutiver Glättung scharfer Knochenkanten, komplettem mukoperiostalen Verschluss und antibiotischer Therapie (Amoxicillin/Clavulansäure 875/125 mg 1-0-1, bei Penicillin-Allergie: Clindamycin 600mg 1-1-1), sowie eine wöchentliche Nachuntersuchung in den ersten vier Wochen. Es gab keine Empfehlung zum Abbruch der ART durch die Ärzte dieser Studie, aber in wenigen Fällen wurde die ART zum Zeitpunkt der ersten Konsultation in unserer Klinik durch den verschreibenden Osteologen und/oder Onkologen pausiert.

2.5. Datenerhebung und statistische Analyse

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv und wurde entsprechend der zuvor durchgeführten Erst- und Nachuntersuchungen aus den Krankenakten der Patienten im Sinne eines Ja/Nein-Verfahrens abgeleitet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie R Version 4.0.3. Zunächst wurden alle nicht-nominalen Daten mit einem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung analysiert. Die statistischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurden mittels T-Test, Chi-Quadrat-Test und ANOVA bzw. Kurskall-Wallis-Test mit Post-hoc-Analyse mittels Bonferroni-Test ausgewertet. Die Analyse bestimmter Risikofaktoren für die Entwicklung von MRONJ wurde außerdem durch Anwendung der logistischen Regression durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv und demografische Einflussfaktoren

Insgesamt wurden 273 Personen aus dem Patientengut von „Medizin und Ästhetik“ mit einer ART identifiziert. Davon erfüllten 145 Patienten ein oder mehrere Exklusionskriterien und wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die verbliebenen 128 Patienten entsprachen den Inklusionskriterien und wurden in die Studie aufgenommen (siehe Abb. 10).

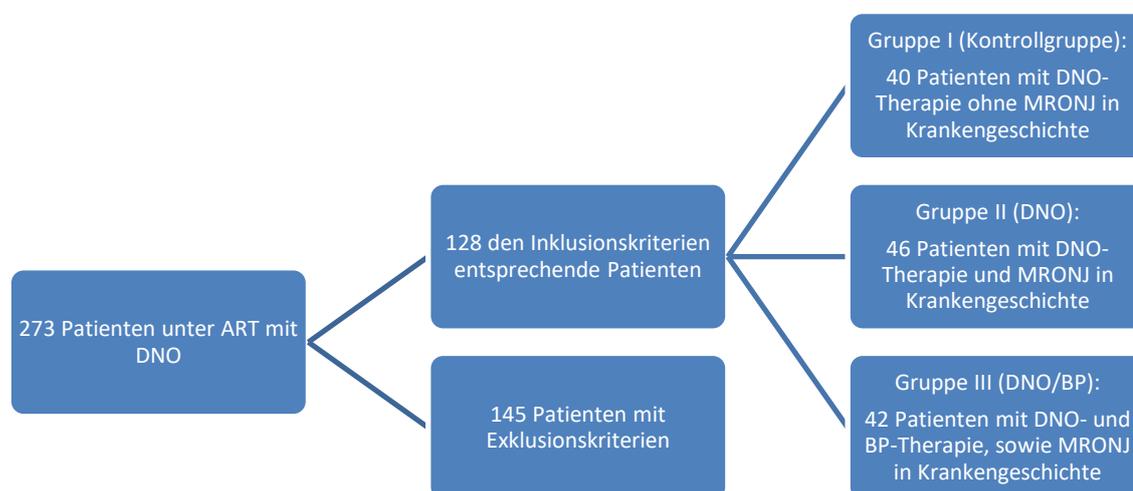


Abbildung 10 - Übersicht Patientenkollektiv

Die Patienten wurden in Abhängigkeit vom Vorliegen einer MRONJ und ihrer ART in drei Gruppen aufgeteilt.

Gruppe I bestand aus 40 Patienten, bei denen in keinem Fall eine MRONJ Läsion vorlag. Die Gruppe bestand aus 15 (37,5 %) Männern und 25 (62,5 %) Frauen mit einem Durchschnittsalter von 69,8 Jahren. Drei Patienten (6,6 %) waren bis zum Ende der Datenerhebung verstorben.

Gruppe II (DNO) bestand aus 46 Patienten mit 49 MRONJ Läsionen. Davon waren 26 (56,5 %) weiblichen und 20 (43,5 %) männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche

Alter betrug 75,1 Jahre. Bis zum Ende der Datenerhebung waren vier (9,5 %) Patienten verstorben.

In Gruppe III (DNO/BP) waren 42 Patienten mit 48 MRONJ-Läsionen. Darin waren 28 (66,7 %) Frauen und 14 (33,3 %) Männer. Das Durchschnittsalter betrug 70,8 Jahre. Zwei Patienten waren bis zum Ende der Datenerhebung verstorben.

Im Hinblick auf Geschlecht und Alter konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen gefunden werden.

Die mediane Nachbeobachtungszeit („Follow up“) am 31.12.2020 (Ende der Datenerhebung) betrug 14,0 (12,7-20,2) Monate mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 80 Monaten und einer minimalen Nachuntersuchungszeit von 12 Monaten. In den einzelnen Gruppen betrug die durchschnittliche Nachuntersuchungsdauer: 13,6 Monate (Gruppe I), 13,3 Monate (Gruppe II) und 16,2 Monate (Gruppe III).

Die Einnahme gängiger Suchtmittel (Tabakkonsum, Alkohol) erfolgte in Gruppe I bei jeweils 4 Patienten (10 %). In Gruppe II rauchten 19,6 % und 17,4 % konsumierten regelmäßig Alkohol. In Gruppe III gaben 26,2 % der Patienten an, Raucher zu sein und 21,4 % konsumierten Alkohol. Auch wenn der Anteil an Personen, welche Tabak und Alkohol konsumierten, in Gruppe II und III höher ausfällt, ist dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Keiner der vorgestellten demografischen Einflussfaktoren konnte in dieser Studie als statistisch signifikanter Risikofaktor eruiert werden. Eine Übersicht der Ergebnisse gibt folgende Tabelle:

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=46)	Gruppe III (n=42)	p-Value
Frauen	25	26	28	0,615
Männer	15	20	14	0,615
Alter	69,8 Jahre	75,1 Jahre	70,8 Jahre	0,115
Dauer Follow Up	13,6 Monate	13,3 Monate	16,2 Monate	0,094
Tabakkonsum	4	9	11	0.169
Alkoholkonsum	4	8	9	0,368

Tabelle 5 - Übersicht der demografischen Faktoren

3.2. Grunderkrankung und antiresorptive Therapie

3.2.1. Indikation für die antiresorptive Therapie

Der Großteil der Patienten litt an einer Tumorerkrankung im Stadium IV, welche eine ART bedingte. Der andere Teil wurde aufgrund von Osteoporose mit AR therapiert.

Der Anteil an Patienten mit Osteoporose betrug 58,7 % in Gruppe I, 27,5 % in Gruppe II und 34,8 % in Gruppe III. Jedoch bestand in vielen Fällen eine sekundäre Osteoporose als Nebenerkrankung bei Patienten, die aufgrund eines Tumors antiresorptiv behandelt wurden. Es gab in Gruppe I 21 Patienten (52,5 %), in Gruppe II 5 Patienten (10,9 %) und in Gruppe III 12 Patienten (28,9 %), die aufgrund von Osteoporose eine ART erhielten.

In Gruppe I litten 47,5 %, in Gruppe II 80,4 % und in Gruppe III 71,4 % der Patienten an einer tumorösen Grunderkrankung.

Der deutliche Unterschied in der Indikation für die ART ist statistisch signifikant (p -Value = 0,005) und ist in der folgenden Abbildung grafisch dargestellt. Eine tumoröse Grunderkrankung, welche eine ART erforderlich macht, konnte somit als Ko-Risikofaktor für MRONJ eruiert werden.

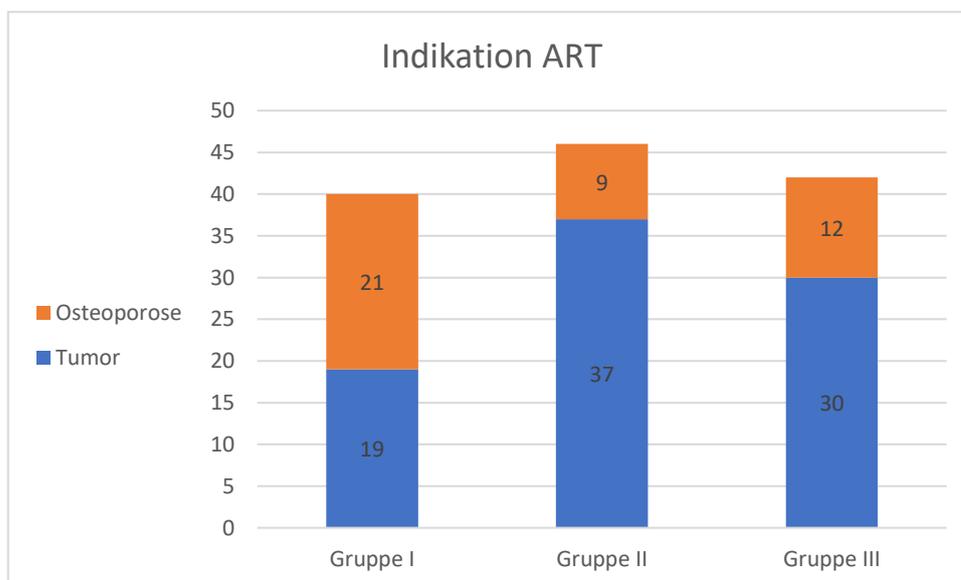


Abbildung 11 - Verteilung der indikationsgebenden Grunderkrankung Gruppen I-III. Der Anteil an Patienten mit tumoröser Grunderkrankung in Gruppen II und III ist höher als in der Kontrollgruppe.

3.2.2. Charakteristika der indikationsgebenden Tumorerkrankungen

Bei den Tumorerkrankungen waren Brust- und Prostatakarzinome am häufigsten vertreten. In Gruppe I lag der Anteil an Mamma-Karzinomen bei 36,8 %, in Gruppe II bei 40,5 % und in Gruppe III bei 60,0 %. An Prostata-Karzinomen litten in Gruppe I 9 Patienten (47,4 %), in Gruppe II 13 (35,1 %) und in Gruppe III 9 Patienten (30,0 %). Neben Prostata- und Mamma-Karzinomen lagen im Patientenkollektiv folgende weitere Tumorentitäten vor: Nierenzell-Karzinom (3 Fälle insg.), Lungenkarzinom (2 Fälle insg.), Colon-Karzinom (1 Fall insg.), Ösophagus-Karzinom (1 Fall insg.), Parotis-Karzinom (1 Fall insg.), Thymus-Karzinom (1 Fall insg.), Urothel-Karzinom (1 Fall insg.), Multiples Myelom (2 Fälle insg.), Osteoklastom (1 Fall insg.), Paragangliom (1 Fall insg.)

Folgende Tabelle gibt einen Überblick aller Ergebnisse, welche die indikationsgebende Grunderkrankung betreffen:

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=46)	Gruppe III (n=42)	p-Value
Osteoporose	27 (58,7 %)	14 (27,5 %)	16 (34,8 %)	0,005
Tumor	19 (47,5 %)	37 (80,4 %)	30 (71,4 %)	0,005
Mamma-Karzinom	7 (36,8 %)	15 (40,5 %)	18 (60,0 %)	0,179
Prostata-Karzinom	9 (47,4 %)	13 (35,1 %)	9 (30,0 %)	0,462
Lungen-Karzinom	0	2 (5,4 %)	0	
Nierenzell-Karzinom	0	3 (8,1 %)	0	
Andere Tumorentität	3 (15,8 %)	4 (10,8 %)	3 (10,0 %)	0,300
Knochenmetastasen	19 (41,3 %)	37 (72,5 %)	30 (65,2 %)	0,005
Zeit seit Erstdiagnose (in Jahren)	6,5 (3,5-10,5)	8,2 (5,1-12,0)	10,5 (8,6-15,1)	0,024

Tabelle 6 - Übersicht der Ergebnisse zu Grunderkrankung und ART. Eine tumoröse Grunderkrankung, das Vorhandensein von Knochenmetastasen und ein längerer Zeitraum seit Erstdiagnose stellen statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren für das Auftreten von MRONJ dar.

Alle Tumorpatienten hatten Knochenmetastasen, welche eine ART erforderlich machten. In Gruppe I lag der Anteil von Patienten mit Knochenmetastasen bei 41,3 %, in Gruppe II bei 72,5 % und in Gruppe III bei 65,2 %. Dieses statistisch signifikante Ergebnis (p-Value = 0,005) ist in folgender Abbildung dargestellt:

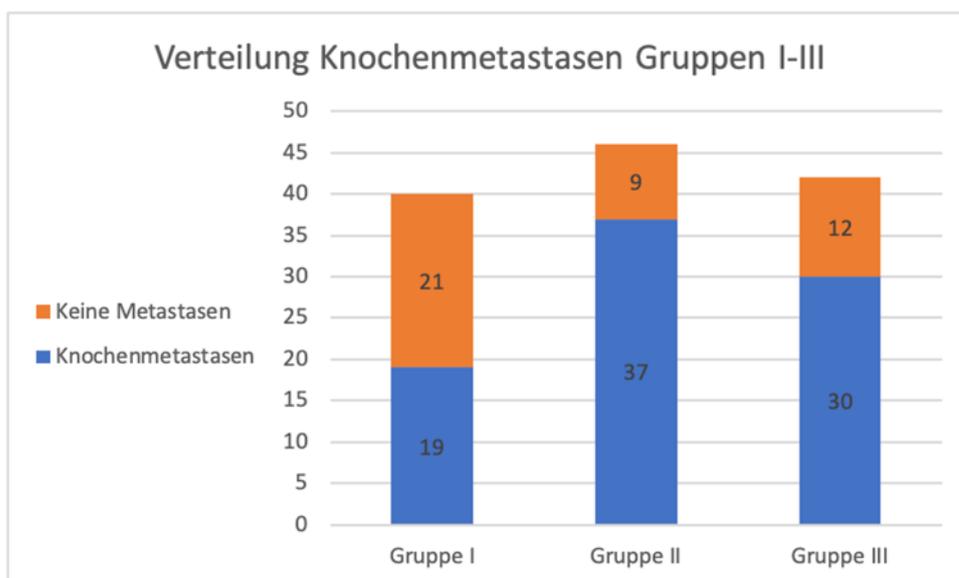


Abbildung 12 - Verteilung von Knochenmetastasen in Gruppen I-III. Der höhere Anteil an Patienten mit Knochenmetastasen in Gruppen II und III ist statistisch signifikant.

Die durchschnittliche Zeit seit Erstdiagnose der Grunderkrankung im gesamten Patientenkollektiv betrug 9 Jahre. In Gruppe I waren es durchschnittlich 6,5 Jahre, in Gruppe II 8,2 Jahre und in Gruppe III 10,5 Jahre. Dieser deutliche Unterschied im Zeitraum stellt ein statistisch signifikantes Ergebnis (p-Value = 0,005) dar.

3.2.3. Antiresorptive Therapie: Präparat, Dosierung und Dauer

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten mit einer tumorösen Grunderkrankung erhielten die meisten Patienten eine ART mit DNO in einer Dosierung von 120 mg (60,9 %), welches dem Medikament XGeva® entspricht. Von insgesamt 128 Patienten erhielten 42 Patienten (Gruppe III) eine ART mit BP vor der DNO-Therapie.

Die DNO-Therapie mit Prolia® (60 mg) erfolgte bei 67,5 % der Patienten von Gruppe I, bei 23,9 % von Gruppe II und bei 28,6 % von Gruppe III.

XGeva® (120 mg) kam bei 32,5 % von Gruppe I, bei 76,1 % von Gruppe II und bei 71,4 % von Gruppe III zum Einsatz (siehe Abb. 13). Dieses statistisch signifikante Ergebnis zeigt, dass das Risiko an einer Kiefernekrose zu erkranken bei Patienten unter hochdosierter DNO-Therapie (= 120 mg = XGeva®) deutlich erhöht ist (p-Value = 0,000).

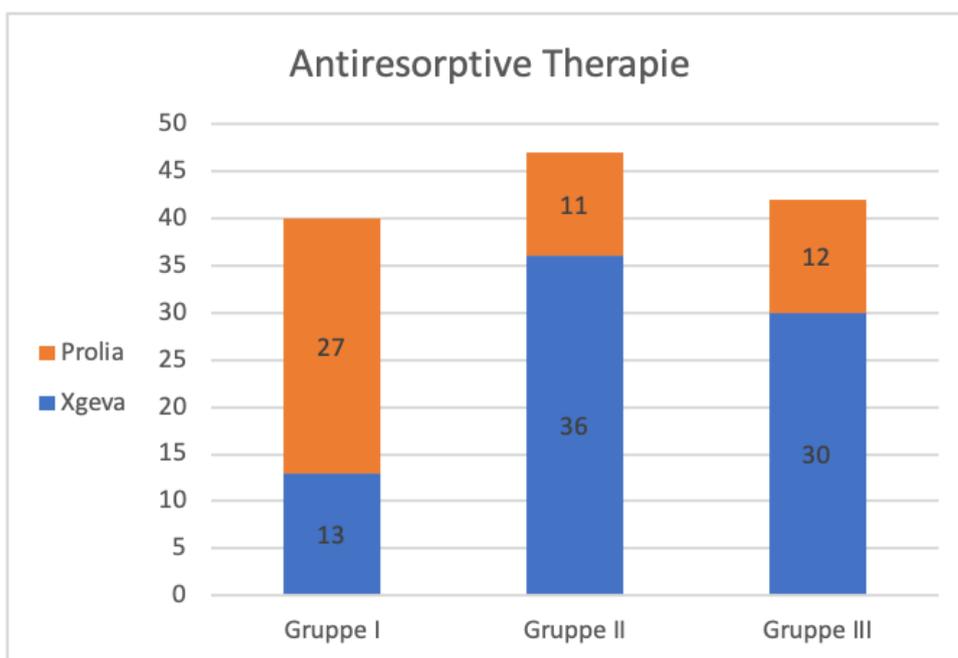


Abbildung 13 - DNO-Medikament, Prolia® (60 mg), XGeva® (120 mg), deutlich erhöhter Anteil an Patienten unter hochdosierter DNO-Therapie (XGeva®, 120 mg) in den Gruppen II und III.

In Gruppe III wurden die Patienten zuvor antiresorptiv mittels BP behandelt. Hierbei wurde beleuchtet, welche Art von BP dabei zum Einsatz kamen. Es konnte jedoch kein statistisch signifikantes Ergebnis für ein jeweiliges Präparat ermittelt werden.

In Gruppe III kam bei der vorherigen Therapie mit BP in 50 % Zoledronat, in 33,3 % Ibandronat, in 11,9 % Alendronat und in 4,8 % ein anderes BP zum Einsatz.

Eine Übersicht zu allen Ergebnissen, welche die ART im Hinblick auf Präparat, Dosierung und Dauer betreffen, gibt folgende Tabelle:

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=46)	Gruppe III (n=42)	p-Value
DNO - XGeva® (120 mg)	13 (32,5 %)	35 (76,1 %)	30 (71,4 %)	0,000
DNO - Prolia® (60 mg)	27 (67,5 %)	11 (23,9 %)	12 (28,6 %)	0,000
BP - Zolendronat	Kein BP	Kein BP	21 (50,0 %)	
BP - Alendronat			5 (11,9 %)	
BP - Ibandronat			14 (33,3 %)	
Andere BP			2 (4,8 %)	
Dauer der ART in Monaten	35,8 (18,5-47,6)	35,3 (23,4-58,1)	47 (24-66,9)	0,103

Tabelle 7 - Übersicht der Ergebnisse zur ART. Hierbei ist zu sehen, dass der Anteil an Patienten mit hochdosierter DNO-Therapie (120 mg, XGeva®) in den Gruppen mit Kiefernekrose statistisch signifikant erhöht ist.

Die Dauer der ART betrug in Gruppe I durchschnittlich 35,8 Monate (ca. 3,0 Jahre), in Gruppe II 35,3 Monate (ca. 2,9 Jahre) und in Gruppe III 47 Monate (ca. 3,9 Jahre).

3.3. Komedikation der Grunderkrankung

Neben der antiresorptiven Therapie erhielten zahlreiche Patienten weitere Therapieformen, welche ebenso als Ko-Risikofaktoren agieren könnten. Hierbei wurde zwischen Chemo-, Kortikosteroid-, Hormon- und antiangiogenetischer Therapie unterschieden.

Aufgrund ihrer tumorösen Grunderkrankung erhielten 37 Patienten (28 %) eine Chemotherapie oder eine molekular zielgerichtete Therapie, 24 Patienten (18,8 %) eine Hormontherapie, 7 Patienten (5,5 %) eine Kortikosteroidtherapie, sowie 5 Patienten (3,9 %) eine antiangiogenetische Therapie.

Eine Übersicht der hierzu ermittelten Ergebnisse gibt diese Tabelle:

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=46)	Gruppe III (n=42)	p-Value
Chemotherapie oder molekular zielgerichtete Therapie	7 (17,5 %)	18 (39,1 %)	16 (38,1 %)	0,045
Kortikosteroidtherapie	0	6 (13,0 %)	2 (4,8 %)	0,040
Hormontherapie	2 (5,0 %)	13 (28,3 %)	9 (21,4 %)	0,019
Antiangiogenetische Therapie	0	1 (2,2 %)	4 (9,5 %)	0,063

Tabelle 8 - Übersicht der Ergebnisse zur Komedikation der tumorösen Grunderkrankung. Alle Therapieformen außer die antiangiogenetische Therapie konnten als statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren eruiert werden.

In Gruppe I erhielten 7 Patienten (17,5 %), in Gruppe II 18 Patienten (39,1 %) und in Gruppe III 16 Patienten (38,1 %) eine Chemo- oder molekular zielgerichtete Therapie. Mit einem p-Value von 0,045 stellt dieser Verteilungsunterschied ein statistisch signifikantes Ergebnis dar.

Eine Therapie mit Kortikosteroiden wurde bei keiner Person in Gruppe I durchgeführt, während in Gruppe II 6 Patienten (13,0 %) und in Gruppe III 2 Patienten (4,8 %) in dieser Form therapiert wurden. Dies stellt ein statistisch signifikantes Ergebnis dar (p- Value = 0,040).

Ebenso statistisch signifikant ist der erhöhte Anteil an Personen mit Kiefernekrose, welche zuvor eine tumorspezifische Hormontherapie erhielten (p -Value = 0,019). In Gruppe I wurden 2 Patienten (5,0 %), in Gruppe II 13 Patienten (28,3 %) und in Gruppe III 9 Patienten (21,4 %) mit Hormonpräparaten therapiert.

Eine therapeutische Hemmung der Angiogenese fand bei keinem Patienten in Gruppe I, bei einem Patienten (2,2 %) in Gruppe II (2,2 %) und bei 4 Patienten (9,5 %) in Gruppe III statt. Folgende Tabelle gibt einen Überblick der grafisch dargestellten Verteilungsmuster innerhalb der Gruppen. Gut zu sehen ist hierbei der geringe Anteil an Patienten in Gruppe I, welche mit Chemo-, Kortikosteroid-, Hormon- und antiangiogenetischer Therapie behandelt wurden:

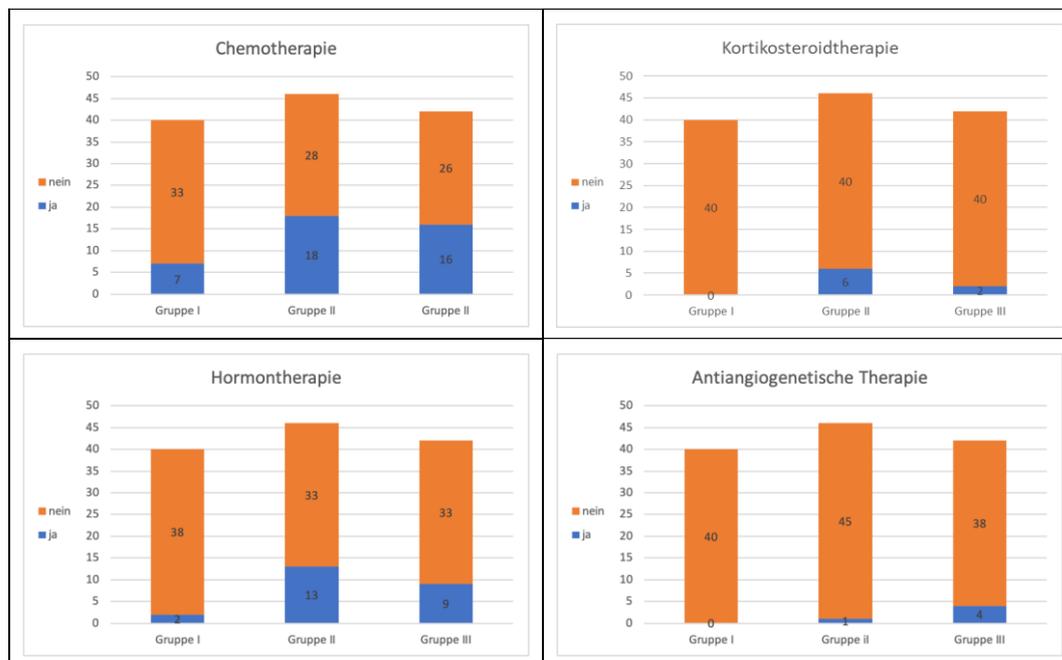


Tabelle 9 - Verteilungsmuster tumorbezogener Komedikation. Alle Therapieformen mit Ausnahme der antiangiogenetischen Therapie konnten in dieser Studie als statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren ausgemacht werden.

3.4. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose

In den Gruppen II und III befanden sich insgesamt 88 Patienten (68,8 %) mit MRONJ. Seit der Erstdiagnose von MRONJ waren durchschnittlich drei Jahre vergangen. Der Oberkiefer war dabei in 31 Fällen (32,0 %), der Unterkiefer in 66 Fällen (68,0 %) betroffen. Bei 9 Patienten (7,0 %) lag MRONJ in beiden Kiefern vor. Die operative Therapie wurde in 81 Fällen (92,0 %) durchgeführt. Ein Abbruch der ART („Drug Holiday“) zum Zeitpunkt des zahnärztlichen Eingriffs erfolgte in 13 Fällen (10,2 %). Dies wurde jedoch nicht von den behandelnden MKG-Chirurgen, sondern in allen Fällen von den AR verschreibenden Ärzten veranlasst.

Seit der ersten Diagnose von MRONJ waren in Gruppe II durchschnittlich 2,6 Jahre, in Gruppe III 3,7 Jahre, vergangen.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht der Ergebnisse zu Charakteristika der Kiefernekrosen (Zeit seit Erstdiagnose, Lokalisation und therapeutische/prophylaktische Maßnahmen).

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=46)	Gruppe III (n=42)	p-Value
Zeit seit MRONJ Erstdiagnose in Jahren	Kein MRONJ	2,6 [1,8-4,3]	3,7 [1,7-5,6]	0,099
Lokalisation von MRONJ		OK: 15 (30,6 %) UK: 34 (69,4 %)	OK: 16 (33,3 %) UK: 32 (66,7 %)	0,774
Chirurgische Therapie		42 (91,3 %)	39 (92,9 %)	0,791
Drug Holiday		8 (20,0 %)	3 (6,5 %)	2 (4,8 %)

Tabelle 10 - Übersicht der Ergebnisse zu MRONJ. Eine Unterbrechung der ART vor einem invasiven zahnärztlichen Eingriff (= Drug Holiday) konnte als ein statistisch signifikantes Mittel zur Prophylaxe einer MRONJ-Läsion eruiert werden.

Die Nekrosen in Gruppe II waren in 15 Fällen (30,6 %) im Oberkiefer (OK) und in 34 Fällen (69,4 %) im Unterkiefer (UK) lokalisiert. In Gruppe III waren es 16 Fälle (33,3 %) im OK und 32 Fälle (66,7 %) im UK.

Bei 42 Fällen (91,3 %, Gruppe II) bzw. 39 Fällen (92,9 %, Gruppe III) erfolgte eine chirurgische Therapie der MRONJ gemäß den im ersten Teil beschriebenen europäischen Leitlinien [53].

Ein Abbruch der ART in Form eines Drug Holidays erfolgte in Gruppe I bei 8 Patienten (20,0 %), in Gruppe II bei 3 Patienten (6,5 %) und in Gruppe III bei 2 Patienten (4,8 %). Dieses statistisch signifikante Ergebnis (p -Value = 0,048) ist in folgender Abbildung grafisch dargestellt:

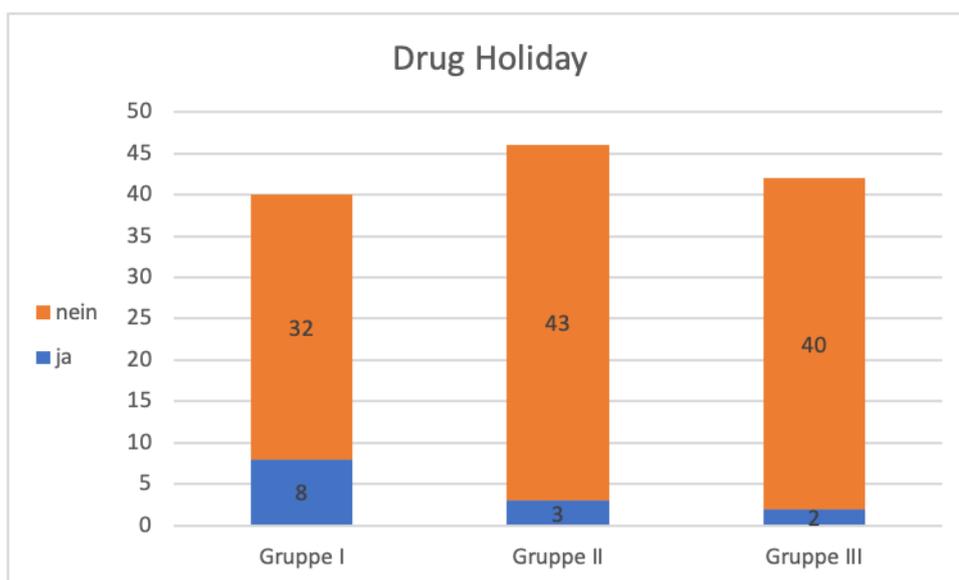


Abbildung 14 - Übersicht Drug Holiday vor zahnärztlichem Eingriff. Der Anteil an Patienten, welche vor einem invasiven zahnärztlichen Eingriff die ART unterbrachen (= Drug Holiday) war in der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht.

3.5. Begleiterkrankungen

Die häufigsten Begleiterkrankungen waren Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems (49 Patienten, 38,3 %), gefolgt von arterieller Hypertonie (43 Patienten, 33,6 %), Schilddrüsenfunktionsstörungen (29 Patienten, 22,7 %), rheumatische Erkrankungen (10 Patienten, 7,8 %) und Diabetes mellitus (8 Patienten, 6,3 %).

In Gruppe I litten 8 Patienten (20,0 %) an Bluthochdruck, in Gruppe II 21 Patienten (45,7 %) und in Gruppe III 16 Patienten (38,1 %). Der höhere Anteil an Hypertonie-Patienten in Gruppe II und III ist statistisch signifikant (p -Value = 0,041) und ist in dieser Abbildung dargestellt:

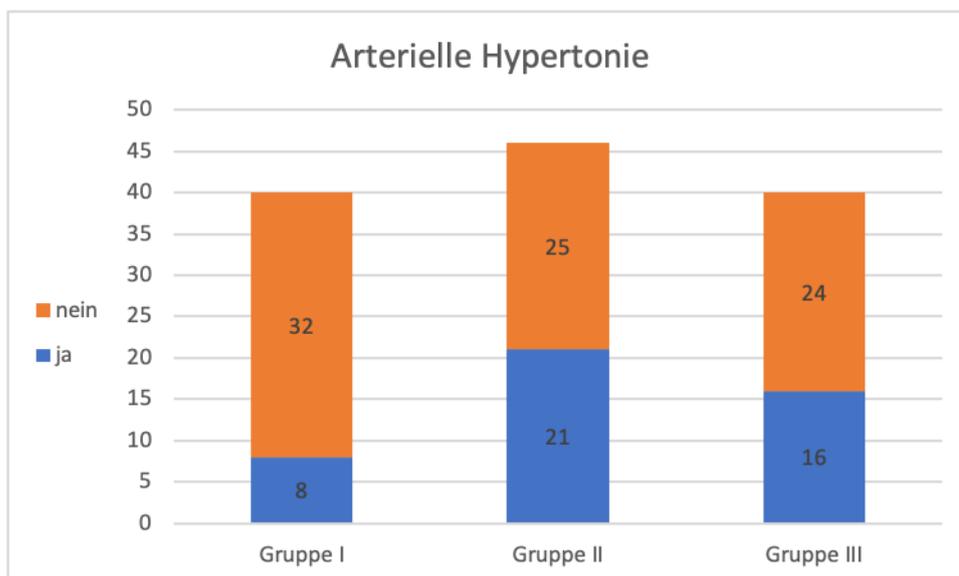


Abbildung 15 - Übersicht zur Verteilung der arteriellen Hypertonie innerhalb der Gruppen. Erkennbar ist ein deutlich höherer Anteil an Hypertonie-Patienten in den Gruppen II und III.

An Diabetes mellitus war in Gruppe I kein Patient, in Gruppe II sechs Patienten (13,0 %) und in Gruppe III 2 Patienten (4,8 %) erkrankt (siehe Abb. 16). Dies stellt ebenso ein statistisch signifikantes Ergebnis dar (p-Value = 0,040).

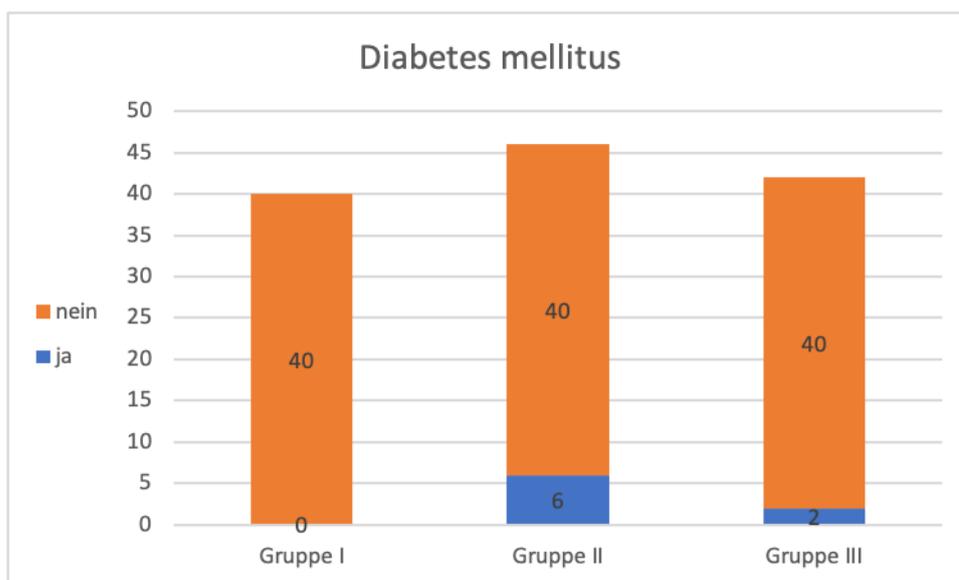


Abbildung 16 – Vorkommen von Diabetes innerhalb der Gruppen I-III. Der Anteil an Patienten mit Diabetes ist in den Gruppen II und III höher als in der Kontrollgruppe.

An einer Erkrankung des kardiopulmonalen Systems litten in Gruppe I 12 Patienten (30,0 %), in Gruppe II 20 Patienten (43,5 %) und in Gruppe III 17 Patienten (40,5 %).

Schilddrüsenfunktionsstörungen lagen in Gruppe I bei neun Patienten (22,5 %), in Gruppe II bei 15 (32,5 %) Patienten und in Gruppe III bei 5 Patienten (11,9 %) vor.

An einer rheumatischen Erkrankung litten in Gruppe I 4 Patienten (10,0 %), in Gruppe II 3 Patienten (6,5 %) und in Gruppe III 3 Patienten (7,1 %).

Infektionskrankheiten kamen im Patientenkollektiv lediglich bei einem Patienten (2,5 %) in Gruppe I vor.

Eine Übersicht der Ergebnisse zu Begleiterkrankungen als potenzielle Ko-Risikofaktoren gibt folgende Tabelle:

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=46)	Gruppe III (n=42)	p-Value
Arterielle Hypertonie	8 (20,0 %)	21 (45,7 %)	16 (38,1 %)	0,041
Diabetes mellitus	0	6 (13,0 %)	2 (4,8 %)	0,040
Erkrankungen des kardiopulmonalen Systems	12 (30,0 %)	20 (43,5 %)	17 (40,5 %)	0,412
Schilddrüsenfunktionsstörungen	9 (22,5 %)	15 (32,6 %)	5 (11,9 %)	0,087
Rheumatische Erkrankungen	4 (10,0 %)	3 (6,5 %)	3 (7,1 %)	0,831
Infektionskrankheiten	1 (2,5 %)	0	0	0,335

Tabelle 11- Übersicht der Ergebnisse zu den Begleiterkrankungen als Ko-Risikofaktor. Arteriellen Hypertonie und Diabetes mellitus konnten als statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren identifiziert werden.

3.6. Intraoraler Befund

Der intraorale Befund ergab eine Gesamtzahl von 2211 untersuchten Zähnen im gesamten Patientenkollektiv mit einem Durchschnitt von 10 Zähnen im Ober- und 11 Zähnen im Unterkiefer. 5 Patienten (3,9 %) hatten eine Wurzelretention, 88 Patienten (68,8 %) wiesen eine Parodontitis auf, 48 Patienten (37,5 %) hatten eine apikale Parodontitis, 5 Patienten (3,9 %) hatten Zahnzysten und 52 Patienten (40,6 %) verwendeten herausnehmbaren Zahnersatz. Bei 60 Patienten (46,8 %) wurden zahnärztliche Eingriffe unter laufender ART durchgeführt. Bei 34 Patienten (26,6 %) wurden insgesamt 139 Zahnimplantate zu Beginn der ART vorgefunden. Der Durchschnitt lag dabei bei 3 Implantaten pro Patient.

Die durchschnittliche Zahnanzahl in Gruppe I lag bei 24 (13,3-26,8), in Gruppe II bei 19 (7,3-24) und in Gruppe III bei 20 (12-23). Trotz der durchschnittlich höheren Anzahl an Zähnen in der Kontrollgruppe, ist dieser Unterschied in der Gesamtanzahl der Zähne statistisch nicht signifikant. Es konnte jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang in der Anzahl an Zähnen im Unterkiefer ermittelt werden (p -Value = 0,048).

Die durchschnittliche Zahnanzahl im Ober- und Unterkiefer ist folgender Abbildung zu entnehmen:

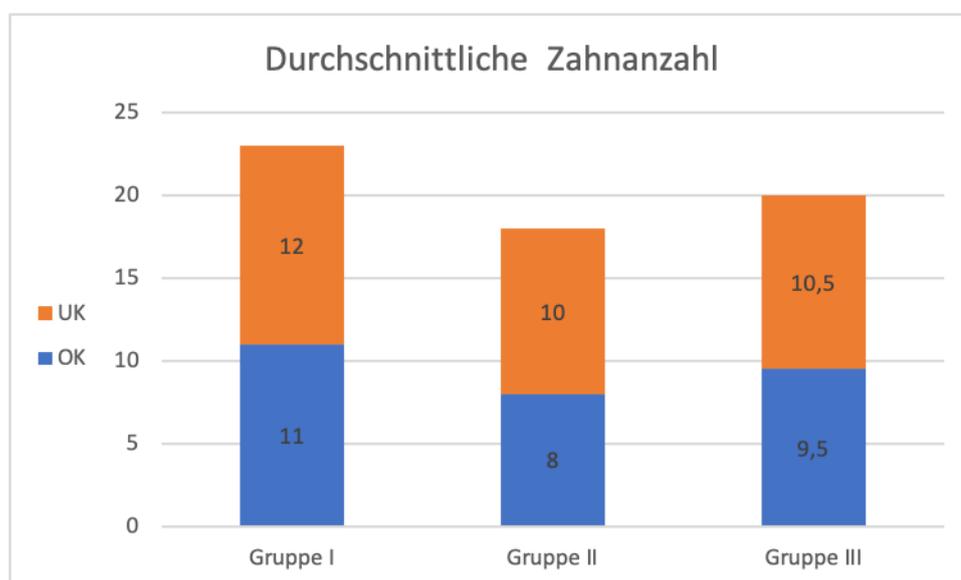


Abbildung 17 - Verteilung der Zahnanzahl je Kiefer und innerhalb der Gruppen. Statistisch signifikant ist hier die Anzahl an Zähnen im Unterkiefer.

Für das Vorhandensein von Wurzelresten und Dentalimplantaten konnte ebenso kein statistisch relevanter Zusammenhang hergestellt werden.

Ein verbliebener Wurzelrest lag bei keinem Patienten in Gruppe I vor, während dies in Gruppe II einmal (2,2 %) und in Gruppe III viermal (9,5 %) der Fall war.

Die durchschnittliche Anzahl von Zahnimplantaten betrug in Gruppe I 3 (2,0-6,3), in Gruppe II 2,5 (2-3,8) und in Gruppe III 4 (3-5).

Parodontitis konnte in Gruppe I bei 22 Patienten (55,0 %), in Gruppe II bei 35 Patienten (76,1 %) und in Gruppe III bei 31 Patienten (73,8 %) diagnostiziert werden. Der deutlich höhere Anteil an Patienten mit Parodontitis stellt mit einem p-Value von 0,046 ein statistisch signifikantes Ergebnis dar und ist in folgender Abbildung grafisch dargestellt:

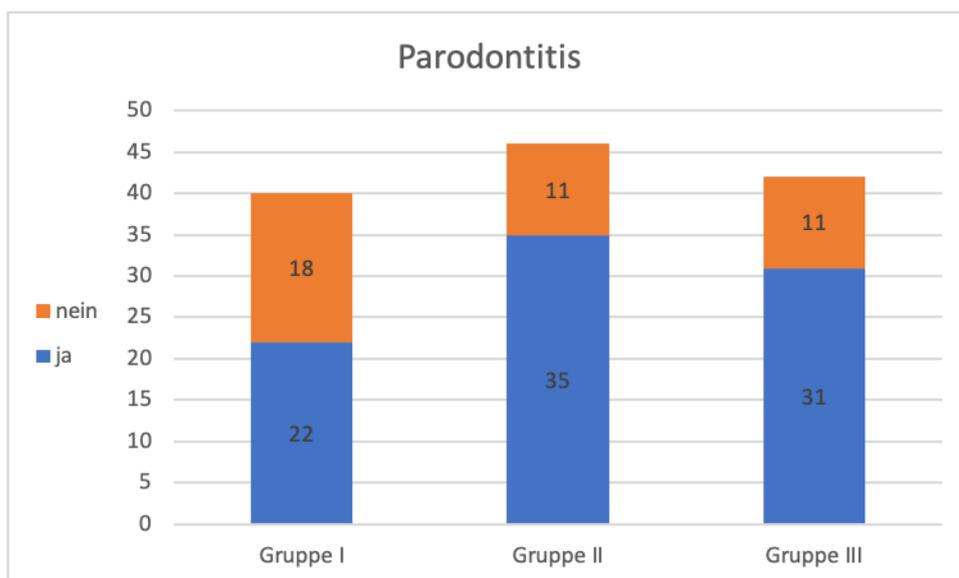


Abbildung 18 - Anteil der Patienten mit Parodontitis innerhalb der Gruppen. Höherer Anteil an Patienten mit Parodontitis in den Gruppen II und III.

Das Vorliegen einer apikalen Parodontitis konnte ebenso als statistisch signifikanter Ko-Risikofaktor eruiert werden (p -Value = 0,018). Eine apikale Parodontitis lag bei Gruppe I bei 12 Patienten (30,0 %), bei Gruppe II bei 35 (76,1 %) und in Gruppe III bei 23 Patienten (54,8 %) vor (siehe Abb. 19).

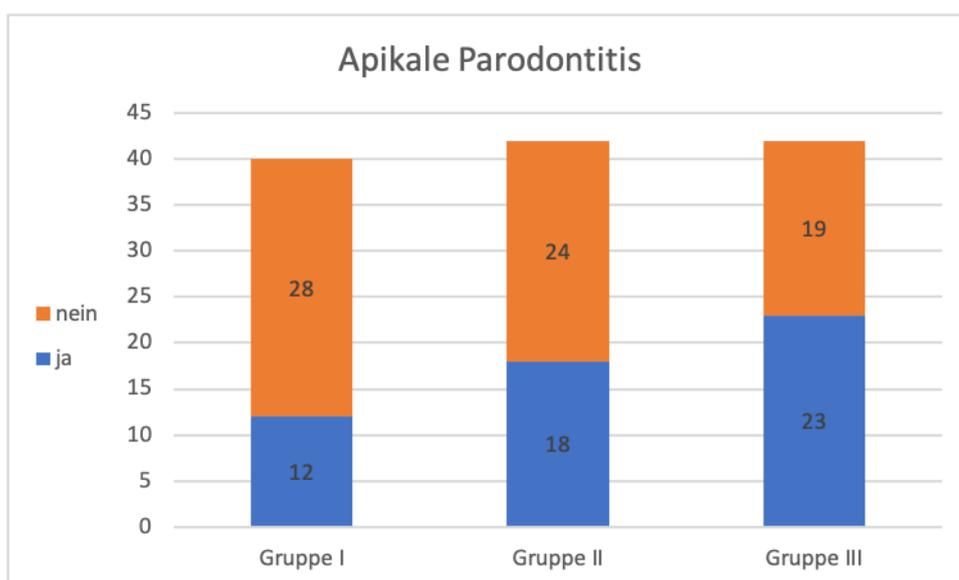


Abbildung 19 – Vorkommen apikaler Parodontiden innerhalb der Gruppen. Vermehrtes Vorkommen apikaler Parodontitis in den Gruppen II und III.

Die Untersuchung, ob das Vorliegen von Zysten im Kieferbereich oder das Erfolgen eines kürzlich durchgeführten zahnärztlichen Eingriffs relevante Ko-Risikofaktoren darstellen, lieferte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. In Gruppe I lagen Zysten bei 2 Patienten (5,0 %), in Gruppe II bei einem Patienten (2,2 %) und in Gruppe III bei zwei Patienten (4,8 %) vor. Zahnärztliche Eingriffe im Rahmen der Behandlung bei Medizin & Ästhetik erfolgten in Gruppe I bei 18 Patienten (45,0 %), in Gruppe II bei 22 Patienten (47,8 %) und in Gruppe III bei 20 Patienten (47,6 %).

Die Anzahl an Prothesenträgern war in Gruppe I mit 10 Personen (25,0 %) deutlich geringer als in den beiden anderen Gruppen (58,7 % in Gruppe II, 35,7 % in Gruppe III). Dies stellt einen statistisch signifikanten Zusammenhang dar (p -Value = 0,006).

Eine Übersicht der Ergebnisse zu den Mundgesundheitsfaktoren als Ko-Risikofaktoren gibt folgende Tabelle:

	Gruppe I (n=40)	Gruppe II (n=46)	Gruppe III (n=42)	p-Value
Zahnanzahl	24 (13,3-26,8)	19 (7,3-24)	20 (12-23)	0,078
Unterkiefer	12 (8,5-14)	10 (4,3-12)	10,5 (6-12)	0,048
Oberkiefer	11 (5-14)	8 (4-11)	9,5 (5,3-12)	0,152
Wurzelreste	0	1 (2,2 %)	4 (9,5 %)	0,063
Dentalimplantate	3 (2,0-6,3)	2,5 (2-3,8)	4 (3-5)	0,192
Parodontitis	22 (55,0 %)	35 (76,1 %)	31 (73,8 %)	0,046
Apikale Parodontitis	12 (30,0 %)	18 (39,1 %)	23 (54,8 %)	0,018
Zysten	2 (5,0 %)	1 (2,2 %)	2 (4,8 %)	0,749
Prothesengebrauch	10 (25,0 %)	27 (58,7 %)	15 (35,7 %)	0,006
Kürzlich erfolgter zahnärztlicher Eingriff	18 (45,0 %)	22 (47,8 %)	20 (47,6 %)	0,519

Tabelle 12 - Übersicht der Ergebnisse zu Mundgesundheitsfaktoren. Statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren stellen die Zahnanzahl im Unterkiefer, das Vorliegen von Parodontitis und/oder apikaler Parodontitis und Prothesengebrauch dar.

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Identifizierung von Ko-Risikofaktoren für das Auftreten von MRONJ (englische Abkürzung für Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose) unter einer antiresorptiven Therapie (ART) mit Denosumab (DNO). Die Ermittlung solcher Ko-Risikofaktoren könnte die Vorhersage für das Auftreten von MRONJ und damit die Prävention verbessern. Während Ko-Risikofaktoren für das Auftreten von MRONJ unter BP-Therapie bereits in mehreren Studien ([57, 58, 64]) untersucht wurden, ist die Datenlage zu Ko-Risikofaktoren unter DNO-Therapie spärlich [10].

DNO ist wie BP ein starker Inhibitor der Osteoklastenreifung und -aktivität. Die pharmakologischen Eigenschaften der beiden Wirkstoffe sind jedoch sehr unterschiedlich, was möglicherweise zu unterschiedlichen Ko-Risikofaktoren für das Auftreten von MRONJ führen könnte.

4.1. Patientenkollektiv und demografische Faktoren

Im Rahmen dieser Studie wurde der Krankheitsverlauf von 128 Personen aus dem Patientenstamm der Praxisklinik „Medizin und Ästhetik“ analysiert. Die 128 Personen wurden in drei Gruppen aufgeteilt, wobei Gruppe I (n=40) als Kontrollgruppe diente. Gruppe II bestand aus Patienten mit MRONJ unter DNO-Therapie (n=42) und Gruppe III aus Patienten mit MRONJ unter DNO-Therapie und vorangegangener BP-Therapie.

In der Literatur sind bisher nur drei vergleichbare Studien durchgeführt worden [10, 78, 79]. Diese Studien konzentrieren sich jedoch ausschließlich auf DNO-assoziierte MRONJ und haben eine kleinere Anzahl an Fällen mit MRONJ (n=14 bei Okuma, n=25 bei Hasegawa, n=63 bei Aljohani). Zudem wurden bei Okuma und Hasegawa lediglich Patienten mit DNO-Einnahme infolge einer tumorösen Grunderkrankung untersucht. Dies wiederum ist mit einer höheren Dosierung und engerem Applikationsintervall von DNO verbunden. Diese Studie stellt somit im Hinblick auf die Fallzahl (42 Patienten mit MRONJ unter DNO-Therapie, 46 Patienten mit MRONJ unter DNO-Therapie und vorangegangener BP-Therapie) die größte bis dato in der Literatur beschriebene Studie dieser Art dar. Zudem ermöglicht das Studiendesign einen Vergleich zwischen Patienten, welche ausschließlich DNO als ART erhielten, mit Patienten, welche vor der DNO-Therapie BP erhielten, zu ziehen.

Die Geschlechterverteilung ergab einen leichten Überschuss zugunsten des weiblichen Geschlechts in allen drei Gruppen. Dies steht im Einklang mit ähnlichen Studien in der Literatur, welche MRONJ untersuchten [66, 78]. In einigen Studien stellt das weibliche

Geschlecht einen statistisch signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer MRONJ dar [10, 80]. Hierbei sei jedoch erwähnt, dass überwiegend Frauen von Osteoporose und Brustkrebs, zwei der häufigsten Indikationen für eine ART, betroffen sind [58]. Es ist somit nachvollziehbar, dass das Gleichgewicht der Patienten mit ART zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben ist. Dass das weibliche Geschlecht einen eigenständigen Risikofaktor für die Ausbildung einer MRONJ darstellt, konnte durch diese Arbeit nicht belegt werden.

Die in dieser Studie dargestellten Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung von MRONJ in Gruppe II und III, sowie auf den Endpunkt der Datenerhebung bei Gruppe I. Das durchschnittliche Alter betrug in Gruppe I 69,8 Jahre, in Gruppe II 75,1 Jahre und in Gruppe III 70,8 Jahre. Diese Altersverteilung entspricht weitestgehend der geläufigen Altersverteilung für die Grunderkrankungen (v.a. Mamma- und Prostata-Karzinom, sowie Osteoporose), welche im Patientengut die ART erforderlich machten [81]. Ebenso ist auch Osteoporose eine Erkrankung des höheren Alters [82].

Die ermittelten Werte decken sich mit den Altersdurchschnitten anderer Publikationen zum Thema, deren Werte zwischen 64 und 74,8 Jahren variieren [10, 64, 66, 78, 79, 83]. Das Auftreten von MRONJ erfolgt somit gehäuft in der fünften bis achten Lebensdekade und wird voraussichtlich bei einer immer älter werdenden Gesellschaft in Zukunft zunehmen.

Im Hinblick auf die Dauer des Nachuntersuchungszeitraumes ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Gruppen in dieser Studie. Gruppe III wies dabei mit 16,2 Monaten die höchste durchschnittliche Dauer auf. Dies ist vermutlich auf den Medikamentenwechsel zurückzuführen. Meist lag bei diesen Patienten die Erstdiagnose der Grunderkrankung am längsten zurück, weswegen zunächst mit BP therapiert wurde, da DNO erst seit 2012 in Deutschland zugelassen ist. Im Vergleich zur Studie von Okuma et al. (durchschnittlicher Nachuntersuchungszeitraum von 4 Monaten) weist diese Studie einen deutlich längeren Nachuntersuchungszeitraum auf. Ein noch längerer Nachuntersuchungszeitraum wäre vorteilhaft, doch demgegenüber stehen die häufig schnell voranschreitenden Grunderkrankungen, welche längere Nachuntersuchungszeiträume erschweren. Zudem stellen sich die Patienten meist nur über den Zeitraum der chirurgischen Therapie und zur Fokussuche in den Abteilungen für MKG-Chirurgie vor. Für einen längeren Nachuntersuchungszeitraum wäre also das Mithinzuziehen der AR verschreibenden Osteologen/Onkologen sowie der zahnärztlichen Kollegen sinnvoll.

Bei der Untersuchung der Rauch- und Trinkgewohnheiten, gaben in dieser Studie insgesamt 18,8 % aller Patienten an, aktiv zu rauchen und 16,4 % gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Auch wenn der prozentuale Anteil an Personen mit regelmäßigem Tabak- und Alkoholkonsum in den beiden Gruppen mit Kiefernekrose höher war, konnte in dieser Studie Tabak- und Alkoholkonsum nicht als signifikanter Ko-Risikofaktor nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien in der Literatur, welche ebenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum [10] und Nikotinabusus [64, 80] mit dem Auftreten von MRONJ herstellen konnten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Tabak- und Alkoholkonsum dennoch als indirekte Risikofaktoren agieren. Der regelmäßige Konsum dieser Substanzen fördert die Entstehung von Erkrankungen der Mundhöhle, wie zum Beispiel Parodontitis, und führt zu einer Verzögerung der Wundheilung. Dies wiederum kann die Entstehung von MRONJ begünstigen [84].

4.2. Grunderkrankung und antiresorptive Therapie

4.2.1. Indikation für die antiresorptive Therapie

Eine ART wurde im vorliegenden Patientengut entweder aufgrund einer tumorösen Grunderkrankung oder aufgrund einer Osteoporose durchgeführt. Dabei fällt auf, dass MRONJ häufiger bei Patienten vorkam, bei denen eine tumoröse Grunderkrankung indikationsgebend war.

Diese Studie zeigt somit, dass das Risiko an einer Kiefernekrose zu erkranken bei Patienten mit einer tumorösen Grunderkrankung deutlich erhöht ist. Die Gründe hierfür dürften das deutlich engere Applikationsintervall und die höhere Dosierung der AR sein. In der Regel wird dabei alle drei Monate 120mg DNO (XGeva®) verabreicht, während bei Osteoporose meist 60mg DNO (Prolia®) alle sechs Monate appliziert wird.

In der osteonekrosefreien Kontrollgruppe (Gruppe I) dieser Studie war der Anteil an Patienten, welche eine ART mit Prolia® aufgrund einer Osteoporose erhielten, deutlich höher als in den anderen beiden Gruppen. Das Risiko, an einer MRONJ zu erkranken, ist somit bei Patienten unter Therapie mit Prolia® deutlich niedriger als bei einer hochdosierteren DNO-Therapie mit XGeva®. Dies liegt wohl nicht ausschließlich an der höheren DNO-Dosis, sondern auch an einem generell deutlich eingeschränkteren Allgemeinzustand bei Patienten mit einer metastasierenden Tumorerkrankung.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur. In einer Studie von Otto et al. zu Risikofaktoren für BP-assoziierte Kiefernekrosen erhielten nur 7,1 % der Patienten mit

MRONJ eine ART aufgrund von Osteoporose, während bei 92,9 % eine tumoröse Grunderkrankung indikationsgebend war [64]. Ein ähnliches Verhältnis lag bei einer Studie zu Kiefernekrosen unter ART mit DNO von Aljohani et al. vor. In deren Patientengut erhielten 14,3 % eine ART aufgrund von Osteoporose und 85,7 % aufgrund einer tumorösen Erkrankung [79].

4.2.2. Charakteristika der indikationsgebenden Tumorerkrankungen

Die häufigsten Tumorarten in der Studienpopulation waren das Prostata- und das Mamma-Karzinom. Die Häufigkeitsverteilung unterschied sich in den einzelnen Gruppen in geringem Maße. Während in der Kontrollgruppe (Gruppe I) mit 47,4 % das Prostata-Karzinom den häufigsten Tumor darstellte, lag dessen Anteil in den anderen Gruppen bei 35,1 % (Gruppe II) bzw. 30,0 % (Gruppe III). In diesen beiden Gruppen war das Mamma-Karzinom am häufigsten vertreten (40,5 % Gruppe II, 60,0 % Gruppe III). Andere Tumorentitäten lagen in Gruppe I in 15,8 %, in Gruppe II bei 19,6 % und in Gruppe III bei 10,0 % der Fälle vor. Der hohe Anteil an Mamma- und Prostatakarzinomen in der Studienpopulation ist auf die Häufigkeit dieser Tumorarten zurückzuführen: Abgesehen von nicht-melanomatösen Hauttumoren stellen das Mamma-Karzinom bei Frauen, und das Prostata-Karzinom bei Männern, die häufigsten Tumorentitäten für das jeweilige Geschlecht dar [81]. Diese beiden Tumorarten sind häufig mit Knochenmetastasen vergesellschaftet. Die Standardtherapie für die Prävention skelettbezogener Komplikationen (SRE) bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen mit Knochenbefall stellt die ART mit BP oder DNO dar [85]. Im Vergleich zu ähnlichen Studien zum Thema wird ersichtlich [10, 64], dass der Anteil an Patienten mit Prostata-Karzinom im vorliegenden Patientengut höher ist. Ein ähnlich hoher Anteil an Patienten mit Prostata-Karzinom (27 %) findet sich in der Publikation von Aljohani et al. [79]. Eine logische Erklärung hierfür könnte die allgemein häufigere Verordnung von DNO in den letzten Jahren sein, welche aus dem Arzneimittelreport 2020 hervorgeht. Dabei wurde für 2019 eine Verordnungszunahme von 3,9 % (XGeva®) bzw. 7,4 % (Prolia®) im Vergleich zum Vorjahr festgestellt [86].

Wie bereits in Kapitel 1.2 erläutert wurde, liegt der Nutzen von AR bei Tumorpatienten in einer Prävention von SRE bei Tumorerkrankungen mit Knochenbefall. Diese Patienten erhalten im Vergleich zu Osteoporose-Patienten eine höhere Dosierung von DNO bzw. BP in engeren Zeitabständen, um dem Fortschreiten der Knochenmetastasierung entgegenzuwirken. Es ist somit nachvollziehbar, dass sich aus dieser Studie das Vorliegen einer tumorösen Grunderkrankung (p-Value = 0,005; siehe 3.2.2., Tabelle 6) mit Knochenmetastasen (p-Value = 0,005, siehe 3.2.2., Tabelle 6), sowie die Anwendung von XGeva® (p-Value = 0,000), als signifikante Risikofaktoren ableiten lassen. Dass höhere Dosen von

DNO das Risiko an einer MRONJ zu erkranken erhöhen, entspricht auch den Ergebnissen anderer Publikationen zu diesem Thema [71, 79, 87].

4.2.3. Antiresorptive Therapie: Präparat, Dosierung und Dauer

In Gruppe III, deren Patienten einen Medikamentenwechsel von BP auf DNO vollzogen haben, kam am häufigsten Zoledronat, gefolgt von Ibandronat, zum Einsatz. Dies entspricht den Angaben in der Literatur, dass Kiefernekrosen vor allem unter der Therapie mit hochpotenten stickstoffhaltigen BP auftreten [88].

Es liegt nahe, dass neben Dosierung und Applikationsintervall die Dauer der ART die Entstehung einer MRONJ begünstigt. Dies konnte jedoch durch diese Studie nicht signifikant belegt werden. Die durchschnittliche Dauer der ART lag in der Kontrollgruppe sogar höher als in Gruppe II. Dies sei jedoch mit Vorsicht zu beurteilen, da der Anteil an Patienten mit Osteoporose als Grunderkrankung in dieser Gruppe deutlich erhöht ist. Da bei Osteoporose die DNO-Dosis geringer und die Applikationsintervalle länger sind, kann somit eine lange Zeitdauer vorliegen, aber die Gesamtdosis immer noch niedriger sein als bei einem Patienten, der aufgrund einer tumorösen Erkrankung in engeren Abständen die doppelte Dosis DNO verabreicht bekommt. Ob die Dauer einer ART einen entscheidenden Risikofaktor darstellt, kann in dieser Studie durch den Parameter „Zeit seit Erstdiagnose“ besser beurteilt werden. Dieser Parameter wurde nur bei Patienten mit tumoröser Grunderkrankung und somit derselben Art von DNO-Therapie (120mg alle drei Monate) aufgenommen. Hierbei trat ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (6,5 Jahre) und den beiden anderen Gruppen (8,2 bzw. 10,5 Jahre) auf. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das längere Bestehen einer Tumorerkrankung mit Knochenmetastasen das Risiko für eine MRONJ erhöht. Ein möglicher Grund dafür ist, dass bei länger andauernder antiresorptiver Therapie die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Trigger-Event (z.B. Zahnextraktion, PA-Abszess, apikale Parodontitis usw.) steigt.

In der Literatur gibt es nur wenige Daten hierzu. Owosho et al. berichteten von durchschnittlich 15 Dosen DNO bis zum Auftreten von MRONJ. Bei dreimonatlicher Injektion entspricht dies in etwa 3,75 Jahren. [87]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Fallserie mit 17 Patienten berichtet, bei denen im Schnitt 14,1 DNO-Dosen bis zur Ausbildung einer MRONJ appliziert wurden [89]. Diese Ergebnisse stützen die Vermutung, dass eine länger andauernde ART das Risiko für das Auftreten von MRONJ erhöht.

4.3. Komedikation der Grunderkrankung

Ein besonderes Augenmerk wurde in dieser Studie auf die Therapie der Grunderkrankung bei Tumorpatienten gelegt. Die komplexen Therapieschemata wurden eingeteilt in Chemotherapie und/oder molekular zielgerichteter Therapie, Kortikosteroidtherapie, Hormontherapie und Antiangiogenetische Therapie.

Es zeigte sich hierbei, dass der Anteil der Patienten, bei welchen eine Chemotherapie erfolgt ist, in beiden Gruppen mit Kiefernekrosen mit 39,1 % bzw. 38,1 % signifikant höher ist als in der Kontrollgruppe mit 17,5 %. Im Literaturvergleich fällt auf, dass ähnliche Studien einen höheren Anteil an Kiefernekrose-Patienten mit vorangegangener Chemotherapie ermittelten. Die Zahlen bewegen sich hierbei zwischen 57,1 und 72,7 % [10, 64, 78, 79]. Die Ursache für einen niedrigeren Prozentsatz in dieser Studie liegt vermutlich daran, dass man sich zum Teil auf die Aussagen der Patienten in Bezug auf deren vorangegangene Tumortherapie verlassen musste und nicht in jedem Fall Rücksprache mit den Onkologen führen konnte. Es liegt nahe, dass der tatsächliche Anteil an MRONJ-Patienten mit vorangegangener Chemotherapie höher liegt.

Eine Chemotherapie wirkt sich stark auf Gewebe mit hoher zellulärer Reproduktionsrate aus. Auch der Knochenstoffwechsel wird in negativer Weise beeinflusst, in dem die angewendeten Zytostatika zum Teil direkt toxisch auf die Zellen des knochenaufbauenden Systems wirken. Von Osteonekrosen der Kieferknochen bei zahnlosen Patienten unter Chemotherapie ohne Anwendung von AR wurde bereits 1982 berichtet [90]. Eine Chemotherapie kann Störungen der Mikrozirkulation der Kieferknochen begünstigen. Dies kann unter Umständen Thrombosen versorgender Endarterien zur Folge haben. Hinzu kommt eine Beeinträchtigung der humoralen und zellulären Immunantwort, so dass der Kieferknochen unter Chemotherapie als besonders gefährdet angesehen werden kann [91].

Eine weitere Therapieform bei Tumorpatienten stellt die Gabe von immunsuppressiven und entzündungshemmenden Kortikosteroiden dar. Dabei handelte es sich meist um entweder Prednisolon, Dexamethason oder das abgewandelte Barbiturat Thalidomid. Diese Wirkstoffe können bei hochdosierter Gabe auch ohne die Anwendung von AR zu Osteonekrosen an verschiedenen Lokalisationen im Körper führen [92]. Auch in der Literatur zu Kiefernekrosen wird die Therapie mit Kortikosteroiden als Risikofaktor diskutiert. Kortikosteroide verzögern die postoperative Wundheilung. Sie reduzieren die Angiogenese und die Aktivität verschiedener Zellen. Dazu gehören auch die für den Knochenumbau verantwortlichen Osteoblasten und Osteoklasten wodurch der Knochenumsatz insgesamt verringert wird [93-95].

In dieser Studie lag ein signifikanter Unterschied in der Kortikosteroidanwendung bei Patienten mit MRONJ im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Weitere Studien konnten die Therapie mit Kortikosteroiden ebenso als signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer MRONJ ermitteln [78, 96]. Andere Arbeitsgruppen fanden jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang [57, 58, 79]. Deswegen wären weitere Studien sinnvoll, bei denen beispielsweise Dauer und Dosis der Kortikosteroidtherapie berücksichtigt werden.

Einen weiteren Pfeiler der Therapie von Mamma- und Prostatakarzinomen stellt die endokrine Therapie dar. Brust- und Prostatakarzinome haben als gemeinsames Merkmal, dass sie zu einem bestimmten Zeitpunkt in ihrer Entwicklung hormonabhängig wachsen. Durch die Gabe von Hormonpräparaten versucht man den Tumorfortschritt zu hemmen [97]. In der vorliegenden Patientenkohorte kamen verschiedene Hormontherapeutika zum Einsatz, welche auf unterschiedliche pharmakologische Weise wirken. Dazu gehören beispielsweise die bei Mamma- und Prostata-Karzinomen verwendeten GnRH- (Gonadotropin Releasing Hormone)-Analoga, und Tamoxifen, ein selektiver Estrogenrezeptormodulator. Des Weiteren kamen Aromatasehemmer und Inhibitoren der Androgensynthese (Abirateron, Enzalutamid) zum Einsatz [98, 99].

Die Literaturrecherche ergab, dass nur wenige Studien zu MRONJ-Risikofaktoren die endokrine Therapie als zu untersuchenden Parameter miteinbezogen. Manche Studien konnten eine signifikante Korrelation zwischen einer Hormontherapie und dem Auftreten einer DNO- [10] bzw. BP-assoziierten Kiefernekrose [100] herstellen. Unsere Ergebnisse bestätigen diesen Zusammenhang. Im Hinblick auf die zahlreichen Nebenwirkungen einer Hormontherapie (z.B. Senkung der Knochendichte, Anämie, emotionale Verstimmungen, Schlafstörungen usw.) [99, 101] erscheint ein erhöhtes Risiko nachvollziehbar. Andere Studien zu MRONJ konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht nachweisen [102].

Ein wichtiger Faktor für die Entwicklung eines Tumors ist die Angiogenese. Sie ist obligatorisch für dessen Wachstum, Infiltration und Metastasierung [103]. Diesen Umstand macht man sich in der Tumorthherapie zunutze, indem man die Angiogenese mithilfe spezieller Therapeutika hemmt. Dazu gehören bestimmte Tyrosinkinaseinhibitoren (z.B. Sunitinib), spezielle monoklonale Antikörper (z.B. Bevacizumab), sowie sog. mTOR-Inhibitoren (z.B. Everolimus). In unserer Studie durchliefen insgesamt vier Patienten eine antiangiogenetische Therapie. Alle vier Patienten entwickelten eine Kiefernekrose. Eine statistische Signifikanz stellt dieser Zusammenhang jedoch nicht dar.

Dennoch finden sich in der Literatur bereits eine Vielzahl von Fallberichten, bei welchen es unter Therapie mit Bevacizumab, auch ohne zusätzliche ART, zu Kiefernekrosen kam [104-107]. Aus diesem Grund wurde im aktuellen AAOMS Position Paper auf das Potenzial zur Kiefernekrosenbildung auch ohne Anwendung von AR bei antiangiogenetischer Therapie hingewiesen [23].

Im Hinblick auf die Komedikation der Grunderkrankung lässt sich abschließend sagen, dass all diese Therapieformen das Potenzial besitzen, das Risiko für das Auftreten von MRONJ zu erhöhen. Jede dieser Therapiearten greift mehr oder weniger stark in das Immunsystem des Patienten ein und bewirkt unter Umständen eine verminderte Abwehrreaktion des Körpers.

4.4. Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose

Die Mehrheit der Patienten in dieser Studie entwickelte eine Kiefernekrose im Unterkiefer (69,4 % in Gruppe II bzw. 66,7 % in Gruppe III). Dies entspricht den Angaben in der Literatur [64]. In einer multizentrischen Studie zu MRONJ unter DNO-Therapie kamen die Untersucher auf einen Anteil von 63,5 % [79]. Gründe hierfür sind vermutlich die unterschiedliche Vaskularität und die ungleiche Verteilung von Kompakta und Spongiosa in beiden Kiefern [73]. Generell ist das Auftreten von MRONJ an Stellen mit einer dünnen oberflächlichen Mukosaschicht, wie z.B. bei Exostosen oder im Bereich der Linea mylohyoidea, häufiger [23, 108]. Ein weiterer wichtiger Punkt zur Lokalisation von MRONJ ist das gehäufte Vorkommen in Prämolaren- und Molarenregion. Dies wurde im Rahmen dieser Studie nicht explizit untersucht. Dennoch ist dies ein wichtiger Punkt, den es zu bedenken gilt. Eine mögliche Ursache stellt hierfür das häufigere Vorkommen von lokalen Entzündungen (v.a. Pulpitis und Parodontitis) und folglich auch das vermehrte Vorkommen von Extraktionen dar. Gründe für eine erhöhte Infektionsanfälligkeit von Seitenzähnen könnte deren erschwerte Hygienefähigkeit und die größere Wurzeloberfläche sein, welche wiederum einen größeren Defekt nach Extraktion im Alveolarknochen bedingt.

Im Hinblick auf die Prävention von MRONJ unter DNO-Therapie wird die Verordnung eines sog. Drug Holidays vor invasiven dentoalveolären Eingriffen in der Literatur diskutiert. Angesichts der deutlich kürzeren Halbwertszeit von DNO im Vergleich zu BP, liegt diese Frage nahe. Osteologen und Onkologen raten meist von einer Pausierung der ART ab, da in dieser Zeit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von SREs erhöht ist [109-111]. In dieser Studie war die Anzahl von Patienten, bei welchen ein Drug Holiday von deren behandelnden Osteologen/Onkologen verordnet wurde, sehr gering.

Jedoch konnte in diesen wenigen Fällen das MRONJ Risiko nach einem dentoalveolären Eingriff mithilfe eines Drug Holidays um mehr als 75 % reduziert werden. Dieses Ergebnis sollte jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Drug Holiday sehr vorsichtig beurteilt werden.

Eine Studie, die den Effekt eines Drug Holidays vor Zahnextraktion bei Göttingen Minipigs unter Zoledronat-Therapie untersuchte, konnte ebenso einen deutlichen präventiven Effekt nachweisen. Die Rate an MRONJ Läsionen konnte in dieser Studie durch die Anwendung eines Drug Holidays von 83 % auf 40 % reduziert werden [112].

Demgegenüber steht eine Meta-Analyse von mehreren Studien, welche die präventive Rolle eines Drug Holidays untersuchten, die ergab, dass die Pausierung der ART das MRONJ-Risiko nicht signifikant senkt [113]. Die meisten Studien in dieser Meta-Analyse untersuchten dabei die Rolle eines Drug Holidays unter BP-Therapie.

Drei Studien, welche den Effekt eines Drug Holidays unter DNO-Therapie analysierten, konnten keine Vorteile für die Wundheilung bereits vorhandener Läsionen feststellen [79, 87, 89]. Demgegenüber stehen Ergebnisse der Gruppe um Saad et. al., welche darauf hinweisen, dass MRONJ-Läsionen im Zusammenhang mit DNO schneller heilen als solche mit Zoledronat [114]. Darüber hinaus wurde berichtet, dass das Absetzen von Denosumab, aber nicht von Zoledronat, die MRONJ-Heilung im Mäusemodell fördert [115].

Angesichts der unstimmgigen Studienlage kann nach wie vor keine klare Empfehlung für ein Drug Holiday ausgesprochen werden. Die Ergebnisse dieser Studie deuten eher daraufhin, dass insbesondere aufgrund der pharmakologischen Unterschiede ein kurzfristiges Drug Holiday von DNO vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen durchaus einen präventiven Effekt haben könnte.

4.5. Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit MRONJ handelt es sich meist um multimorbide Tumorpatienten fortgeschrittenen Alters, weshalb die Rolle von Nebenerkrankungen als potenzielle Ko-Risikofaktoren ein Kernthema dieser Arbeit darstellte.

Die in Deutschland am häufigsten diagnostizierte Erkrankung ist die arterielle Hypertonie [116]. In unserer Studie litten insgesamt 45 Patienten an einer Hypertonie. Dieser Anteil war bei Patienten mit MRONJ signifikant erhöht. Es gibt nur wenige Daten hierzu in der Literatur. In einer Studie aus Korea zu BP-assoziierten Kiefernekrosen lag bei 52 von 86 Patienten eine arterielle Hypertonie vor [117]. Statistisch signifikant war dieses Ergebnis jedoch nicht. Auch in zwei Meta-Analysen zum Thema konnte eine Hypertonie als Ko-Risikofaktor nicht verifiziert werden [79, 118]. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass ein schlecht eingestellter Bluthochdruck zu einer Störung der Angiogenese durch Zerstörung von endothelialen Vorläuferzellen führen kann, und somit die Entstehung einer MRONJ fördern könnte [119].

In dieser Studie waren 13 % (Gruppe II) und 4,8 % (Gruppe III) an einem Diabetes mellitus erkrankt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der kein Patient daran erkrankt war, stellt dies ein signifikantes Ergebnis dieser Studie dar. Dieser Umstand deckt sich mit einer Studie von Thumbierge et. al., welche ebenso Diabetes mellitus als Ko-Risikofaktor identifizierten. Dabei handelte es sich jedoch ausschließlich um BP-assoziierte Kiefernekrosen, DNO kam im Patientengut dieser Studie nicht zum Einsatz [120]. In der Literatur wurde die Rolle von Diabetes mellitus bereits mehrmals untersucht. Es konnte meist kein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden [10, 64, 79, 80]. Diabetiker haben ein eingeschränktes Immunsystem mit Aktivitätsabnahme der neutrophilen Granulozyten, Gefäßwandschädigungen und einer Zunahme der Produktion von inflammatorischen Zytokinen [118, 121]. Ein beeinträchtigtes Gefäßsystem verringert die Durchblutung von Knochenstrukturen. Insbesondere der Unterkiefer mit einem hohen kortikalen Anteil kann dadurch negativ beeinflusst werden [64].

Diese Faktoren führen zu einer reduzierten Immunabwehr bei Entzündungszuständen. Dies könnte die Entwicklung einer MRONJ begünstigen.

Weitere gängige Nebenerkrankungen, darunter Schilddrüsenfunktionsstörungen, rheumatische Erkrankungen und Infektionskrankheiten konnten nicht als signifikante Ko-Risikofaktoren eruiert werden. Dies entspricht den Ergebnissen ähnlicher Studien, welche diese Erkrankungen ebenso nicht als Ko-Risikofaktoren werteten [79, 80, 83]. Eine Ausnahme stellt eine Studie aus Minnesota dar, welche ein erhöhtes MRONJ-Risiko bei Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion ermittelte [120]. Generell lässt sich sagen, dass

die Studienlage in diesem Feld noch gering ist und es noch mehr großangelegter prospektiver Studien bedarf.

4.6. Intraoraler Befund

Der Verdacht, dass die orale Gesundheit bei der Entwicklung von MRONJ von zentraler Bedeutung ist, liegt nahe. Bei unserer Analyse konnte für folgende Zustände ein erhöhtes Risiko festgestellt werden: Verminderte Zahnanzahl im Unterkiefer, Vorhandensein von Parodontitis, apikaler Parodontitis und Prothesengebrauch.

Eine verminderte Zahnanzahl im Unterkiefer als Ko-Risikofaktor hängt vermutlich stark mit der daraus resultierenden größeren Wahrscheinlichkeit Prothesenträger zu sein, zusammen. Je mehr Zähne ein Patient hat, desto unwahrscheinlicher ist es, dass er mit herausnehmbarem Zahnersatz versorgt ist. Lokale Ulzerationen nach Eingliederung einer neuen Prothese sind häufig [122] und die Weiterentwicklung dieser Läsionen zu einer MRONJ ist nicht ausgeschlossen [123]. Ebenso konnte Prothesengebrauch bereits in einer anderen groß angelegten Studie als Risikofaktor eruiert werden [83]. Dass lediglich die Zahnanzahl im Unterkiefer statistisch signifikant ist, liegt vermutlich in dem in Kapitel 4.4 bereits beschriebenen allgemein häufigeren Auftreten von MRONJ im Unterkiefer.

Dass prothesenbedingte Druckstellen, Parodontitis und apikale Parodontitis das MRONJ-Risiko anheben, steht im Einklang mit der Theorie der Entzündung als Schlüsselfaktor in der Pathogenese von MRONJ. Diese Zustände stellen einen kontinuierlichen Reiz für die Schleimhautintegrität dar. Die dadurch entstehenden Mikroläsionen ermöglichen es den Bakterien, den Knochen zu infiltrieren und eine Infektion auszulösen [124]. Aufgrund der reduzierten Osteoklastenaktivität unter ART ist die Abwehrfähigkeit des Knochens deutlich reduziert. Diese Beobachtungen stützen, wie bereits andere Studien, die Hypothese, dass lokale Entzündungen in der Pathogenese von MRONJ von entscheidender Bedeutung sind [66, 80].

Dem Vorliegen von Wurzelresten, Kieferzysten, Dentalimplantaten und vorhergehende zahnärztliche Eingriffe konnte kein erhöhtes Risiko beigemessen werden. Während in der Literatur ebenso wenig Informationen zu Zysten und Wurzelresten als Ko-Risikofaktoren vorhanden sind, verwundern die beiden anderen Punkte:

Es besteht Konsens, dass invasive zahnärztliche Eingriffe, meist in der Form von Extraktionen, einen Triggerfaktor für die Entstehung von MRONJ darstellen [79, 83, 114].

Eine mögliche Ursache, weshalb in dieser Studie ein durchgeführter invasiver zahnärztlicher Eingriff nicht als Risikofaktor identifiziert werden konnte, liegt im Studiendesign. Die meisten Patienten aus der Kontrollgruppe stellten sich zur Fokussuche oder zur Extraktion vor, während die meisten Patienten aus Gruppe II und III bereits mit Nekrose nach bereits länger zurückliegender Zahnentfernung überwiesen wurden. In diesen Fällen stellte die chirurgische Behandlung der Nekrose den invasiven zahnärztlichen Eingriff dar. In 45 % der Fälle musste in Gruppe I im Rahmen der Fokussuche ein Zahn entfernt werden. Es traten in diesen Fällen bei mindestens einjähriger Nachbeobachtungszeit keine Nekrosen auf, die Zahnentfernung als invasiver zahnärztlicher Eingriff wurde jedoch als solcher gewertet. Dass es im Rahmen der Zahnentfernungen in Gruppe I zu keinen Nekrosen kam, unterstreicht wiederum, dass die Erfahrung des Behandlers einen massiven Einfluss auf die Prävention von MRONJ hat. Je mehr Wissen der Behandler im Umgang mit Patienten unter ART hat, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient nach einer Zahnentfernung eine MRONJ entwickelt.

Betrachtet man Zahnimplantate als möglichen Risikofaktor für das Auftreten von MRONJ bei Patienten, die zuvor mit BP behandelt wurden, so fällt auf, dass die Ergebnisse, die diese Studie erbracht hat, eher konträr sind. In einer Übersichtsarbeit von 2019, in der mehrere Studien zum Einfluss von Zahnimplantaten auf das Auftreten von MRONJ unter BP-Therapie ausgewertet wurden, wurden Dentalimplantate als Risikofaktor identifiziert [113]. Die Arbeitsgruppe um Jacobsen et al. [125] kam zu derselben Schlussfolgerung, während eine koreanische Studie von 2021 diese Ergebnisse nicht bestätigen konnte [126].

Die Auswirkungen von Zahnimplantaten bei Patienten, die mit DNO behandelt wurden, sind unseres Wissens nach kaum untersucht worden [79] und waren daher ein zentraler Bestandteil dieser Studie. Bei Anwendung der logistischen Regression zeigte sich, dass das Vorhandensein von Zahnimplantaten vor der ART das Risiko des Auftretens einer MRONJ bei Patienten, die mit DNO behandelt wurden, nicht erhöhte, sondern verringerte. Diese Tatsache könnte mit einer möglicherweise besseren Mundhygiene bei Patienten mit Zahnimplantaten im Vergleich zu Patienten ohne Zahnimplantaten zusammenhängen. Patienten mit Zahnimplantaten vor ART wiesen in weniger Fällen eine Parodontitis auf. Was auch immer der Grund sein mag, wir können aus dieser Studie ableiten, dass das Vorhandensein von Zahnimplantaten vor ART den Ausbruch von MRONJ nicht negativ beeinflusst. Periimplantitis jedoch scheint als Risikofaktor für MRONJ ebenso bedeutsam zu sein wie Parodontitis und sollte vor einer ART unbedingt behandelt werden. Wie bereits für BP beschrieben wurde, scheint eine schlechte

Mundhygiene auch unter DNO-Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung von MRONJ zu haben [5, 64].

5. Limitationen

Trotz der vergleichsweise großen Anzahl an Patienten, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, ist die Aussagekraft dieser Arbeit durch ihr retrospektives Studiendesign in einigen Punkten limitiert.

Die Heterogenität der Studienpopulation ist neben der, im Vergleich zur Anwendungshäufigkeit von AR, immer noch kleinen Studienpopulation, einer der Hauptlimitationsfaktoren.

Unsere Ergebnisse basieren, aufgrund der Seltenheit von MRONJ nach DNO-Therapie, auf der Analyse einer kleinen Stichprobengröße. Um eine noch bessere Aussagekraft zu erreichen, müsste die Anzahl der Patienten, insbesondere der Kontrollgruppe, deutlich erhöht werden. Während bereits groß angelegte Studien zu Risikofaktoren unter BP-Therapie durchgeführt wurden, ist die Studienlage zu MRONJ unter DNO-Therapie noch schmal. Wünschenswert wäre eine groß angelegte, multizentrisch durchgeführte prospektive Studie, welche eine homogene Gruppe von Patienten nach initialer Gabe von DNO über mehrere Jahre hinweg beobachtet. Eine solche Studie bedarf einer engen Zusammenarbeit der verschreibenden Onkologen bzw. Osteologen mit den behandelnden Zahnärzten und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen. Dies ist womöglich nur in einem Zentrum der Maximalversorgung, wie etwa einem Universitätsklinikum, möglich.

Durch die heterogene Studienpopulation kamen in unserer Patientenkohorte verschiedene Formen der ART zum Einsatz. In Gruppe I war die häufigste Grunderkrankung, welche eine niedrigdosierte ART notwendig machte, die Osteoporose. In den beiden anderen Gruppen erfolgte meist eine hochdosierte ART im Rahmen einer Tumorthherapie. Auch wenn dieser Umstand unterstreicht, dass das Risiko bei niedrigdosierter Therapie mit DNO sehr gering ist, schränkt es die Aussagekraft der anderen Ergebnisse ein. Zudem kamen in Gruppe III vor der Therapie mit DNO verschiedene BP zum Einsatz, was die ART noch heterogener erscheinen lässt. Eine Aufteilung der Patientenkohorte in Osteoporose- und Tumorpatienten läge nahe. Dies hätte jedoch die Anzahl der Studienpopulation massiv reduziert.

Ein weiterer limitierender Faktor war die Art der Informationsgewinnung. Nicht in allen Fällen konnte Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen/Osteologen, Hausärzten und Zahnärzten (z.B. durch Ruhestand, Praxisschließung) geführt werden, wodurch manche dieser Angaben unvollständig sein könnten. Man musste sich in Einzelfällen auf die Angaben der Patienten zu deren Krankengeschichte verlassen, welche insbesondere bei der hochkomplexen Therapie tumoröser Grunderkrankungen lückenhaft sein

könnten. Ebenso ist es unsicher, dass die Patienten auf die Frage nach Suchterkrankungen (Alkohol/Rauchen) immer ehrlich antworteten.

Für folgende Untersuchungen wäre es vermutlich sinnvoll, dass in Zusammenarbeit mit der Onkologie eine in Bezug auf deren Tumorthherapie homogene Studienpopulation zusammengestellt wird. Dadurch ließen sich insbesondere unsere Ergebnisse zu den intraoralen Risikofaktoren und dem Risiko von Nebenerkrankungen gut kontrollieren.

6. Zusammenfassung

Eine der schwerwiegendsten Nebenwirkungen der ART stellt die medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ) dar, welche mit freiliegendem Kieferknochen als Leitsymptom einhergeht. Infolge der vielfältigen und häufig stark ausgeprägten klinischen Symptomatik (Schmerzen, Halitosis, Fistelung, Frakturen usw.) kommt es im Laufe dieser Erkrankung zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität für betroffene Patienten [23]. Im Rahmen der Prophylaxe und Prävention ist die Kenntnis von Ko-Risikofaktoren, die das Auftreten einer MRONJ unter DNO-Therapie begünstigen, von entscheidender Bedeutung. Die Identifizierung dieser Ko-Risikofaktoren war das Ziel dieser Arbeit.

Hierzu wurde der Krankheitsverlauf von 128 Patienten unter ART mit DNO, welche zwischen April 2012 und Dezember 2020 in der Praxisklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie „Medizin und Ästhetik“ behandelt wurden und den Inklusionskriterien entsprachen, analysiert. Die Studienpopulation wurde unterteilt in eine nekrosefreie Kontrollgruppe I (n=40), einer Gruppe II mit MRONJ unter alleiniger DNO-Therapie (n = 46) und einer Gruppe III mit MRONJ, laufender DNO-Therapie und vergangener BP-Therapie (n = 42).

Anschließend wurde untersucht, ob folgende Faktoren das Risiko für das Auftreten von MRONJ erhöhen: Alter, Geschlecht, Dauer der Nachsorge, Tabak-, Alkoholkonsum, Grunderkrankung (Tumor/Osteoporose), Vorliegen von Knochenmetastasen, Zeit seit Tumor-Erstdiagnose, Art und Dauer der ART, Komedikation der Grunderkrankung (Chemotherapie oder molekular zielgerichtete Therapie, Kortikosteroidtherapie, Hormontherapie und antiangiogenetische Therapie), Zeit seit Erstdiagnose von MRONJ, Lokalisation, Erfolgen einer chirurgischen Therapie, Rezidivierung, Nebenerkrankungen (Hypertonie, Herz-Lungen-Erkrankungen, Schilddrüsenstörungen, rheumatische Erkrankungen und Infektionskrankheiten), Intraoraler Befund (Anzahl der Zähne, Wurzelreste, Vorhandensein von Zahnimplantaten vor ART, Parodontitis, apikale Parodontitis, Zysten, Prothesengebrauch und Vorliegen eines invasiven zahnärztlichen Eingriffs während der ART).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten statistisch signifikante Korrelationen des Auftretens von MRONJ bei Patienten unter DNO-Therapie, wenn höhere DNO-Dosen verabreicht wurden, eine Chemotherapie, eine Hormontherapie und/oder eine Kortikosteroidtherapie durchgeführt wurde, bei Brustkrebs als Grunderkrankung, bei Bluthochdruck, bei Diabetes mellitus, bei Vorliegen einer Parodontitis, bei Vorhandensein einer apikalen Parodontitis, sowie bei Tragen von herausnehmbarem Zahnersatz. Ebenso besteht ein geringfügiger Zusammenhang mit einer verlängerten Einnahme von DNO.

Diese Erkenntnisse korrelieren gut mit den Ko-Risikofaktoren, welche mit dem Auftreten von MRONJ unter BP-Therapie assoziiert sind. Das Auftreten von MRONJ ist ein multifaktorielles Geschehen, das trotz der unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Mechanismen des Medikaments sowohl bei Patienten auftritt, die BP erhalten, als auch bei Patienten, die mit DNO behandelt werden. Dies unterstreicht die Bedeutung entzündlicher Prozesse als wichtigstes auslösendes Ereignis bei der Entwicklung von MRONJ. Die Schlussfolgerung, dass eine prophylaktische Behandlung im Rahmen der Fokussuche vor DNO-Anwendung sowie regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen und sorgfältig durchgeführte zahnärztliche Eingriffe grundlegende Pfeiler für die Prävention von MRONJ sind, liegt nahe. Eine gute Mundhygiene des Patienten und die entsprechende Kenntnis von Risikofaktoren durch die Behandler könnte die Häufigkeit des Auftretens dieser schwerwiegenden Komplikation unter ART in Zukunft reduzieren.

7. Abkürzungsverzeichnis

AAOMS.....	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AR.....	Antiresorptiva
ART.....	Antiresorptive Therapie
BP.....	Bisphosphonate
DNO.....	Denosumab
MCSF.....	Macrophage Colony Stimulating Factor
MRONJ.....	Medication-related Osteonecrosis of the Jaw
OK.....	Oberkiefer
RANK.....	Receptor Activator of NF- κ B
RANK-L.....	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
SRE.....	Skeletal Related Event
TNF.....	Tumor-Nekrose-Faktor
UK.....	Unterkiefer

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Osteoblasten- und Osteoklasten Einflussfaktoren nach [19] (Knochenabbau-verstärkend: MCSF = macrophage colony stimulating factor; IL = Interleukin; TNF = Tumor-Nekrose-Faktor – Knochenaufbau-verstärkend: OPG = Osteoprotegerin; BMP = bone morphogenetic protein; PGE2 = Prostaglandin E2; Wnt = Signalprotein, das als lokaler Mediator eine wichtige Funktion bei der Entwicklung verschiedener tierischer Zellen einnimmt; TGF = transforming growth factor)	8
Abbildung 2 - Chemische Struktur von Pyrophosphat und Bisphosphonat [12]	10
Abbildung 3 - Übersicht der BP-Arten mit Handelsnamen [12]	10
Abbildung 4 - Angriffspunkte verschiedener BP [12]	12
Abbildung 5 - Pharmakologie Denosumab [42, 43]	13
Abbildung 6 - Klinische Präsentation von MRONJ, Bild intern v. Medizin & Ästhetik - 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, welche nach Zahnextraktion auftrat.....	15
Abbildung 7 - OPG mit apikaler Parodontitis am Zahn 45, Bild intern v. Medizin & Ästhetik	27
Abbildung 8 - OPG mit radikulärer Zyste im Bereich der linken Kieferhöhle, Bild intern v. Medizin & Ästhetik	27
Abbildung 9 - OPG eines Patienten mit Parodontitis und MRONJ regio 34-37, Bild intern v. Medizin & Ästhetik	28
Abbildung 10 - Übersicht Patientenkollektiv	32
Abbildung 11 - Verteilung der indikationsgebenden Grunderkrankung Gruppen I-III. Der Anteil an Patienten mit tumoröser Grunderkrankung in Gruppen II und III ist höher als in der Kontrollgruppe.....	34
Abbildung 12 - Verteilung von Knochenmetastasen in Gruppen I-III. Der höhere Anteil an Patienten mit Knochenmetastasen in Gruppen II und III ist statistisch signifikant.	36
Abbildung 13 - DNO-Medikament, Prolia® (60 mg), XGeva® (120 mg), deutlich erhöhter Anteil an Patienten unter hochdosierter DNO-Therapie (XGeva®, 120 mg) in den Gruppen II und III.	37
Abbildung 14 - Übersicht Drug Holiday vor zahnärztlichem Eingriff. Der Anteil an Patienten, welche vor einem invasiven zahnärztlichen Eingriff die ART unterbrachen (= Drug Holiday) war in der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht.	42
Abbildung 15 - Übersicht zur Verteilung der arteriellen Hypertonie innerhalb der Gruppen. Erkennbar ist ein deutlich höherer Anteil an Hypertonie-Patienten in den Gruppen II und III.	43
Abbildung 16 – Vorkommen von Diabetes innerhalb der Gruppen I-III. Der Anteil an Patienten mit Diabetes ist in den Gruppen II und III höher als in der Kontrollgruppe.	44
Abbildung 17 - Verteilung der Zahnanzahl je Kiefer und innerhalb der Gruppen. Statistisch signifikant ist hier die Anzahl an Zähnen im Unterkiefer.	46
Abbildung 18 - Anteil der Patienten mit Parodontitis innerhalb der Gruppen. Höherer Anteil an Patienten mit Parodontitis in den Gruppen II und III.	47
Abbildung 19 – Vorkommen apikaler Parodontiden innerhalb der Gruppen. Vermehrtes Vorkommen apikaler Parodontitis in den Gruppen II und III.....	48

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Stadieneinteilung von MRONJ nach [63].....	16
Tabelle 2 - Übersicht der häufigsten Befunde bei MRONJ nach [64].....	17
Tabelle 3 - Risikoprofile nach [53].....	20
Tabelle 4 - Maßnahmen zur Sanierung von Schlupfwinkelinfektionen bzw. zur Vermeidung zukünftiger Keimeintrittspforten nach [53]	30
Tabelle 5 - Übersicht der demografischen Faktoren	33
Tabelle 6 - Übersicht der Ergebnisse zu Grunderkrankung und ART. Eine tumoröse Grunderkrankung, das Vorhandensein von Knochenmetastasen und ein längerer Zeitraum seit Erstdiagnose stellen statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren für das Auftreten von MRONJ dar.	35
Tabelle 7 - Übersicht der Ergebnisse zur ART. Hierbei ist zu sehen, dass der Anteil an Patienten mit hochdosierter DNO-Therapie (120 mg, XGeva®) in den Gruppen mit Kiefernekrose statistisch signifikant erhöht ist.	38
Tabelle 8 - Übersicht der Ergebnisse zur Komedikation der tumorösen Grunderkrankung. Alle Therapieformen außer die antiangiogenetische Therapie konnten als statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren eruiert werden.....	39
Tabelle 9 - Verteilungsmuster tumorbezogener Komedikation. Alle Therapieformen mit Ausnahme der antiangiogenetischen Therapie konnten in dieser Studie als statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren ausgemacht werden.	40
Tabelle 10 - Übersicht der Ergebnisse zu MRONJ. Eine Unterbrechung der ART vor einem invasiven zahnärztlichen Eingriff (= Drug Holiday) konnte als ein statistisch signifikantes Mittel zur Prophylaxe einer MRONJ-Läsion eruiert werden.	41
Tabelle 11- Übersicht der Ergebnisse zu den Begleiterkrankungen als Ko-Risikofaktor. Arteriellen Hypertonie und Diabetes mellitus konnten als statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren identifiziert werden.	45
Tabelle 12 - Übersicht der Ergebnisse zu Mundgesundheitsfaktoren. Statistisch signifikante Ko-Risikofaktoren stellen die Zahnanzahl im Unterkiefer, das Vorliegen von Parodontitis und/oder apikaler Parodontitis und Prothesengebrauch dar.....	49

10. Literaturverzeichnis

Ko-Risikofaktoren für das Auftreten der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose bei der antiresorptiven Therapie mit Denosumab

1. Marx, R.E., *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2003. **61**(9): p. 1115-1117.
2. Migliorati, C.A., *Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2003. **21**(22): p. 4253-4254.
3. Aghaloo, T.L., A.L. Felsenfeld, and S. Tetradis, *Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(5): p. 959-963.
4. Ristow, O., et al., *Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2015. **43**(2): p. 290-293.
5. Schiodt, M., et al., *Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges*. Oral Diseases, 2019. **25**(7): p. 1815-1821.
6. Otto, S., et al., *Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2010. **68**(11): p. 2837-2845.
7. Yee, A.J. and N.S. Raje, *Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients*. Clinical interventions in aging, 2012. **7**: p. 331.
8. Lesclous, P., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation?* Bone, 2009. **45**(5): p. 843-852.
9. Otto, S., et al., *Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases*. Cancer treatment reviews, 2018. **69**: p. 177-187.
10. Okuma, S., et al., *A retrospective observational study of risk factors for denosumab-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases from solid cancers*. Cancers, 2020. **12**(5): p. 1209.
11. Bartl, R., *Klinische Osteologie*, in *Klinische Osteologie*, R. Bartl, Editor. 2014, Thieme. p. 25-27.
12. Bartl, R., et al., *Bisphosphonates*, in *Bisphosphonates in Medical Practice*, R. Bartl, Editor. 2007, Springer-Verlag GmbH: Berlin Heidelberg. p. 33-70.
13. Hadjidakis, D.J. and I.I. Androulakis, *Bone Remodeling*. 2006, Malden, USA: Blackwell Publishing Inc.
14. Boyle, W.J., W.S. Simonet, and D.L. Lacey, *Osteoclast differentiation and activation*. 2003: Nature Publishing Group.
15. Siegenthaler, W. and L.M. Bachmann, *Klinische Pathophysiologie*. 2001, Stuttgart [u.a.]: Thieme. XXVIII, 1188 S.
16. Teitelbaum, S.L., *Bone Resorption by Osteoclasts*. Science, 2000. **289**(5484): p. 1504-1508.
17. Schett, G., et al., *High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study*. Archives of internal medicine, 2006. **166**(22): p. 2495-2501.
18. Goldring, S., *Inflammatory mediators as essential elements in bone remodeling*. Calcified tissue international, 2003. **73**(2): p. 97-100.
19. Neumann, E. and G. Schett, *Bone metabolism: molecular mechanisms*. 2007, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.

20. Coleman, R.E. and E.V. McCloskey, *Bisphosphonates in oncology*. Bone, 2011. **49**(1): p. 71-76.
21. Thomasius, F., et al., *DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern*. Osteologie, 2018. **27**(03): p. 154-160.
22. Bartl, R. and C. Bartl, *Osteoporose und Osteolysen bei hämatologischen Neoplasien*, in *Das Osteoporose Manual*. 2021, Springer. p. 465-473.
23. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2014. **72**(10): p. 1938-1956.
24. Ruggiero, S.L. and B. Mehrotra, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management*. Annual review of medicine, 2009. **60**: p. 85-96.
25. Clézardin, P., *Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities*. BoneKEY reports, 2013. **2**.
26. Bassett, C.A.L., A. Donath, and F. Macagno, *DIPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF MYOSITIS OSSIFICANS*. 1969: Elsevier Ltd.
27. Lipton, A., K. Fizazi, and A.T. Stopeck, *Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials*. European journal of cancer, 2012. **48**(16): p. 3082-3092.
28. Pageau, S.C., *Denosumab*. Monoclonal Antibodies, 2009. **1**(3): p. 210-215.
29. Giancola, F., et al., *Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate: a unique case report?* Annali di stomatologia, 2013. **4**(Suppl 2): p. 20.
30. Mena, A.C., E.G. Pulido, and C. Guillen-Ponce, *Understanding the molecular-based mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitor: sunitinib*. Anti-cancer drugs, 2010. **21**: p. S3-S11.
31. Troeltzsch, M., et al., *Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw*. J Can Dent Assoc, 2012. **78**(c85): p. 1-7.
32. EMA. *Approval of the marketing authorisation for Evenity (romosozumab)*
2019 12.03.2023]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-approval-marketing-authorisation-evenity-romosozumab_en.pdf.
33. Lawson, M., et al., *Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 2010. **92**(1): p. 149-155.
34. Sato, M., et al., *Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure*. The Journal of clinical investigation, 1991. **88**(6): p. 2095-2105.
35. Diel, I.J., *Nebenwirkungen der antiresorptiven Therapie*, in *Knochenmetastasen*. 2014, Springer. p. 127-135.
36. Graefe, K.H., W. Lutz, and H. Bönisch, *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2016: Georg Thieme Verlag.
37. EMA. *XGeva: EPAR - Medicine overview*. 2011 21.07.2022 12.03.2023]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>.
38. EMA. *Prolia: EPAR - Summary for the public*. 2010 06.10.2022 12.03.2023]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia>.
39. Henry, D.H., et al., *Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*. J Clin Oncol, 2011. **29**(9): p. 1125-1132.

-
40. Narayanan, P., *Denosumab: A comprehensive review*. South Asian journal of cancer, 2013. **2**(4): p. 272.
41. Sutton, E.E. and D.M. Riche, *Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis*. Annals of Pharmacotherapy, 2012. **46**(7-8): p. 1000-1009.
42. Amgen. *Denosumab*. Available from: <https://science.amgen.ch/osteoporosis/denosumab>.
43. Baron, R., S. Ferrari, and R.G.G. Russell, *Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects*. Bone, 2011. **48**(4): p. 677-692.
44. Lacy, M.Q., et al. *Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier.
45. Then, C., et al., *Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation*. Oncology Research and Treatment, 2012. **35**(11): p. 658-664.
46. Gnant, M., *Adjuvant bisphosphonates: a new standard of care?* Current opinion in oncology, 2012. **24**(6): p. 635-642.
47. Huang, W.-W., et al., *Zoledronic acid as an adjuvant therapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40783.
48. Hatoum, H.T., et al., *Zoledronic acid therapy impacts risk and frequency of skeletal complications and follow-up duration in prostate cancer patients with bone metastasis*. Current medical research and opinion, 2011. **27**(1): p. 55-62.
49. Hatoum, H.T., et al., *Treatment persistence with monthly zoledronic acid is associated with lower risk and frequency of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastasis*. Clinical breast cancer, 2011. **11**(3): p. 177-183.
50. Aapro, M. and F. Saad, *Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid*. Therapeutic advances in urology, 2012. **4**(2): p. 85-101.
51. Stopeck, A.T., et al., *Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(35): p. 5132-5139.
52. Yates, J., *A meta-analysis characterizing the dose–response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women*. Osteoporosis International, 2013. **24**(1): p. 253-262.
53. Schiegnitz, E., et al., *S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)*. 2018, AWMF-Register.
54. Qi, W.-X., et al., *Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials*. International journal of clinical oncology, 2014. **19**(2): p. 403-410.
55. Wang, J., N. Goodger, and M. Pogrel, *Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2003. **61**(9): p. 1104-1107.
56. Mavrokokki, T., et al., *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(3): p. 415-423.
57. Bamias, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8580-7.
58. Hoff, A.O., et al., *Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates*. Journal of Bone and Mineral Research, 2008. **23**(6): p. 826-836.
59. Wang, E.P., et al., *Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(7): p. 1328-1331.
60. Abu-Id, M.H., et al., *“Bis-phossy jaws”—high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2008. **36**(2): p. 95-103.

61. Otto, S., et al., *Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence—a multi-centre study*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2011. **39**(4): p. 272-277.
62. Assaf, A.T., et al., *Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies*. Anticancer research, 2013. **33**(9): p. 3917-3924.
63. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2022 Update*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2022.
64. Otto, S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2012. **40**(4): p. 303-309.
65. Saldanha, S., et al., *Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis*. Gerodontology, 2012. **29**(3): p. 177-187.
66. Tsao, C., et al., *Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2013. **71**(8): p. 1360-1366.
67. Miksad, R.A., et al., *Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw*. The oncologist, 2011. **16**(1): p. 121.
68. Hutchinson, M., F. O'Ryan, and V. Chavez, *Radiographic Findings in Bisphosphonate-Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure*. 2010: Elsevier Inc.
69. Stockmann, P., et al., *Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study*. Clinical oral investigations, 2010. **14**(3): p. 311-317.
70. Assaf, A.T., et al., *Intraindividual comparison of preoperative ^{99m}Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate-or denosumab-related osteonecrosis of the jaw*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2015. **43**(8): p. 1461-1469.
71. Khan, A.A., et al., *Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus*. Journal of Bone and Mineral Research, 2015. **30**(1): p. 3-23.
72. Palla, B., et al., *Systematic review of oral ulceration with bone sequestration*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2016. **44**(3): p. 257-264.
73. Otto, S., *Medication-related osteonecrosis of the jaws*. 2016: Springer.
74. Pautke, C., et al., *Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2011. **69**(1): p. 84-91.
75. Hellwig, E., J. Klimek, and T. Attin, *Einführung in die Zahnerhaltung*. 2009: Deutscher Ärzteverlag.
76. Sanz, M., et al., *Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline*. Journal of clinical periodontology, 2020. **47**: p. 4-60.
77. Pautke, C., et al., *The Type of Antiresorptive Treatment Influences the Time to Onset and the Surgical Outcome of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2021. **79**(3): p. 611-621.
78. Hasegawa, T., et al., *Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study*. Osteoporosis International, 2021: p. 1-11.
79. Aljohani, S., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2018. **46**(9): p. 1515-1525.
80. Hasegawa, T., et al., *A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral*

bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? Osteoporosis International, 2017. **28**(8): p. 2465-2473.

81. *Tumorregister München*. 2020.

82. Jakob, F., L. Seefried, and M. Schwab, *Alter und Osteoporose*. Der Internist, 2014. **55**(7): p. 755-761.

83. McGowan, K., T. McGowan, and S. Ivanovski, *Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review*. Oral Diseases, 2018. **24**(4): p. 527-536.

84. Jepsen, S., et al., *Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*. Journal of clinical periodontology, 2018. **45**: p. S219-S229.

85. Jakob, F. and R. Ebert, *Antiresorptiva in der Behandlung von Knochenmetastasen*, in *Knochenmetastasen*. 2014, Springer. p. 71-84.

86. Kasperk, H.C. and R. Ziegler, *Osteoporosemittel*, in *Arzneiverordnungs-Report 2020*, U. Schwabe and W.-D. Ludwig, Editors. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 759-769.

87. Owosho, A.A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab for metastatic tumors to the bone: A series of thirteen patients*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2016. **44**(3): p. 265-270.

88. Ruggiero, S.L., et al., *Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. **62**(5): p. 527-534.

89. Hoefert, S., et al., *Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ)*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2017. **45**(4): p. 570-578.

90. Schwartz, H.C., *Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy*. Head & neck surgery, 1982. **4**(3): p. 251-253.

91. Lenz, J.-H., et al., *Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates?* Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2005. **33**(6): p. 395-403.

92. Zalavras, C., et al., *Role of Apoptosis in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis*. 2003. **13**(2-4): p. 16.

93. Weinstein, R.S., *Glucocorticoid-induced osteonecrosis*. Endocrine, 2012. **41**(2): p. 183-190.

94. Weinstein, R.S., *Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2012. **41**(3): p. 595-611.

95. Takano-Murakami, R., et al., *Glucocorticoid inhibits bone regeneration after osteonecrosis of the femoral head in aged female rats*. The Tohoku journal of experimental medicine, 2009. **217**(1): p. 51-58.

96. Jadu, F., et al., *A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients*. Annals of Oncology, 2007. **18**(12): p. 2015-2019.

97. Risbridger, G.P., et al., *Breast and prostate cancer: more similar than different*. Nature Reviews Cancer, 2010. **10**(3): p. 205-212.

98. Strasser-Weippl, K., *Mammakarzinom*. Wiener klinische Wochenschrift Education, 2017. **12**(1): p. 1-16.

99. Rohayem, J. and S. Kliesch, *Antiandrogene Therapie des Prostatakarzinoms*. Der Urologe, 2012. **51**(4): p. 557-566.

100. Vaszilko, M., et al., *Potential significance of antiestrogen therapy in the development of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2014. **42**(8): p. 1932-1936.

101. Aiello Bowles, E.J., et al., *Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer*. Journal of oncology practice, 2012. **8**(6): p. e149-e157.
102. Van den Wyngaert, T., et al., *Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome*. Annals of Oncology, 2009. **20**(2): p. 331-336.
103. Kerbel, R. and J. Folkman, *Clinical translation of angiogenesis inhibitors*. Nature Reviews Cancer, 2002. **2**(10): p. 727-739.
104. Guarneri, V., et al., *Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer*. Breast cancer research and treatment, 2010. **122**(1): p. 181-188.
105. Dişel, U., et al., *A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit*. Oral oncology, 2011. **48**(2): p. e2-3.
106. Santos-Silva, A.R., et al., *Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2013. **115**(6): p. e32-e36.
107. Hopp, R.N., et al., *Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2012. **70**(3): p. 632-635.
108. Pozzi, S., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients*. Leukemia & lymphoma, 2007. **48**(1): p. 56-64.
109. McClung, M., et al., *Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday*. The American journal of medicine, 2013. **126**(1): p. 13-20.
110. McClung, M., *Bisphosphonate therapy: how long is long enough?* 2015, Springer. p. 1455-1457.
111. Tsourdi, E., et al., *Denosumab effects on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass with or without previous treatment*. Bone, 2019. **120**: p. 44-49.
112. Otto, S., et al., *A Drug Holiday Reduces the Frequency and Severity of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Minipig Model*. Journal of Bone and Mineral Research, 2020. **35**(11): p. 2179-2192.
113. Mendes, V., et al., *Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2019. **48**(3): p. 373-381.
114. Saad, F., et al., *Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases*. Annals of oncology, 2012. **23**(5): p. 1341-1347.
115. de Molon, R.S., et al., *OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice*. Journal of Bone and Mineral Research, 2015. **30**(9): p. 1627-1640.
116. Herold, G. Innere Medizin 2020. 2020: De Gruyter.
117. Son, H.-J., J.-W. Kim, and S.-J. Kim, *Pharmacoepidemiology and clinical characteristics of medication-related osteonecrosis of the jaw*. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery, 2019. **41**(1): p. 1-7.
118. de Oliveira, C.-C., F.-B. Luiz-André-Cavalcante Brizeno, and M.-R.-L.M. de Sousa, *Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab)-Review*. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2016. **21**(4): p. e431.
119. Paek, S.J., et al., *Diseases having an influence on inhibition of angiogenesis as risk factors of osteonecrosis of the jaw*. Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2016. **42**(5): p. 271-277.

120. Thumbigere-Math, V., et al., *A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates*. American journal of clinical oncology, 2012. **35**(4): p. 386-392.
121. Alves, C., et al., *Pathogenic aspects of the periodontal disease associated to diabetes mellitus*. Arq Bras Endocrinol Metab, 2007. **51**(7): p. 1050-1057.
122. Kivovics, P., et al., *Frequency and location of traumatic ulcerations following placement of complete dentures*. International Journal of Prosthodontics, 2007. **20**(4).
123. Hasegawa, Y., et al., *Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2012. **114**(3): p. 318-324.
124. Otto, S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle?* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(5): p. 1158-1161.
125. Jacobsen, C., et al., *Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations*. Clinical oral investigations, 2013. **17**(1): p. 167-175.
126. Ryu, J.I., H.Y. Kim, and Y.D. Kwon, *Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study*. Clinical Oral Implants Research, 2021. **32**(4): p. 437-447.

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den Menschen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre: Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christoph Pautke**, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten es zu bearbeiten.

Ein ebenso großer Dank gilt **Frau Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bettina Hohlweg-Majert** und **Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Florian Probst**, welche als weitere Mitglieder der Betreuungskommission diese Arbeit unterstützt und vorangetrieben haben.

Darüber hinaus möchte ich mich bei dem Betreuer dieser Arbeit, **Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Wick**, bedanken, welcher mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und ohne dessen Unterstützung diese Arbeit so nicht zustande gekommen wäre.

12. Lebenslauf

Philipp Bankosegger

Geburtsdatum: 14.12.1994



Arbeit

04/2021 – jetzt:

angestellter Zahnarzt bei Dres. med. dent. Theilmann, Zahnärzte Anger

Studium

04/2015- 02/2021:

Studium der Zahnmedizin an der LMU München, Gesamtnote: sehr gut

Schule

Abschluss 06/2013:

Rottmayr Gymnasium Laufen, Allgemeine Hochschulreife; Note: 1,3

13. Eidesstattliche Versicherung

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

„Ko-Risikofaktoren für das Auftreten einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose unter antiresorptiver Therapie mit Denosumab“

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

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

Surheim, den 12.03.2023

Philipp Bankosegger