Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

# Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen bei chirurgischen Therapiemaßnahmen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lukas Schuffelen

aus

Kempen

Göttingen 2022

| | |
|---|---|
| Dekan: | Prof. Dr. med. W. Brück |

## Betreuungsausschuss

| | |
|---|---|
| Betreuer*in: | PD Dr. Dr. P. Kauffmann |
| Ko-Betreuer*in: | Prof. Dr. M. Rödiger |

## Prüfungskommission

| | |
|---|---|
| Referent*in: | PD Dr. Dr. P. Kauffmann |
| Ko-Referent*in: | Prof. Dr. M. Rödiger |
| Drittreferent*in: | Prof. Dr. T. Meyer |

Datum der mündlichen Prüfung: 04.05.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen bei chirurgischen Therapiemaßnahmen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

**Abbildungsverzeichnis ..... III**

**Tabellenverzeichnis ..... IV**

**Abkürzungsverzeichnis ..... V**

**1 Einleitung ..... 1**

1.1 Antiresorptiva ..... 1
1.1.1 Indikationsgebiete ..... 1
1.1.2 Bisphosphonate ..... 4
1.1.3 Denosumab ..... 6
1.2 Medikamentenassoziierte Kiefernekrosen (MRONJ) ..... 7
1.2.1 Charakteristika ..... 7
1.2.2 Risikoprofile und Prävalenz ..... 8
1.2.3 Risikofaktoren ..... 10
1.2.4 Pathogenese ..... 12
1.2.5 Chirurgisches Therapieverfahren ..... 15
1.3 Lebensqualität ..... 16
1.3.1 Definition der Lebensqualität ..... 16
1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ..... 18
1.3.3 Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität ..... 19
1.3.4 Lebensqualität und Antiresorptiva ..... 20
1.4 Fragestellungen ..... 21

**2 Material und Methoden ..... 22**

2.1 Auswahl der Probanden ..... 22
2.2 Datenerhebung ..... 22
2.3 Durchführung der Befragungen ..... 23
2.4 Fragebögen ..... 24
2.4.1 SF-12 ..... 24
2.4.2 OHIP-14 ..... 26
2.5 Statistische Auswertung ..... 26

**3 Ergebnisse ..... 28**

3.1 Patientenkollektiv ..... 28
3.2 Antiresorptiva-bedingte Hauptdiagnosen ..... 29
3.3 Verwendete Antiresorptiva ..... 30
3.4 Risikoprofile ..... 31
3.5 Dauer der Antiresorptiva-Therapie bis zum Zeitpunkt der Operation ..... 34
3.6 Anzahl & Lokalisation der medikamentenassoziierten Kiefernekrosen ..... 36
3.7 Stadien der Kiefernekrosen zu Beginn und im Therapieverlauf ..... 38
3.8 Ergebnisse des SF-12 ..... 41
3.8.1 Prüfung signifikanter Ergebnisse des SF-12 ..... 41
3.8.2 Signifikante Veränderungen des SF-12 im Gesamtkollektiv ..... 41

3.8.3 Signifikante Veränderungen des SF-12 nach dem Geschlecht ..... 42
3.8.4 Signifikante Veränderungen des SF-12 nach der Hauptdiagnose ..... 44
3.9 Ergebnisse des OHIP-14 ..... 46
3.9.1 Prüfung signifikanter Ergebnisse des OHIP-14 ..... 46
3.9.2 Signifikante Veränderungen des OHIP-14 im Gesamtkollektiv ..... 46
3.9.3 Signifikante Veränderungen des OHIP-14 nach dem Geschlecht ..... 47
3.9.4 Signifikante Veränderungen des OHIP-14 nach der Hauptdiagnose ..... 48
**4 Diskussion ..... 49**
4.1 Patientencharakteristika ..... 49
4.1.1 Geschlecht und Alter ..... 49
4.1.2 Haupterkrankung und verwendete Antiresorptiva ..... 50
4.1.3 Induktionszeiten und Lokalisation ..... 51
4.2 Design der Studie ..... 52
4.3 Lebensqualität bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand ..... 54
4.4 Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität ..... 59
4.5 Vergleich der Ergebnisse beider Fragebögen ..... 69
**5 Zusammenfassung ..... 72**
**6 Anhang ..... 74**
**7 Literaturverzeichnis ..... 76**

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Allgemeine-, gesundheitsbezogene- und mundgesundheitsbezogene Lebensqualität .18
Abbildung 2: Verteilung der Applikationsformen.....31
Abbildung 3: Verteilung der Risikoprofile in Bezug zur Applikationsform .....32
Abbildung 4: Verteilung der Risikoprofile in Bezug zum Antiresorptivum .....33
Abbildung 5: Verteilung der Risikoprofile in Bezug zur Hauptdiagnose.....34
Abbildung 6: Verteilung der Induktionszeiten .....36
Abbildung 7: Anzahl der Nekrosen pro Sextanten.....37
Abbildung 8: Verteilung der Läsionsanzahl .....37
Abbildung 9: Anzahl der Patienten mit Nekrosen im Oberkiefer, Unterkiefer oder beiden Kiefern .....38
Abbildung 10: Verteilung der Stadien .....40
Abbildung 11: Verteilung von *downstaging* und Therapieerfolg.....40
Abbildung 12: Kategorie des SF-12 mit deutlichster Veränderung im Gesamtkollektiv (SCHM).....42
Abbildung 13: Kategorie des SF-12 mit deutlichstem Unterschied zugunsten der Männer (VITA).43
Abbildung 14: Kategorie des SF-12 mit deutlichstem Unterschied zugunsten der Frauen (EMRO)44
Abbildung 15: Kategorie des SF-12 mit deutlichster Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Hauptdiagnosen (AGES) .....45
Abbildung 16: Veränderung der Gesamtwerte des OHIP-14 im Gesamtkollektiv.....47
Abbildung 17: Veränderung der Gesamtwerte des OHIP-14 bezüglich des Geschlechts .....47
Abbildung 18: Veränderung der Gesamtwerte des OHIP-14 bezüglich der Hauptdiagnosen.....48

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antiresorptiva im Überblick ..... 3
Tabelle 2: Stadien der MRONJ ..... 8
Tabelle 3: Therapie der jeweiligen MRONJ-Stadien ..... 15
Tabelle 4: Kategorien des SF-12 ..... 25
Tabelle 5: Geschlechter- & Altersverteilung und Nikotinabusus (n = 27) ..... 28
Tabelle 6: Verteilung der Haupterkrankungen und Metastasen ..... 29
Tabelle 7: Verteilung der Antiresorptiva und Applikationsform ..... 30
Tabelle 8: Dauer der AR-Therapie bis zum OP-Zeitpunkt ..... 35
Tabelle 9: Verteilung der Stadien über den Therapieverlauf ..... 39
Tabelle 10: Vergleich der OHIP-14-Mittelwerte mit Moll et al. (2021) ..... 68

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AAOMS | American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons |
| AGES | allgemeiner Gesundheitszustand |
| AR | Antiresorptiva |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| EMRO | emotionale Rollenfunktion |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionaire 30 |
| EORTC QLQ-H&N35 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionaire Head and Neck Cancer Module 35 |
| FPPS | Farnesylpyrophosphat-Synthetase |
| i. v. | intravenös |
| IgG | Immunglobulin G |
| IPP | Isopentenylpyrophosphat |
| KÖFU | körperliche Funktionsfähigkeit |
| KÖRO | körperliche Rollenfunktion |
| MCS | *mental component score* |
| MRONJ | medikamentenassoziierte Kiefernekrose, *medication-related osteonecrosis of the jaw* |
| OHIP | *oral health impact profile* |
| OHIP-14 | *oral health impact profile 14* |
| p. o. | *per os* |
| PCS | *physical component score* |
| PSYC | psychisches Wohlbefinden |
| RANK | *receptor activator of nuclear factor κB* |
| RANKL | *receptor activator of nuclear factor κB ligand* |
| s. c. | subcutan |
| SCHM | körperliche Schmerzen |
| SF-12 | *short form 12* |
| SF-36 | *short form 36* |
| SOFU | soziale Funktionsfähigkeit |
| SRE | *skeletal-related events* |
| VEGF | *vascular endothelial growth factor* |
| VITA | Vitalität |
| WHO | World Health Organization |

# 1 Einleitung

## 1.1 Antiresorptiva

### 1.1.1 Indikationsgebiete

Die Wirkstoffgruppe der Antiresorptiva (AR) hat ein breites Einsatzgebiet. Dabei wird zwischen den Bisphosphonaten, bei denen wiederum Nicht-Amino- von Amino-Präparaten differenziert werden, und dem humanen monoklonalen Antikörper Denosumab unterschieden. Beide Arten der antiresorptiven Medikation haben jedoch sehr ähnliche Einsatzspektren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Hauptindikationsgebiete metabolische Knochenerkrankungen mit einer gesteigerten Osteoklastenaktivität und Tumorerkrankungen mit ossärer Metastasierung umfassen (Tabelle 1).

So werden Bisphosphonate bei Frauen mit primärer/postmenopausaler Osteoporose und bei der sekundären Osteoporose als Folge einer anderen Grunderkrankung oder einer langjährigen Glucocorticoid-Therapie, daher auch als „Glucocorticoid-induzierte Osteoporose“ bezeichnet, eingesetzt. Bei diesen Erkrankungsgruppen werden die Bisphosphonate zur Vermeidung bzw. Risikominimierung von *skeletal-related events* (SRE) verabreicht. Außerdem werden sie beim Morbus Paget – auch als Osteodystrophia deformans bezeichnet, einer herdförmig auftretenden Knochenerkrankung, die den Knochen durch eine phasenweise abwechselnde überschießende Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten in seiner Stabilität beeinträchtigt – zur Verhinderung von gehäuften Frakturen eingesetzt.

Ein weiteres großes Indikationsgebiet, neben den genannten Knochenerkrankungen, ist die Behandlung solider Tumoren, die primär in das menschliche Knochengerüst metastasieren. Diese Gruppe umfasst das Mamma-, Prostata-, Nierenzell- und Bronchialkarzinom sowie die Lymphome. Unter die Lymphome, genauer unter die niedrig malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, fällt das multiple Myelom, auch Plasmozytom genannt. Bei einem Plasmozytom kommen Bisphosphonate ebenso zum Einsatz wie bei einer tumorinduzierten/malignen Hyperkalzämie.

Bei Betrachtung einzelner Bisphosphonat-Präparate gibt es Unterschiede in der Breite des Einsatzspektrums. So werden Alendronsäure und Ibandronsäure primär lediglich für die Behandlung einer primären/postmenopausalen Osteoporose eingesetzt. Risedronsäure hingegen wird neben der Behandlung der Osteoporose zusätzlich für die Therapie des Morbus Paget verwendet. Zweiteres kann auch mittels Etidronsäure therapiert werden (Scriba 2000).

Das Präparat Pamidronsäure hat einen größeren Indikationsbereich als die zuvor genannten Präparate. Es wird zur Therapie von Patienten mit ossären Metastasen als Folge eines Mammakarzinoms, einer tumorinduzierten Hyperkalzämie und einem multiplen Myelom

eingesetzt (Scriba 2000). Das Präparat mit einem ebenfalls breiten Indikationsspektrum ist die Zoledronsäure. Sie kommt bei jeglicher Art eines Tumors mit der Folge ossärer Metastasen, einem multiplen Myelom und einer tumorinduzierten Hyperkalzämie zum Einsatz (Masche 2006). Zusätzlich wird sie auch für die Bereiche der zuvor genannten Präparate eingesetzt und als *off-label-use* bei primärer- und sekundärer Osteoporose und einem Morbus Paget verwendet (Kavanagh et al. 2006).

Der humane monoklonale Immunglobulin-G(IgG)-2-Antikörper Denosumab wird alternativ zu den Bisphosphonaten eingesetzt. Es kann zwischen zwei Präparaten unterschieden werden, dem Prolia® und dem Xgeva®, welche beide von dem Hersteller Amgen vertrieben werden. Beide Präparate werden als subkutane Injektion verabreicht, unterscheiden sich dabei jedoch in ihrer Dosierung.

Das halbjährlich verabreichte Prolia® (60 mg) kommt bei der Behandlung von Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause mit einem erhöhten Frakturrisiko zum Einsatz. Gleichermaßen werden Männer mit einem erhöhten Frakturrisiko aufgrund einer Osteoporose mit diesem Präparat behandelt. Männliche Patienten, die einen verringerten Testosteronspiegel als Folge eines Prostatakarzinoms aufweisen, erhalten ebenso das Präparat wie Patienten mit einem erhöhten Frakturrisiko aufgrund einer langjährigen Glucocorticoid-Therapie (Prolia Gebrauchsinformation 2021).

Das monatlich verabreichte Xgeva® ist mit 120 mg stärker dosiert und kommt bei Tumorerkrankungen zum Einsatz. Es wird bei fortgeschrittenen Tumoren mit ossären Metastasen angewandt, um SRE, beispielsweise Frakturen oder einen wachsenden Druck auf das Rückenmark, zu verhindern. Außerdem wird das Präparat bei nicht operativ behandelbaren Riesenzelltumoren des Knochens verabreicht (XGEVA Gebrauchsinformation 2019).

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten wird Denosumab, unabhängig vom verwendeten Präparat, nicht bei einem multiplen Myelom eingesetzt (Ruggiero et al. 2014).

Tabelle 1: Antiresorptiva im Überblick

| Präparat | Handelsname | Relative Potenz | Dosierung | Applikation | Indikation |
|---|---|---|---|---|---|
| **Etidronat** | Didronel® | 1 | 200 – 400 mg/d | p. o. | Osteoporose, Morbus Paget |
| **Clodronat** | Bonefos® | 10 | 1.600 mg/d<br>1.500 mg alle 3 – 4 Wochen | p. o.<br>i. v. | Ossäre Metastasen solider Tumoren, tumorinduzierte Hyperkalzämie |
| | Ostac® | | 1.040 mg/d | p. o. | |
| **Pamidronat** | Aredia® | 100 | 50 – 90 mg alle 3 – 4 Wochen | i. v. | Ossäre Metastasen solider Tumoren, tumorinduzierte Hyperkalzämie, multiples Myelom, Morbus Paget |
| **Alendronat** | Fosamax® | 1.000 | 10 mg/d<br>70 mg wöchentlich | p. o. | Osteoporose |
| **Risedronat** | Actonel® | 5.000 | 5 mg/d<br>35 mg wöchentlich | p. o. | Osteoporose, Morbus Paget |
| **Ibandronat** | Bondronat® | 10.000 | 6 mg monatlich | i. v. | Ossäre Metastasen solider Tumoren, tumorinduzierte Hyperkalzämie |
| | Bonviva® | | 150 mg alle 3 Wochen<br>3 mg alle 3 Monate | p. o.<br>i. v. | Osteoporose |
| **Zoledronat** | Zometa® | 20.000 | 4 mg monatlich | i. v. | Ossäre Metastasen solider Tumoren, tumorinduzierte Hyperkalzämie, multiples Myelom |
| | Aclasta® | | 5 mg jährlich | i. v. | Osteoporose, Morbus Paget |
| **Denosumab** | Prolia® | | 60 mg alle 6 Monate | s. c. | Osteoporose, Hormonablation bei Prostata-CA |
| | Xgeva® | | 120 mg monatlich | s. c. | Ossäre Metastasen solider Tumoren, Riesenzelltumor |

(nach Bartl et al. 2006). Verwendete Abkürzungen: p. o. = *per os*, i. v. = intravenös, s. c. = subcutan.

### 1.1.2 Bisphosphonate

Bisphosphonate sind die stabilen Analoga des natürlich vorkommenden Pyrophosphats. Die chemische Struktur des Pyrophosphats unterscheidet sich dabei entscheidend von der Grundstruktur der Bisphosphonate. Während das Pyrophosphat ein zentrales Sauerstoffatom hat, welches die beiden Phosphatgruppen miteinander verbindet (P-O-P), ist dieses bei den Bisphosphonaten durch ein Kohlenstoffatom ersetzt (P-C-P). Diese P-C-P-Bindung ist gegenüber einer Hydrolyse resistent und macht die Bisphosphonate somit metabolisch stabil (Rogers et al. 2000).

An diesem Kohlenstoffatom können wiederum weitere Seitengruppen binden, die für die Bindung an den Knochen, die Osteoklastenaktivität und somit für die Wirkung des jeweiligen Bisphosphonats verantwortlich sind (Fleisch 2000). Zusätzlich zu den Seitengruppen können zweiwertige Metall-Ionen, beispielsweise Calcium ($Ca^{2+}$), an das zentrale Kohlenstoffatom binden (Rogers 2003). Diese Bindung sorgt dafür, dass die Bisphosphonate eine kurze Plasmahalbwertszeit haben und sich bereits nach kurzer Zeit an die Knochenoberflächen mit vermehrter Umbauaktivität anlagern (Chen et al. 2002; Lin 1996).

Das zentrale Kohlenstoffatom der Bisphosphonate bindet zwei verschiedene Seitenketten, die sogenannten $R_1$- und $R_2$-Ketten. Die $R_1$-Kette ist meistens eine Hydroxylgruppe. Diese sorgt – neben der Affinität, ein Calcium-Ion zu binden – für eine noch größere Affinität des Bisphosphonats an das Hydroxylapatit des Knochens (Rogers et al. 2000). An die $R_2$-Kette können verschiedene Substanzen binden, die über das Wirkspektrum und die antiresorptive Potenz des jeweiligen Bisphosphonats entscheiden.

Die erste Generation der Bisphosphonate umfasst das Etidronat und das Clodronat. Bei diesen handelt es sich um sogenannte Nicht-Amino-Bisphosphonate, die stickstofffreie $R_2$-Seitenketten besitzen. Das Etidronat hat dabei eine aliphatische $R_2$-Seitenkette, während das Clodronat lediglich mit Halogenen substituiert ist.

Bisphosphonate der zweiten Generation werden Amino-Bisphosphonate genannt, da sie Aminogruppen ($NH_2$) als $R_2$-Seitenkette besitzen. Durch die Aminogruppen zeigen die Bisphosphonate der zweiten Generation eine deutlich höhere antiresorptive Potenz gegenüber der ersten Generation (Russell et al. 1999).

Die dritte Generation umfasst ebenfalls Amino-Bisphosphonate. Sie sind zusätzlich am Stickstoff substituiert und enthalten meist Heterozyklen mit einem oder mehreren Stickstoffatomen. Bisphosphonate dieser Generation gelten aktuell als die potentesten ihrer Art.

Die Potenz der Amino-Bisphosphonate, also der zweiten und dritten Generation, liegt bis zu 20.000-fach über der Potenz der Nicht-Amino-Bisphosphonate. Diese deutlich gesteigerte antiresorptive Potenz beruht auf den längeren R2-Seitenketten der Amino-Bisphosphonate (Bartl 2004).

Wie auch die ubiquitär vorkommenden Pyrophosphate nehmen Bisphosphonate Einfluss auf den Calciumstoffwechsel, aufgrund ihrer P-C-P-Bindung allerdings ohne hydrolysiert zu werden. Durch ihre hohe Affinität zum Hydroxylapatit des Knochens lagern sich die Bisphosphonate in den osteoklastären Resorptionslakunen des Knochens an. Dort werden sie im Laufe der dort stattfindenden Osteolyse von Osteoklasten aufgenommen und entfalten ihre Wirkung. Die Wirkungsweise innerhalb der Zellen unterscheidet sich dabei zwischen Nicht-Amino-Bisphosphonaten und Amino-Bisphosphonaten.

Bisphosphonate der ersten Generation bilden nach der Aufnahme in die Osteoklasten zytotoxisches Adenosintriphosphat (ATP), was zur Hemmung der intrazellulären Protonenpumpen führt. Diese Hemmung bewirkt die Funktionseinschränkung und Apoptose der Osteoklasten (Graefe et al. 2016). Die Folge ist eine verringerte Anzahl der Osteoklasten und so eine Abnahme der Knochenresorption (Badros et al. 2006; Licata 2005).

Im Vergleich dazu haben Bisphosphonate der zweiten und dritten Generation einen komplexeren Wirkmechanismus. Sie greifen in den Mevalonsäure-Stoffwechsel ein, indem sie das Schlüsselenzym Farnesylpyrophosphat-Synthetase (FPPS) hemmen (Bergstrom et al. 2000; van Beek et al. 1999). Dadurch werden die für die Osteoklasten wichtigen Farnesylphosphate und Geranylphosphate nicht mehr gebildet. Diese Stoffe werden zur Prenylierung kleiner G-Proteine benötigt, die einen Teil der Befestigung an anderen zellulären Membranen einnehmen (Lüllmann et al. 2003). Die Folgen sind ein Funktionsverlust und die spätere Apoptose durch die mangelnde Ausbildung des Zytoskeletts der Osteoklasten, welche nun keinen basalen Faltensaum (*ruffled border*) mehr ausbilden können, sodass keine Zellpolarisation möglich ist (Rogers 2004). Zusätzlich führt die Hemmung des Schlüsselenzyms FFP zu einer Anhäufung des Zwischenproduktes Isopentenylpyrophosphat (IPP). Durch Umwandlung wird aus dem IPP ein proapoptotisches ATP-Analogon, welches in seiner aktivierten Form ebenfalls für eine Apoptose der Osteoklasten sorgt (Mönkkönen et al. 2006; Räikkönen et al. 2009).

Es kommt also, so wie auch bei den Nicht-Amino-Bisphosphonaten, bei den Amino-Bisphosphonaten ebenfalls zu einer Hemmung der Knochenresorption durch die Osteoklasten. Welche Rolle nun die Osteoblasten in diesem Zusammenhang einnehmen, wurde daraus folgend untersucht. Nach einigen Studienergebnissen werden die Osteoblasten in ihrer Funktionsweise und Aktivität ebenfalls gehemmt und zeigen eine geringere Überlebensrate (Orriss et al. 2009). Im Gegensatz dazu zeigen andere Studien einen positiv metabolischen Effekt der Bisphosphonate auf die Osteoblasten (Maruotti et al. 2012). Darauf basierend ist die Studienlage also noch nicht geklärt.

Bisphosphonate sind aufgrund ihrer molekularen Struktur sehr lipophil und werden bei oraler Gabe schlecht im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt je nach Substanz bei nur etwa 0,5 – 10 % (Lin 1996). Die Resorption wird durch zusätzliche Einnahme calciumhaltiger Nahrungsmittel außerdem um bis zu 90 % reduziert, da es dabei zur Bildung von teilweise unlösbaren Chelaten kommt (Bartl et al. 2006; Lin 1996). Daher

wird empfohlen, die oralen Bisphosphonate ungefähr 30 Minuten vor dem Frühstück mit viel Wasser bei möglichst aufrechtem Oberkörper einzunehmen (Mutschler 2013; Scriba 2000). Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit wird die Dosis der oral verabreichten Bisphosphonate erhöht bzw. wird zur höheren Bioverfügbarkeit ein intravenöses Bisphosphonat appliziert.

Im Blut sind die Bisphosphonate an Albumin gebunden. Je ausgeprägter diese Bindung ist, abhängig von der Lipophilie der verschiedenen Substanzen, umso höher ist die Plasmahalbwertszeit. Während Zoledronsäure mit 22 % die schwächste Plasmaproteinbindung an das Albumin aufweist, zeigt die Ibandronsäure mit 87 % die stärkste Bindung. Daraus resultiert, dass Zoledronsäure mit 1 – 2 Stunden eine deutlich kürzere Plasmahalbwertszeit als die Ibandronsäure (10 – 16 Stunden) hat. Insgesamt werden 20 – 50 % der resorbierten Menge im Knochen gespeichert, ca. 1 % wird über die Galle und der Rest renal eliminiert (Bartl et al. 2006).

Nach der Speicherung verbleiben die Bisphosphonate über eine sehr lange Zeit in den Knochen. Die Halbwertszeit im Knochen beträgt an der Knochenoberfläche rund 15 – 200 Stunden und innerhalb der Knochen sogar mehrere Jahre (Bartl et al. 2008). Damit liegt die Halbwertszeit der Bisphosphonate in den Knochen deutlich oberhalb der Plasmahalbwertszeit. Diesbezüglich konnte herausgefunden werden, dass die eingelagerten Bisphosphonate erst wieder bei erneutem Knochenumbau freigesetzt werden (Lin 1996). Da sie diesen jedoch selbst hemmen, ist nach aktueller Studienlage noch ungeklärt, ob sie nach der Freisetzung erneut pharmakologisch wirksam werden (Bartl et al. 2008).

### 1.1.3 Denosumab

Das im Jahr 2010 zugelassene Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG-2-Antikörper, der mit einer hohen Affinität und Spezifität an den Oberflächenrezeptor RANKL (*receptor activator of nuclear factor κB ligand*) der Osteoklasten bindet. Dadurch hemmt Denosumab die Differenzierung und Reifung sowie die knochenresorbierende Funktion der Osteoklasten (Kurth und Lange 2018). Wenn Denosumab an RANKL bindet, wird die Interaktion mit dem RANK-Rezeptor (*receptor activator of nuclear factor κB*) auf den Osteoklasten und deren Vorläufern verhindert. Durch die eingeschränkte Wirkung der Osteoklasten kommt es in der Folge zu einer indirekten Hemmung der Knochenresorption und so zu einer Erhöhung der Dichte und Stabilisierung des Knochengerüstes (Delmas 2008). Eine solche Erhöhung der Knochenmineraldichte und eine Reduzierung des Knochenverlustes konnten durch die subkutane Applikation von 60 mg Denosumab in halbjährlichen Abständen gezeigt werden (Bone et al. 2008; Bone et al. 2013; Cummings et al. 2009).

Bei Verwendung des Präparats Prolia® konnte die Studie von Cummings et al. (2009) eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos durch eine halbjährliche subkutane Injektion von 60 mg des Präparats zeigen. Das in einer Dosierung von 120 mg monatlich applizierte

Präparat Xgeva® zeigt eine Reduktion der SRE bei Patienten mit ossären Metastasen in Folge einer soliden Tumorerkrankung (Fizazi et al. 2011; Stopeck et al. 2010).

Denosumab ist ein Immunglobulin und besteht somit aus Kohlenhydraten und Aminosäuren. Daher folgt die Metabolisierung der von Immunglobulinen, indem es in einzelne Peptide und Aminosäuren zerlegt wird. Nachdem die maximale Serumkonzentration zehn Tage nach jeweiliger Applikation des Denosumabs erreicht wird, nimmt sie mit einer Plasmahalbwertszeit von 26 Tagen ab. Diese unterschreitet damit deutlich die Plasmahalbwertszeit der Bisphosphonate. Die Serumaktivität liegt bei sechs Monaten, nach welchen bei einem Großteil der Patienten kein Denosumab mehr nachgewiesen werden kann. Im Unterschied zu den Bisphosphonaten wird Denosumab also nicht über mehrere Jahre in den Knochen eingebaut (Prolia Fachinformation 2021).

## 1.2 Medikamentenassoziierte Kiefernekrosen (MRONJ)

### 1.2.1 Charakteristika

Die Nomenklatur der Osteonekrose des Kieferknochens wurde erst in jüngerer Vergangenheit zur medikamenten-assoziierten Kiefernekrose (MRONJ) geändert. Veranlasst durch die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), wurde die alte Bezeichnung der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose durch die heutige Bezeichnung abgelöst. Die AAOMS begründet die Änderung der Nomenklatur mit den aktuell steigenden Fällen der Kiefernekrosen, die nicht durch Bisphosphonate, sondern auch durch andere antiresorptive (z. B. Denosumab) oder tumorsuppressive (z. B. antiangiogenetische) Medikamente ausgelöst werden (Ruggiero et al. 2014).

Eine MRONJ liegt nach Definition vor, wenn alle drei folgenden Kriterien erfüllt sind (Ruggiero et al. 2014): erstens eine aktuelle oder vergangene Therapie mit einem antiresorptiven oder antiangiogenetischen Medikament, zweitens ein seit mehr als acht Wochen freiliegender oder sondierbarer Knochen im maxillofazialen Bereich und drittens keine aktuelle oder vergangene Radiatio im Kopf-Hals-Bereich.

Liegen alle drei Definitionskriterien vor, kann die Diagnose einer MRONJ gestellt werden. Es ist wichtig, dass vor allem in den frühen Stadien der Kiefernekrose die vielen Differentialdiagnosen, welche bedeutend häufiger vorkommen als eine MRONJ, berücksichtigt und ausgeschlossen werden. Dazu gehören die Ostitis, Sinusitis, Gingivitis, Periodontitis, Karies, parodontale oder apikale Abszesse, Osteomyelitis oder maligne Geschehen. In dieser Hinsicht sollte beachtet werden, dass auch Patienten ohne antiresorptive oder antiangiogenetische Therapie ein exponiertes Knochenareal erlangen können (Ruggiero et al. 2014).

Die Stadieneinteilung der MRONJ hat sich, wie auch die Nomenklatur, in den vergangenen Jahren dynamisch verändert. Die meisten Einteilungen folgten zunächst drei Stadien der

Kiefernekrose. Im Jahr 2009 fügte die AAOMS ein frühes Stadium („Stage 0“) hinzu, welches sich in den folgenden Jahren als sinnvoll erwies. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass bei bis zu 50 % der Patienten mit einer anfänglich diagnostizierten Stage 0 in der Zukunft eine Stage 1, 2 oder 3 diagnostiziert werden konnte (Fedele et al. 2010; O'Ryan et al. 2009). Von den drei Stadien bzw. dem Stadium 0 abzugrenzen sind Patienten, die sich zwar unter antiresorptiver Therapie befinden, jedoch keinerlei Anzeichen oder Symptome einer MRONJ zeigen. Diese Patienten sind zwar dadurch dem Risiko ausgesetzt, eine MRONJ zu entwickeln, werden aber nicht in eines der Stadien aufgenommen. Die verschiedenen Stadien werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Stadien der MRONJ

| | |
|---|---|
| **Stage 0** | Keine klinischen Anzeichen nekrotischer Knochenanteile des Kieferknochens; unspezifische Schmerzsymptomatik im Kieferbereich; radiologische Auffälligkeiten |
| **Stage 1** | Exponierter und nekrotischer Knochen oder eine Fistel, über die Knochen sondiert werden kann; Patienten sind asymptomatisch und zeigen keine Infektionsanzeichen; radiologische Auffälligkeiten im Bereich des Alveolarknochens |
| **Stage 2** | Exponierter und nekrotischer Knochen oder eine Fistel, über die Knochen sondiert werden kann; Patienten sind symptomatisch und zeigen Infektionsanzeichen; radiologische Auffälligkeiten im Bereich des Alveolarknochens |
| **Stage 3** | Exponierter und nekrotischer Knochen oder eine Fistel, über die Knochen sondiert werden kann, Patienten zeigen Infektionsanzeichen und mindestens eines der folgenden Symptome: exponierter und nekrotischer Knochen über den Bereich des Alveolarknochens hinaus (z. B. Unterkieferrand, Unterkieferast, Kieferhöhle, Jochbein), pathologische Frakturen, extraorale Fisteln, oroantrale/oronasale Verbindungen |

(nach Ruggiero et al. 2014)

### 1.2.2 Risikoprofile und Prävalenz

Nach der aktuellen Leitlinie der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen, welche zuletzt im Dezember 2018 aktualisiert wurde, werden drei verschiedene Risikoprofile für das Erlangen einer Kiefernekrose unterschieden (Schiegnitz et al. 2017). Die Einteilung dieser Risikoprofile folgt den in mehreren Studien erarbeiteten Häufigkeitsraten, welche im Folgenden ebenfalls dargestellt werden.

Ein „Niedriges Risikoprofil“ haben Patienten mit primärer Osteoporose, die entweder orale Bisphosphonate (z. B. Alendronat, Ibandronat, Risedronat) oder Zoledronat (5 mg alle zwölf

Monate) bzw. Ibandronat (3 mg alle drei Monate) jeweils intravenös verabreicht bekommen. Alternativ wird eine Therapie mit dem humanen monoklonalen Antikörper Denosumab (60 mg alle sechs Monate) durchgeführt.

Innerhalb des niedrigen Risikoprofils wird in Bezug auf die Prävalenz zwischen Patienten unter Bisphosphonat- und unter Denosumab-Therapie unterscheiden. So liegt die Prävalenz bei den Patienten unter einer Bisphosphonat-Medikation bei 0,0 – 0,5 % (Hallmer et al. 2014; Lo et al. 2010). Innerhalb dieser Spanne wird ein nicht zu vernachlässigender Unterschied bezüglich der Dauer der Bisphosphonat-Medikation beschrieben. Beträgt die Dauer der Bisphosphonat-Medikation weniger als vier Jahre, so liegt die Prävalenz einer MRONJ bei nur 0,04 %. Nehmen die Patienten jedoch länger als vier Jahre ein Bisphosphonat ein, steigt die Prävalenz auf 0,21 % an (Lo et al. 2010). Betrachtet man dagegen die Prävalenz bei Patienten unter Denosumab-Medikation, so liegt diese bei 0,13 – 0,21 % (Bone et al. 2013; Papapoulos et al. 2015).

Beim Vergleich multipler Studien variiert die Prävalenz der MRONJ teils deutlich. Dies hängt überwiegend von der Größe des Patientenkollektivs und den betrachteten Einschlusskriterien der Studien ab. So werden bei kleineren Patientenkollektiven, die aufgrund ihrer primären Osteoporose ein orales Bisphosphonat verabreicht bekommen, deutlich höhere Prävalenzen für das Auftreten einer Kiefernekrose von 4 % beschrieben (Sedghizadeh et al. 2009). Die Studie von Kwon et al. (2015) beschreibt sogar eine Prävalenz von 9,1 %. Eine im Gegensatz dazu größere Studie von Hallmer et al. (2014) beschreibt die Prävalenz bei oraler Bisphosphonat-Medikation mit 0,024 % und bei intravenöser Medikation mit 2,8 %. Bereits diese Auswahl macht die teils große Diskrepanz der Häufigkeitsraten einer MRONJ deutlich.

Bei Betrachtung der Dauer einer Bisphosphonat-Medikation bis zum Auftreten der Kiefernekrose konnte gezeigt werden, dass die hochpotente intravenöse Therapie im Median nach drei Jahren zu einer Nekrose führt, wohingegen die mittlere Dauer bei oraler Medikation bei vier Jahren liegt (Rogers et al. 2015). Die hochpotente intravenöse Gabe eines Bisphosphonats führt also innerhalb kürzerer Zeit zu dem Auftreten einer MRONJ als die geringer potente orale Gabe. Die Dauer der Therapie spielt auch eine bedeutende Rolle bei der Betrachtung von Patienten unter Denosumab-Medikation. Während bei kurzzeitiger Medikation wenige entstandene Nekrosen festgestellt werden konnten, stieg die Prävalenz dieser, je länger die Denosumab-Medikation anhielt (Bone et al. 2013).

Zusammenfassend spielen die Dauer und die Applikationsart der Antiresorptiva-Medikation eine entscheidende Rolle für das Risiko einer MRONJ, welches sich einerseits bei intravenöser Applikation und andererseits bei längerer Therapiedauer erhöht.

Ein „Mittleres Risikoprofil“ beschreibt die Gruppe von Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, einer sekundären Osteoporose oder der Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Tumorerkrankungen. Um dem entgegenzuwirken, erhalten sie eine

intravenös applizierte Bisphosphonat-Medikation (Zoledronat alle sechs oder zwölf Monate).

Im mittleren Risikoprofil wird eine Prävalenz für eine MRONJ von 1 % angegeben (Hines et al. 2009; Bonomi et al. 2010; Hallmer et al. 2014; Then et al. 2012; Walter et al. 2010).

Ein „Hohes Risikoprofil“ trifft auf Patienten mit ossären Metastasen oder einem multiplen Myelom zu. Ihre Medikation erfolgt durch intravenös verabreichtes Zoledronat (4 mg alle vier Wochen) oder Denosumab (120 mg alle vier Wochen).

Hier wird in mehreren veröffentlichten Studien erneut zwischen der Prävalenz bei einer Bisphosphonat- und der Prävalenz bei einer Denosumab-Medikation unterschieden. Die Prävalenz der Patienten im hohen Risikoprofil, welche sich unter einer Bisphosphonat-Medikation befinden, ist breit gestreut. So geben verschiedene Studien Werte zwischen 1 und 21 % an (Hines et al. 2009; Bonomi et al. 2010; Hallmer et al. 2014; Then et al. 2012; Walter et al. 2010). Die Streuung der Prävalenz bei Patienten unter Denosumab-Therapie ist kleiner und beträgt je nach Studie 2 – 5 % (Fizazi et al. 2011; Smith et al. 2012; Stopeck et al. 2016).

Ähnlich zu der Studienlage in Bezug auf das niedrige Risikoprofil ist auch hier die Prävalenz der MRONJ stark abhängig vom allgemeinen Design der Studie. Dies verdeutlicht beispielhaft die Studie von Walter et al. (2010). Die Prävalenz für eine MRONJ bei Patienten unter Denosumab-Medikation wurde dort einerseits retrospektiv und ohne intraorale Inspektion mit 4,9 %, andererseits bei den prospektiv betrachteten Patienten inklusive einer intraoralen Untersuchung mit 20,5 % angegeben.

### 1.2.3 Risikofaktoren

Für die Entstehung einer MRONJ wird in der Literatur eine Vielzahl von Risikofaktoren beschrieben.

Bereits bei der Betrachtung der Prävalenzen wurde deutlich, dass der wohl bedeutendste Risikofaktor die Haupterkrankung und die damit verbundene Applikationsart und antiresorptive Potenz der verabreichten Dosis ist. Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und einer folglich intravenösen Antiresorptiva-Medikation haben ein deutlich höheres Risiko für das Erlangen einer MRONJ als Osteoporose-Patienten, die ihre Medikation meist oral erhalten. Dieses erhöhte Risiko zwischen den beiden Gruppen der Haupterkrankungen ist unabhängig von der Art des Antiresorptivums (Ruggiero et al. 2014). Daraus folgend sind weibliche Patienten häufiger von einer MRONJ betroffen, was auf die demografische Verteilung der Haupterkrankungen, die zu einer Einnahme von antiresorptiven Medikamenten führen, zurückzuführen ist (Fuchs et al. 2017; Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidermiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019).

Der wohl bedeutendste und beeinflussbarste Risikofaktor sind jegliche Arten operativer Eingriffe in der Mundhöhle bei Patienten unter antiresorptiver Therapie. Daher sind diese allzeit gründlich zu evaluieren, da es hierbei – wie folgend dargestellt – zu einer enormen Erhöhung des Risikos für die Entstehung einer MRONJ kommt.

So zeigen onkologische Patienten unter Zoledronsäure-Medikation ein 16-fach erhöhtes Risiko einer MRONJ in Folge einer Zahnextraktion (Kyrgidis et al. 2008). Eine weitere Studie, welche ebenfalls Krebspatienten mit intravenöser Bisphosphonat-Medikation untersuchte, verzeichnete sogar ein 33-fach erhöhtes Risiko (Vahtsevanos et al. 2009).

In der Literatur werden verschiedene Werte für die Wahrscheinlichkeit, durch einen operativen Eingriff unter aktuell laufender antiresorptiver Therapie eine MRONJ zu erlangen, angegeben. In den meisten Fällen wird hier der Fall einer Zahnextraktion betrachtet. Die Schwankungen hängen, wie auch zuvor bei der Prävalenz, vom Design der jeweiligen Studie ab. Zu nennen sind hier erneut eine pro- oder retrospektive Betrachtung oder die Durchführung der Studie mit oder ohne intraorale Untersuchung. Prospektive Studien geben die Wahrscheinlichkeit einer MRONJ nach Zahnextraktionen für Krebspatienten unter intravenöser Bisphosphonat-Medikation mit 1,6 – 2,8 % an (Mozzati et al. 2012; Scoletta et al. 2013). Bezüglich anderer oraler Eingriffe ist die Studienlage unzureichend. Es wird vermutet, dass die Wahrscheinlichkeit einer MRONJ durch orale Eingriffe wie Implantationen, endodontische oder parodontale Maßnahmen ähnlich ist wie nach Zahnextraktionen (Ruggiero et al. 2014).

Die Lokalisation ist als ein weiterer, jedoch schwer vermeidbarer Risikofaktor beschrieben. Saad et al. (2012) beschrieben in ihrer Studie bei Betrachtung von insgesamt 5.723 Patienten die Verteilung der entstandenen Nekrosen mit 73 % im Unterkiefer, 22,5 % im Oberkiefer und 4,5 % in beiden Kiefern. Mit Bezug auf den zuvor genannten Risikofaktor lässt sich ableiten, dass chirurgische Eingriffe besonders im Unterkiefer genauestens zu evaluieren sind. Ebenfalls genauer Evaluation und Nachsorge im eingetretenen Fall bedarf es bei Patienten mit herausnehmbarem Zahnersatz. Die Studie von Vahtsevanos et al. (2009) beschreibt bei einem Kollektiv von 1.621 Patienten ein 2-fach erhöhtes Risiko einer MRONJ bei Prothesenträgern. Dieser Risikofaktor ist ebenfalls schwer vermeidbar, wenn Patienten mit einer antiresorptiven Medikation zwingend einen herausnehmbaren Zahnersatz benötigen.

Die Dauer der antiresorptiven Therapie ist ein weiterer Risikofaktor für das Erlangen einer MRONJ. Sowohl bei Patienten, die aufgrund einer Osteoporose-Erkrankung ein orales Bisphosphonat verabreicht bekommen, als auch bei Krebspatienten unter Zoledronsäure- oder Denosumab-Medikation gibt es einen Anstieg der Prävalenz bei längerer Dauer der Medikation. So stieg diese zwischen dem ersten und dritten Jahr der Einnahme von 0,5 auf 1,3 % bei Zoledronsäure und von 0,8 auf 1,8 % bei Denosumab an (Saad et al. 2012). Eine weitere Studie verzeichnete einen ähnlichen Zuwachs von 0,6 auf 1,3 % bei Zoledronat und von 0,5 auf 1,1 % bei Denosumab (Henry et al. 2011). Bei Patienten mit oraler

Bisphosphonat-Medikation aufgrund einer Osteoporose-Erkrankung liegt die Prävalenz zwar im Allgemeinen niedriger, jedoch gibt es ebenfalls einen Anstieg bei längerer Dauer der Medikation. Dieser Anstieg wird, wie bereits zuvor dargestellt, nach einer Einnahmedauer von vier Jahren bedeutender – Anstieg von 0,04 auf 0,21 % (Lo et al. 2010).

### 1.2.4 Pathogenese

Die Pathogenese der MRONJ ist bis heute noch nicht geklärt (He et al. 2020; Otto et al. 2021). Besonders in den vergangenen Jahren wurde intensiv nach der Ursache für das Erkrankungsbild und vor allem für das spezifische Auftreten im Kieferknochen gesucht. Bisher gibt es verschiedene Theorien, von denen im Folgenden einige dargestellt werden.

Bis dato gibt es einige Hypothesen, warum die Nekrosen durch Bisphosphonate und andere antiresorptive Medikamente ausschließlich im Kieferknochen beobachtet werden. Dabei werden vor allem die Unterschiede zwischen den Kieferknochen und anderen Körperknochen herausgearbeitet.

So bezieht man sich in der Studie von Matsuura et al. (2014) auf den höheren Calciumgehalt des Unterkiefers im Vergleich zu den Röhrenknochen des Menschen, welcher dadurch in der Lage ist, eine größere Menge der Bisphosphonate zu binden. Ein weiteres Charakteristikum des Kieferknochens ist die embryonale Bildung. So werden Röhrenknochen durch chondrale Ossifikation gebildet, wohingegen die Kieferknochen durch eine intramembranöse, desmale Knochenbildung entstehen. Zwar werden auch proximale Anteile des Unterkiefers durch chondrale Ossifikation gebildet, jedoch werden genau in diesem Bereich wenige Nekrosen beschrieben (Oka et al. 2008). Die Studie von Akintoye et al. (2006) beschäftigt sich ebenfalls mit dem Charakteristikum des unterschiedlichen embryonalen Ursprungs. So zeigten mit Pamidronat beeinflusste Kieferknochen eine unterschiedliche Beeinflussung der mesenchymalen Stammzellen als der Beckenknochen desselben Patienten, welcher ein durch chondrale Ossifikation gebildeter Knochen ist. Während im Beckenknochen die Differenzierungsrate der mesenchymalen Zellen anstieg, ohne eine Veränderung der Zellzahl, gab es im Kieferknochen eine Reduktion der Zellzahl mit einer geringer steigenden Differenzierungsrate.

Als eine der Hauptursachen für die Entstehung einer MRONJ wird die Inhibition des physiologischen Knochen-Remodelling vermutet (Baron et al. 2011; Lacey et al. 2012; Russell et al. 2008). Durch die Inhibition und Apoptose der Osteoklasten als Folge der antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab verschiebt sich das Gleichgewicht zwischen Osteoklasten und Osteoblasten innerhalb des ständigen Knochenumbaus. Es kommt zu einer Verringerung des Knochenabbaus und somit zu einer Akkumulation von nicht erneuertem, hypermineralisiertem Knochen (He et al. 2020). Neben der Funktionseinschränkung und Apoptose der Osteoklasten als ein Faktor des gestörten Knochenumbaus konnte herausgefunden werden, dass bei einer toxischen Akkumulationsmenge der Bisphosphonate auch Osteoblasten in ihrem Überleben

eingeschränkt sind (He et al. 2020). Abschließend geklärt ist die Wirkungsweise auf die Osteoblasten, wie auch zuvor bereits beschrieben, jedoch noch nicht.

Eine weitere Theorie der Entstehung der MRONJ legt den Fokus auf die lokalen Risikofaktoren. So sind vor allem, wie oben bereits dargestellt, Zahnextraktionen eine der Hauptursachen und der überwiegende lokale Risikofaktor der Entstehung einer Nekrose des Kieferknochens. Zahnextraktionen oder anderen chirurgischen Eingriffen in die Mundhöhle gehen meist apikale oder parodontale, also bakterielle Infektionen voraus (Ruggiero et al. 2009). Es konnte durch verschiedene Tierstudien gezeigt werden, dass bakterielle Infektionen in Kombination mit einer systemischen antiresorptiven Therapie eine Osteonekrose des Kiefers auslösen können (Aghaloo et al. 2011; Ruggiero et al. 2009; Aguirre et al. 2012; Kang et al. 2013). Folgende Untersuchungen des Biofilmes der Kiefernekrosen zeigten zunächst eine überwiegende Anwesenheit von Bakterien, vor allem der Actinomyceten-Spezies (Hansen et al. 2006; Naik und Russo 2009). In den vergangenen Jahren wurde jedoch herausgefunden, dass die Anwesenheit der Actinomyceten-Spezies unabhängig von einer antiresorptiven Medikation in freiliegendem Kieferknochen, osteonekrotischen oder osteomyelitischen Knochen ist (Panya et al. 2017). Weitere Untersuchungen der bakteriellen Flora ergaben, dass sich hohe Zahlen anaerober Bakterien der Flora einer Parodontitis in entnommenen Anteilen einer MRONJ befinden. So wurden beispielsweise *Porphyromonas gingivalis, Tarnerella forsythia, Prevotella intermedia, Treponema denticola, Fusobacterium nucleatum* und Actinomyceten detektiert. Schlussfolgernd lässt sich also eine Aussage über die enge Beziehung zwischen einer Parodontitis unter antiresorptiver Therapie und einer MRONJ treffen (Hallmer et al. 2017).

Hinzukommend konnte bereits in In-vitro-Studien ein weiterer Zusammenhang zwischen der bakteriellen Flora und den Bisphosphonaten gezeigt werden. So konnten Kos et al. (2013) in einem Vergleich zwischen mit Bisphosphonaten – in diesem Fall Pamidronat – versetztem Knochen und Bisphosphonat-freiem Knochen feststellen, dass Bakterienspezies besser an dem mit Bisphosphonat versetzten Knochen haften. Während Pseudomonas eine 3-fach höhere Haftung aufwiesen, zeigten Staphylokokken sogar eine 7-fach höhere Haftungstendenz. Dies macht nochmals deutlich, dass nicht nur das eingeschränkte Knochen-Remodelling der mit Bisphosphonat versetzten Knochen, sondern auch die deutlich höhere Anfälligkeit gegenüber einer bakteriellen Kolonisation für eine erhöhte Infektionsgefahr der Knochen bei Patienten unter antiresorptiver Medikation sorgt (Otto et al. 2021).

In nahezu keiner anderen Region des Körpers ist es Mikroorganismen so gut möglich, in den Knochen einzudringen, wie in der Mundhöhle. Durch die enge Lagebeziehung zwischen Zähnen und Knochen können Entzündungen leicht auf den Knochen überspringen (He et al. 2020). Kommt es zur Verletzung dieser dünnen oralen Schleimhaut, beispielsweise durch Erkrankungen, Traumen oder chirurgische Eingriffe, kann dies über das Eindringen von

Mikroorganismen in den Knochen zu einer MRONJ führen (Marx et al. 2005; Reid et al. 2007).

Die Inhibition der Angiogenese ist ein weiterer vermuteter Faktor der Pathogenese. Sie ist ein Prozess der Neubildung und des Wachstums der Blutgefäße, welcher dabei beispielsweise durch den Wachstumsfaktor VEGF (*vascular endothelial growth factor*) stimuliert wird. VEGF und andere Wachstumsfaktoren sorgen innerhalb der Angiogenese für eine Proliferation und Migration des Endothels.

In mehreren Studien wird über eine Veränderung der Angiogenese bei Patienten unter Bisphosphonat-Medikation berichtet, nicht jedoch im Zusammenhang mit Denosumab (Ruggiero et al. 2014). So konnten Fournier et al. (2002) am Modell der Ratte zeigen, dass Pamidronat und Zoledronat die Angiogenese und Synthese des VEGF hemmen und so die Neubildung von Blutgefäßen unterdrücken. Weitere In-vitro-Studien konnten ebenfalls einen Rückgang der Angiogenese unter Medikation mit Zoledronat festhalten (Bezzi et al. 2003; Wood et al. 2002). Sogar eine In-vivo-Studie verzeichnet derartige Veränderungen. So konnte bei mit Zoledronat therapierten Krebspatienten ein Rückgang des VEGF beobachtet werden (Santini et al. 2003). Da eine Osteonekrose eine avaskuläre Nekrose ist, besteht ein vermuteter Zusammenhang zwischen der durch Bisphosphonate inhibierten Angiogenese und der Entstehung einer Kiefernekrose (Allen und Burr 2009; Landesberg et al. 2011; Yamashita und McCauley 2012). Die höhere Prävalenz einer MRONJ, ausgelöst durch intraorale Defekte im Bereich der Molaren, unterstützt diesen vermuteten Zusammenhang, da es sich hier um einen Bereich mit höherer Blutversorgung handelt als im proximalen Kieferbereich, in welchem wiederum weniger Osteonekrosen auftreten (Marx et al. 2005).

### 1.2.5 Chirurgisches Therapieverfahren

Die Therapie einer MRONJ folgt der zuvor beschriebenen Stadieneinteilung. So werden für jedes Stadium spezifische Therapieempfehlungen ausgesprochen (Tabelle 3). Wie auch zuvor sind hier ebenfalls die Patienten abzugrenzen, die lediglich dem Risiko der Entstehung einer MRONJ durch die antiresorptive Therapie ausgesetzt sind. Diese Patienten benötigen bei keinen Anzeichen bzw. Symptomen keinerlei Therapie, sollten jedoch gründlich über die Erkrankung aufgeklärt werden.

Tabelle 3: Therapie der jeweiligen MRONJ-Stadien

| | |
|---|---|
| **Stage 0** | Systematisches Management mithilfe von Schmerz- und Antibiotikatherapien |
| **Stage 1** | Einsatz von antibakteriellen Mundspülungen, vierteljährliche klinische Kontrollen, Aufklärung der Patienten über beginnendes Erkrankungsbild, Reevaluation der Indikation der laufenden antiresorptiven Therapie |
| **Stage 2** | Symptomatische Therapie mit oralen Antibiotika, Einsatz von antibakteriellen Mundspülungen, Schmerzmedikation, chirurgisches Debridement zur Kontrolle des Infektionsgeschehens und Befreiung von der infektiösen Irritation der Weichgewebe |
| **Stage 3** | Einsatz von antibakteriellen Mundspülungen, antibiotische und schmerzlindernde Therapie, chirurgisches Debridement oder Resektion von größeren nekrotischen Knochenarealen zur langfristigen Gewährleistung von Schmerz- & Infektionsfreiheit |

(nach Ruggiero et al. 2014)

In der hiesigen Studie, die ausschließlich Patienten mit einer MRONJ im Stadium 2 oder 3 einschließt, wurde bei allen Patienten eine chirurgische Therapie durchgeführt. Diese sah eine vollständige Entfernung des nekrotischen Knochens unter gleichzeitiger Schonung der umliegenden Zähne, Weichgewebe und Nerven vor, gefolgt von der Glättung scharfer Knochenkanten und einer plastischen Deckung der Operationswunde. Die Patienten befanden sich während der Therapie unter antibiotischer Abschirmung (Carlson und Basile 2009; Hoff et al. 2008; Ruggiero et al. 2004; Stockmann et al. 2010).

Der operative Umfang hängt dabei maßgeblich von der Größe des nekrotischen Knochenareals ab. So kommen ambulante Dekortikationen nur bei kleineren Defekten in Frage. In den meisten Fällen jedoch, wie auch in dieser Studie, werden die Operationen größerer oder multipler nekrotischer Knochenareale in stationärer Betreuung durchgeführt. Unter Intubationsnekrose wird hier entweder eine Kasten-/Spangenresektion oder eine

Kontinuitätsresektion mit anschließender Rekonstruktion der knöchernen und weichteiligen Strukturen durchgeführt.

Als primäres Ziel wird angestrebt, dass durch die operative Therapie die Schleimhaut im Bereich der vorherigen nekrotischen Läsion vollständig abheilt und zugleich die Patienten keine Beschwerden mehr zeigen. Die Symptomfreiheit im Bereich der Mundhöhle ist dabei wichtig, um die nötige onkologische und antiresorptive Therapie der betroffenen Patienten erneut fortzuführen (Carlson und Basile 2009; Otto et al. 2016; Pautke et al. 2011).

Nach Durchführung einer operativen Therapie auf die beschriebene Art und Weise schildern mehrere Studien hohe Erfolgsraten im Sinne einer vollständigen schleimhäutigen Abheilung der Knochenläsion. Carlson und Basile (2009) gaben eine Abheilungsrate von 92 % an, führten jedoch bei ihrer Therapie eine chirurgische Resektion der umgebenen Knochenanteile und Zähne innerhalb eines Sicherheitsabstandes um die nekrotische Läsion herum durch. Stockmann et al. (2010) beschrieben wiederum eine Abheilungsrate von 89 %. Unter schonenderer Operationstechnik wurden in mehreren Studien ebenfalls hohe Erfolgsraten verzeichnet. So lag diese beispielsweise in der Studie von Otto et al. (2016) bei 87 % und konnte nach einer zweiten Operation sogar auf 94 % gesteigert werden.

Obwohl eine chirurgische Therapie primär in fortgeschrittenen Stadien einer MRONJ empfohlen wird, konnten neuere Studien zeigen, dass bereits in frühen Stadien, also Stadium 1 und 2, eine chirurgische Therapie schnell zur Verbesserung der klinischen Situation – im Sinne einer vollständigen Abheilung der Knochenläsion ohne weitere Infektion – und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt (Giudice et al. 2020).

Ein Pausieren der antiresorptiven Therapie während der chirurgischen Maßnahmen im Bereich der Mundhöhle ist dabei gründlich mit dem Verordner abzusprechen. Ob dieses sogenannte *drug holiday* einen positiven Effekt auf den Erfolg der chirurgischen Therapie hat, ist nicht abschließend geklärt. Vor allem die lange Halbwertszeit der stickstoffhaltigen Bisphosphonate deutet bislang nicht auf einen kurativen Effekt der Unterbrechung der Therapie für die MRONJ hin. Trotzdem empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine temporäre Unterbrechung der antiresorptiven Therapie (Schiegnitz et al. 2017). Der aufgrund der deutlich kürzeren Halbwertszeit vermutete positive Effekt des *drug holidays* bei Patienten unter Denosumab-Medikation konnte bislang noch nicht ausreichend bestätigt werden.

## 1.3 Lebensqualität

### 1.3.1 Definition der Lebensqualität

Die Lebensqualität wird seit jeher von verschiedensten Autoren versucht zu definieren. Sie gilt als multidimensionales Konstrukt, welches durch mehrere Faktoten gebildet und beeinflusst wird (John und Micheelis 2003).

Die World Health Organisation (WHO) hat im Jahr 1997 die Lebensqualität wie folgt definiert (Renneberg und Hammelstein 2006):

> *Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch die körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt.*

In einer anderen Definition von Bullinger (2006) heißt es:

> *Die Lebensqualität ist ein multidimensionales Konstrukt, das sich auf körperliche, emotionale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten von Wohlbefunden und Funktionsfähigkeit aus der Sicht von Patienten und/oder Beobachtern bezieht.*

Levine und Croog (1985) wiederum definieren die Lebensqualität wie folgt:

> *Lebensqualität basiert im Wesentlichen auf der individuellen Zufriedenheit mit der eigenen Rolle im beruflichen und privaten Bereich als auch in der sozialen Umgebung.*

Bereits aus diesen Beispielen wird deutlich, dass der Begriff der Lebensqualität auf verschiedene Arten definiert werden kann, abhängig von dem primär betrachteten Bereich. Eine über alle Bereiche des alltäglichen Lebens geltende und anerkannte Definition der Lebensqualität gibt es bisher jedoch noch nicht (Bullinger et al. 2000; John und Micheelis 2003; Lauterbach und Schrappe 2004).

Bei der angesprochenen Betrachtung jeweiliger Bereiche spielen im Wesentlichen einerseits Umweltfaktoren und andererseits persönliche Aspekte eine Rolle (John und Micheelis 2003). Die Autoren fügten diese beiden Hauptfaktoren in ihre Grafik bezüglich der verschiedenen Bereiche der Lebensqualität ein (Abbildung 1). Diese Hauptfaktoren beeinflussen alle Bereiche der Lebensqualität. Hier sind der übergeordneten allgemeinen Lebensqualität die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität untergeordnet (John und Micheelis 2003).

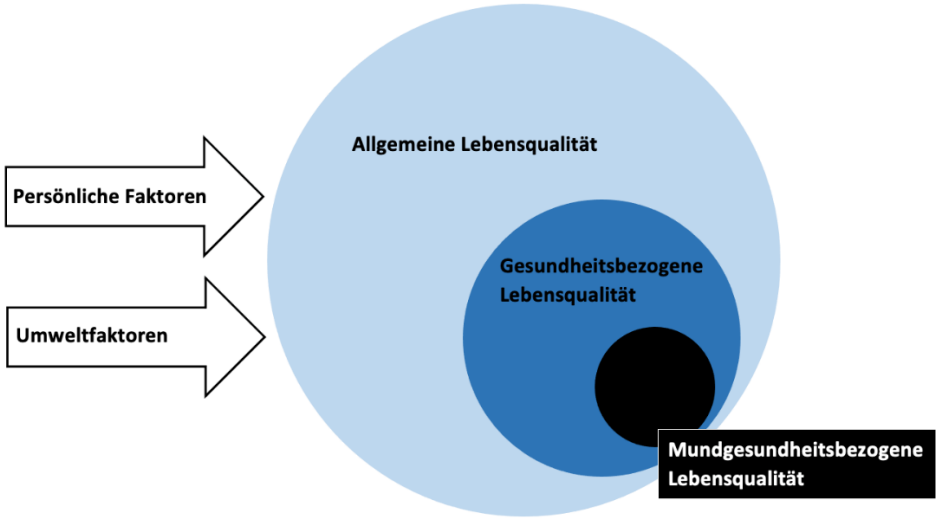


Abbildung 1: Allgemeine-, gesundheitsbezogene- und mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (nach John und Micheelis 2003)

### 1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nach John und Micheelis (2003) ein bedeutender Bestandteil der allgemeinen Lebensqualität. Sie kann jedoch ebenfalls nicht eindeutig definiert werden (Bullinger et al. 2000; Lauterbach und Schrappe 2004).

Die WHO-Definition aus dem Jahr 1948, in welcher die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „Zustand des völligen körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen“ definiert wird, wird aufgrund der starken Kritik nur noch eingeschränkt akzeptiert (Lauterbach und Schrappe 2004). Das Bestehen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den drei genannten Komponenten des körperlichen, psychischen und sozialen Wohlbefindens wird jedoch weiterhin anerkannt (Lauterbach und Schrappe 2004).

Ähnlich zu der allgemeinen Lebensqualität ist also auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein multidimensionales Konzept, welches durch verschiedene persönliche und umweltbezogene Faktoren beeinflusst wird (Allen 2003; John et al. 2004a; John und Micheelis 2003). Bei Betrachtung von medizinischen Therapieverfahren wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität vermehrt als Indikator und Größe zur Bewertung dieser herangezogen (John und Micheelis 2003). Dies ist auch in der hier vorliegenden Studie der Fall.

Um nun die gesundheitsbezogene Lebensqualität messbar zu machen, wurden über die Jahre verschiedene Instrumente entworfen und veröffentlicht. Dabei ist der Fragebogen SF-36 (*short form 36*) das am häufigsten verwendete Messinstrument (Lauterbach und Schrappe 2004). Er wurde von Ware und Sherbourne (1992) vorgestellt und seitdem in mehrere Sprachen übersetzt. Die in dieser Studie verwendete Kurzversion, der Fragebogen SF-12 (*short form 12*), umfasst zwölf Fragen und erzielt vergleichbare Ergebnisse gegenüber der

Version des originalen Fragebogens mit 36 Fragen (Ware et al. 1996). Es ist jedoch anzumerken, dass der SF-12 aufgrund der gedrittelten Anzahl der Fragen einen höheren Standardfehler und somit keine exakt gleich große Aussagekraft wie der SF-36 hat (Ware et al. 1996).

### 1.3.3 Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität

Ein weiterer Teil der allgemeinen Lebensqualität, genauer gesagt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ist die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Diese hängt eng mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammen und hat auf diese einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss (John und Micheelis 2003). Demnach können Einschränkungen der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität sich auf die gesundheitsbezogene und somit auf die allgemeine Lebensqualität auswirken (Allen 2003; John et al. 2004a; John und Micheelis 2003).

Sie beschreibt die eigene Wahrnehmung des Patienten auf Basis einer Vielzahl von Faktoren, die auf den Mundraum und die damit einhergehenden Fähigkeiten und Funktionen Einfluss haben. Die Veränderung dieser Funktionen, beispielsweise im Laufe von oder vor bzw. nach therapeutischen Maßnahmen im Mundbereich, wird ebenfalls mithilfe von Messinstrumenten erfasst.

Das am häufigsten verwendete und verbreitete Messinstrument ist das *oral health impact profile* (OHIP), welches von Slade und Spencer (1994) in Australien entwickelt wurde. Äquivalent zu dem SF-36, wurden auch die OHIP-Fragebögen in mehrere Sprachen übersetzt. Die englische Originalversion besteht aus 49 Fragen zu verschiedenen funktionellen, psychologischen und psychosozialen Einschränkungen im Mundraum. John et al. (2002) entwickelten die deutsche Version mit 49 Fragen. Zusätzlich wurden deutschsprachige Kurzversionen des OHIP-Fragebogens mit 5, 14 und 21 Items veröffentlicht (John et al. 2006). Die von Slade (1997) erstellte Kurzversion mit 14 Fragen ist die am häufigsten verwendete. Die in den Folgejahren erstellte deutsche Version wurde auch in dieser Studie zur Erfassung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen (John et al. 2004b). Sie beinhaltet zwei Fragen jeder Subskala, die nach dem Modell von Locker (1988) auf Basis der Originalversion festgelegt wurden, und zusätzlich zwei Fragen zur allgemeinen Gesundheit und zur Mundgesundheit.

Es konnte in vergangenen Studien gezeigt werden, dass sich auch hier die Kurzversionen in Validität, Reliabilität und Änderungssensitivität kaum von dem Originalfragebogen unterscheiden (John et al. 2004b). Mit einer Befragung der Patienten vor und nach einer zahnärztlichen Behandlung können so Aussagen über die eigene Empfindung der Behandlung und den Therapieerfolg getätigt werden (Allen 2003). Die in dieser Studie durchgeführten Befragungen vor, im Verlauf und nach Abschluss der Therapie geben hinsichtlich der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität einen genaueren Aufschluss über die Wirksamkeit der Therapie.

### 1.3.4 Lebensqualität und Antiresorptiva

Durch eine Therapie mit antiresorptiven Medikamenten bei Patienten mit malignen Erkrankungen, Formen der Osteoporose oder anderen Erkrankungen, die eine Antiresorptiva-Therapie vorsehen, kann es zu mehreren Zeitpunkten während der Therapie zu einer Veränderung der Lebensqualität kommen. Hier können sich sowohl die gesundheitsbezogene als auch die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität verändern.

Zunächst einmal wird angestrebt, dass der Einsatz von Antiresorptiva die Lebensqualität der erkrankten Patienten verbessert. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Störfaktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Einsatz der antiresorptiven Medikamente reduziert werden, worunter vor allem die Rate der SRE fällt. Die durch diese skelettalen Komplikationen – worunter Knochenschmerzen und -destruktionen, gehäufte Frakturen und nervale Kompressionen fallen – reduzierte Lebensqualität wird durch den Einsatz der Antiresorptiva erneut verbessert (Hortobagyi et al. 1996; Loftus et al. 2012; Moltzahn und Thalmann 2012; Ruggiero 2009). Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich das Nachlassen der körperlichen Funktionsfähigkeit verlangsamt (Hortobagyi et al. 1996) und die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von ossären Metastasen verlängert (Saad et al. 2004).

Im Vergleich zwischen Bisphosphonaten und dem monoklonalen RANKL-Antikörper Denosumab scheint nach ersten Studien Denosumab in der Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduzierung der SRE, das verringerte Auftreten von ossären Metastasen und die gesteigerte Überlebenszeit einen größeren positiven Einfluss zu haben (Moltzahn und Thalmann 2012).

Eine zweite Veränderung der Lebensqualität bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann durch das Auftreten einer MRONJ als unerwünschte Komplikation der antiresorptiven Therapie entstehen. Die Hypothese, dass das Auftreten einer nekrotischen Knochenläsion eine Verminderung der Lebensqualität zur Folge hat, konnte in einigen Studien belegt werden (Campisi et al. 2020; Capocci et al. 2017; Cassia Tornier et al. 2021). Als Lebensqualität einschränkende Symptome der entstandenen MRONJ werden Dysphagie, Schmerzen im Mund- und Rachenraum und weitere Maßnahmen der folgenden Therapie der Kiefernekrose wie z. B. vermehrte Therapien mit Antibiotika beschrieben (Capocci et al. 2017). Außerdem werden Einschränkungen der Lebensqualität durch eine folgende chirurgische Therapie der Nekrose sowie weitere Funktionseinschränkungen, Geschmacksverlust und Verlust von Zähnen während oder schon vor einer chirurgischen Therapie angeführt (Campisi et al. 2020; Sato et al. 2020).

Nachdem die Patienten eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität durch die Entstehung einer MRONJ erfahren haben, wird mit der Therapie dieser Nekrosen wiederum eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität angestrebt. Wie bereits zuvor angesprochen, wurde in einigen Studien eine weitere Verschlechterung der mundgesundheitsbezogenen und daraus folgend der allgemeinen Lebensqualität durch antibiotische oder chirurgische

Therapiemaßnahmen vermutet, jedoch ohne weitreichende Untersuchungen (Campisi et al. 2020; Capocci et al. 2017). Diese Vermutung ist jedoch naheliegend, zumindest bei kurzzeitiger Betrachtung.

Wie sich die Lebensqualität jedoch langfristig nach der Therapie von Patienten mit einer MRONJ verändert, wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. In der Studie von Oteri et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität von chirurgisch therapierten Patienten langfristig, in diesem Fall nach mindestens sechs Monaten, verbessert. Die hier betrachteten Osteoporose-Patienten, welche ausschließlich mit Bisphosphonaten therapiert wurden, gaben sechs Monate postoperativ eine Verbesserung in multiplen Faktoren der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität an. Beispiele hierfür sind die Reduktion von Schmerzen, die Verbesserung der Mundöffnung und die Linderung des allgemeinen Krankheitsgefühls (Oteri et al. 2018). In einer weiteren vergleichbaren Studie wurden Patienten mit einer MRONJ im Stadium 3 chirurgisch therapiert. Hier konnte ebenfalls nach sechs Monaten postoperativ eine Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität verzeichnet werden. Signifikante Verbesserungen gab es beispielsweise in den Bereichen Schmerz sowie Probleme mit sozialem Kontakt, den Zähnen und dem Schlucken. Es konnte ebenfalls festgestellt werden, dass das Auftreten eines Rezidivs innerhalb des betrachteten Zeitraumes der chirurgischen Therapie keine erneute Verschlechterung der Lebensqualität auslöste (Moll et al. 2021).

## 1.4 Fragestellungen

Als eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen der Therapie mit antiresorptiven Medikamenten müssen sich Patienten vermehrt einer Therapie der entstandenen medikamentenassoziierten Nekrose des Kieferknochens unterziehen. Dies stellt zusätzlich zu ihrer Haupterkrankung eine weitere Belastung des alltäglichen Lebens dar, vor allem wenn es zu der hier untersuchten chirurgischen Intervention kommt.

Aufgrund der mangelnden Studienlage ist bis heute nahezu ungeklärt, inwiefern sich die Lebensqualität dieser Patienten durch die chirurgische Therapie langfristig verändert.

Ziel dieser Studie ist es, eine mögliche Veränderung der Lebensqualität der chirurgisch therapierten Patienten anhand verschiedener Beobachtungszeitpunkte von präoperativ bis sechs Monate postoperativ zu untersuchen. Der Fokus liegt sowohl auf der allgemeingesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch speziell auf der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Es werden sich Antworten auf folgende Fragestellungen erhofft: Gibt es eine Veränderung der Lebensqualität im Verlauf der chirurgischen Therapie? Verbessert sich die Lebensqualität der Patienten langfristig? Erfährt die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität im Therapieverlauf eine größere Veränderung als die auf den allgemeinen Gesundheitszustand bezogene Lebensqualität?

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Auswahl der Probanden

Die Studie umfasst Patienten, die über einen Zeitraum von Mai 2020 bis Dezember 2021 in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Universitätsmedizin Göttingen vorstellig wurden. Die Zustimmung der Ethik-Kommission liegt für die durchgeführten Untersuchungen der Studie vor (Antragsnummer: 7/8/20). Insgesamt wurden 27 Patienten im Alter von 40 bis 89 Jahren in die Studie einbezogen, von denen 14 weiblich und 13 männlich waren.

Die Patienten wurden nur unter bestimmten Einschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Zunächst mussten die Definitionskriterien einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose, festgelegt durch die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, erfüllt werden (Ruggiero et al. 2004; Ruggiero et al. 2009).

Diese lauten: ein seit mindestens acht Wochen freiliegender oder sondierbarer Kieferknochen, eine vergangene oder aktuelle Antiresorptiva-Therapie und keine vergangene oder aktuelle Radiatio im Kopf-Hals-Bereich.

Zusätzlich wurden weitere Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, die das Patientenkollektiv zusätzlich einschränken und somit für ein präziseres Ergebnis der Studie sorgen sollten.

Die Einschlusskriterien umfassten ein Patientenalter über 18 Jahre, das Vorliegen einer sich mindestens im Stadium 2 befindenden MRONJ und eine daraus folgend empfohlene chirurgisch durchgeführte Therapie. Die verschiedenen Stadien wurden bereits zuvor dargestellt. Des Weiteren wurden Patienten, die nach bereits vollständig durchlaufener Befragung ein Rezidiv bzw. eine neue Läsion einer MRONJ entwickelten, nicht ein zweites Mal in die Studie einbezogen.

Die festgelegten Ausschlusskriterien waren ein Patientenalter unter 18 Jahren, eine bereits stattgefundene oder aktuell durchgeführte Radiotherapie im Kopf-/Halsbereich, eine MRONJ des Stadiums 0 oder 1 und die freiwillig getroffene Entscheidung des Patienten gegen die chirurgische Therapie.

## 2.2 Datenerhebung

Im Zuge der Aufnahme in die Studie wurde jedem Patienten eine Studiennummer zugeteilt. Hinter dieser Studiennummer wurden alle Daten hinterlegt, um eine anonyme Auswertung der Studienergebnisse zu gewährleisten. Die erhobenen Daten lassen sich in persönliche Grunddaten und therapeutische Fakten unterteilen. Zu den persönlichen Grunddaten zählen Name, Alter und Geschlecht. Im Rahmen der therapeutischen Fakten wurde zunächst die Hauptdiagnose, aufgrund welcher es zur Einnahme eines Antiresorptivums kommt,

inklusive des Vorliegens von Metastasen festgehalten. Zusätzlich wurden das verwendete Präparat, die Art der Applikation, die Dosis, die bisherige Dauer der Einnahme des verabreichten Antiresorptivums und eventuelle Präparatewechsel erfasst, um so das Risikoprofil für die Entstehung einer medikamentenassoziierten Nekrose des Kieferknochens festzulegen. Die Einteilung in eines der drei Risikoprofile folgte der S3-Leitlinie (Schiegnitz et al. 2017). Des Weiteren wurden die Lokalisation und das Stadium der MRONJ nach der AAOMS präoperativ bei Aufnahme in die Studie vermerkt. Anschließend an die chirurgische Therapie wurde der Heilungsverlauf anhand erneuter Stadieneinteilung der operierten Knochenläsion nach drei Monaten und nach sechs Monaten dokumentiert.

## 2.3 Durchführung der Befragungen

An fünf festgelegten Zeitpunkten der Behandlung wurden die Patienten jeweils zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand und zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt. Dies geschah über die zwei validierten Fragebögen, also den SF-12 und den OHIP-14 (*oral health impact profile 14*).

Die Intervalle der fünf Befragungen waren immer gleich und wurden an die Intervalle der klinischen Kontrollen in der Antiresorptiva-Sprechstunde der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im Universitätsklinikum Göttingen angepasst. Dadurch bestand die Möglichkeit, die Patienten im Zuge ihres Kontrolltermins zu befragen. War dies aus verschiedenen Gründen nicht möglich, z. B. weil der planmäßige Kontrolltermin von den Patienten nicht wahrgenommen wurde bzw. verschoben werden musste, wurde die jeweilige Befragung zum ordnungsgemäßen Zeitpunkt telefonisch durchgeführt. Durch die Corona-Pandemie wurde größtenteils auf eine persönliche Befragung verzichtet, um die Aufenthaltsdauer der Patienten im Universitätsklinikum zu verkürzen und Kontakte zu minimieren. Der Großteil der Befragungen wurde daher telefonisch durchgeführt.

Die erste Befragung wurde bei Erstaufnahme der Patienten in der Antiresorptiva-Sprechstunde durchgeführt. Außerdem wurden bei diesem Termin die nötigen patientenbezogenen Daten erhoben, über die Therapiemöglichkeiten gesprochen und die Einwilligung in die Studie bei Erfüllung aller Einschlusskriterien unterzeichnet.

Die zweite Befragung wurde stets eine Woche postoperativ durchgeführt. Das Intervall zwischen erster und zweiter Befragung war nicht immer gleich groß, da die Operationstermine zeitlich unterschiedlich weit vom Termin der Erstaufnahme entfernt lagen. Trotz dieser Tatsache ist das Ergebnis der zweiten Befragung zwischen allen Patienten vergleichbar, da sie sich zu diesem Befragungszeitpunkt im gleichen therapeutischen Stadium, nämlich eine Woche postoperativ, befanden.

Die dritte Befragung wurde vier Wochen, die vierte Befragung zwölf Wochen und die fünfte Befragung sechs Monate postoperativ durchgeführt.

## 2.4 Fragebögen

Mit den Fragebögen sollte bei dieser Studie sowohl der allgemeingesundheitliche Zustand mit dem Fokus auf die primäre Grunderkrankung belichtet werden als auch die mundgesundheitsbezogene Situation separat hinterfragt werden. Dabei wurde sich bei beiden Befragungen auf die Lebensqualität im alltäglichen Leben konzentriert. Die Entscheidung bei der Auswahl validierter Fragebögen fiel somit auf den SF-12 und den OHIP-14.

Es wurde darauf geachtet, dass zuerst die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand, repräsentiert durch den SF-12, und unmittelbar im Anschluss die Fragen des OHIP-14 zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität gestellt wurden. Um mehr Aufschluss über eine eventuelle Differenzierung zwischen beiden Ursachen für eine Veränderung der Lebensqualität zu erhalten, wurde besonders auf den Unterschied zwischen der allgemeinen und der mundbezogenen Gesundheitssituation hingewiesen. Außerdem wurde durch die persönliche bzw. telefonische Befragung sichergestellt, dass jede Frage bei Nachfragen der Patienten zusätzlich erläutert werden konnte, um die Ergebnisse durch die starr festgelegten Antwortmöglichkeiten nicht zu verfälschen.

### 2.4.1 SF-12

Der validierte Fragebogen SF-12 enthält zwölf Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten. Es werden Fragen zur körperlichen und seelischen Einschränkung im Haushalt, eine Frage zu akuten bzw. anhaltenden Schmerzen und Fragen zur seelischen Zufriedenheit gestellt. Die Antwortmöglichkeiten gleichen sich zwar bei untergeordneten Fragen, sind jedoch je nach übergeordneter Frage unterschiedlich. Die Patienten werden dazu angehalten, die Fragen auf der Basis ihrer körperlichen und seelischen Verfassung über den Zeitraum der letzten vier Wochen vor Befragung zu beantworten, was sich teilweise mit den gewählten Intervallen der Befragungen überschneidet. Eine Abbildung des Fragebogens mit den einzelnen Fragestellungen findet sich im Anhang.

Die Auswertung dieses Fragebogens folgt einem festen Schema, welches folgende Schritte vorsieht (Bullinger und Kirchberger 1998; Ware et al. 1995):

1. Sammeln der Daten

Die manuell erhobenen Daten werden im ersten Schritt digital in das Programm Excel eingefügt. Die Vergabe der Punktwerte erfolgt zunächst in aufsteigender Reihenfolge, wie dies auch auf dem Fragebogen angegeben ist.

2. Umpolen der Fragen 1, 8, 9 und 10

Aufgrund der Tatsache, dass bei der späteren Auswertung hohe Punktwerte eine gute Lebensqualität widerspiegeln, müssen die Fragen 1, 8, 9 und 10 umgepolt werden. Auf dem

Fragebogen ist ihre Bepunktung in umgekehrter Reihenfolge abgebildet, sodass hohe Punktwerte für eine schlechte Lebensqualität stehen würden.

3. Addieren der Zahlenwerte für Roh-Skalenwerte

Um aus den zwölf Fragen die acht Kategorien des SF-12 zu bilden, müssen die Fragen bestimmter Kategorien summiert werden. Vier der acht Kategorien enthalten zwei Fragen, deren Punktwerte in diesem Schritt addiert werden. Auf die verbleibenden vier Kategorien mit jeweils einer enthaltenen Frage trifft dieser Schritt nicht zu.

4. Transformation der Zahlenwerte in Prozentränge von 0 bis 100

Dieser letzte Schritt der Transformation der Punktwerte der Antworten sollte durchgeführt werden, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen zu gewährleisten. Zur Transformation wird folgende Formel angewendet:

$$\text{Transformierte Skala} = \frac{\text{tatsächlicher Rohwert} - \text{niedrigstmöglicher Rohwert}}{\text{mögliche Spannweite des Rohwertes}} \times 100$$

Durch diese Transformation in Prozentränge steht die Zahl 100 für die höchstmögliche Lebensqualität und die Zahl 0 für die geringstmögliche Lebensqualität bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand.

5. Durchführen von Fehlerkontrollen

Der Fokus bei der Kontrolle sollte vor allem auf dem Vorgang der Dateneingabe in Excel und dem Umpolen der vier betroffenen Fragen liegen.

Nach abgeschlossener Transformation der Punktwerte erhält man Scores für jede der acht Kategorien des SF-12. Anhand dieser in Tabelle 4 dargestellten Kategorien wird der SF-12 im Folgenden ausgewertet.

Tabelle 4: Kategorien des SF-12

| | Bezeichnung der Kategorie | Fragennummer |
|---|---|---|
| 1 | Allgemeiner Gesundheitszustand (AGES) | 1 |
| 2 | Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU) | 2 + 3 |
| 3 | Körperliche Rollenfunktion (KÖRO) | 4 + 5 |
| 4 | Emotionale Rollenfunktion (EMRO) | 6 + 7 |
| 5 | Körperliche Schmerzen (SCHM) | 8 |
| 6 | Psychisches Wohlbefinden (PSYC) | 9 + 11 |
| 7 | Vitalität (VITA) | 10 |
| 8 | Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) | 12 |

Am Ende aller Befragungen ergeben sich für jeden Patienten fünf Ergebnisse für die Lebensqualität bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand. Mit Bezug auf verschiedene Kriterien und Eigenschaften der Patienten können die einzelnen Kategorien des SF-12 nun über die verschiedenen Befragungszeitpunkte hinweg verglichen werden.

### 2.4.2 OHIP-14

Der ebenfalls validierte Fragebogen OHIP-14 enthält 14 Fragen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine ergänzende Frage zur Einteilung der Patienten nach der prothetischen Versorgung ihres Gebisses. Die Fragen thematisieren die Einschränkungen bei Aussprache, Geschmack, Art und Zufriedenstellung der Ernährung, das Auftreten gegenüber Mitmenschen und aktuell auftretende Schmerzen. Auf jede dieser Fragen kann mit den gleichen fünf Antwortmöglichkeiten geantwortet werden. Möglich sind „nie“, „kaum“, „ab und zu“, „oft“ und „sehr oft“. Bei diesem Fragebogen, der immer als zweiter Teil der Befragung fungiert, sollen die Patienten die Fragen auf ihrer Gefühlsbasis der vergangenen sieben Tage beantworten. Es wird hier also ein kürzerer Zeitraum betrachtet als bei der Befragung durch den SF-12. Dies hat den Vorteil, dass bei der zweiten Befragung eine Woche nach der Operation die mundgesundheitsbezogene Gefühlslage der Patienten ziemlich genau erfasst werden kann. Der Fragebogen ist ebenfalls im Anhang abgebildet.

Die Auswertung des OHIP-14 erfolgt über einen Gesamtscore, welcher sich aus den Antworten der einzelnen Fragen zusammensetzt. Die Antwortmöglichkeiten werden dazu in Punkte umgewandelt, sodass sich eine Punktverteilung von 0 Punkte („nie“) über 1 Punkt („kaum“), 2 Punkte („ab und zu“), 3 Punkte („oft“) bis hin zu 4 Punkte („sehr oft“) ergibt. Diese einzelnen Scores bezogen auf jede der 14 Fragen werden zu einem Gesamtscore von maximal 56 Punkten zusammengerechnet. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto schlechter ist die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten zum Zeitpunkt der Befragung. Eine maximal schlechte Lebensqualität ergibt sich also bei einer Gesamtpunktzahl von 56 Punkten, während eine optimale mundgesundheitsbezogene Lebensqualität bei einer Gesamtpunktzahl von 0 Punkten festzustellen ist. Aufgrund der fünf Befragungszeitpunkte ergeben sich auch für die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität fünf Ergebnisse für jeden Patienten im Verlauf der Therapie. Sowohl die Gesamtwerte als auch die Werte der einzelnen Items können so im Verlauf der Therapie verglichen werden.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Erfassung der patientenbezogenen Daten und der Ergebnisse der Fragebögen geschah mit dem Programm Microsoft Excel. Zur deskriptiven Analyse der patientenbezogenen Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel absolute und relative Häufigkeiten errechnet. Außerdem wurden Minima, Maxima, Mittelwerte und Mediane bestimmt. Diese Daten wurden grafisch mittels Microsoft Excel dargestellt.

Die Auswertung der Ergebnisse der Fragebögen erfolgte mittels SPSS Statistics 28.0. Deskriptive Analysen erfolgten sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für bestimmte Untergruppen. Um die Signifikanz der Ergebnisse zu validieren, wurden die statistischen Tests nach Friedman bei verbundenen Stichproben und der Cochran-Q-Test durchgeführt.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden insgesamt 27 Patienten, davon 13 männliche und 14 weibliche, einbezogen. Dies entspricht einer Geschlechterverteilung von 51,9 % zu 48,1 % zugunsten der Frauen. Das Verhältnis ist also nahezu ausgeglichen.

Bezüglich des Alters waren die Patienten im Mittelwert 73 Jahre alt. Der Median lag bei 75 Jahren, das Minimum bei 40 Jahren und das Maximum bei 89 Jahren. Das mittlere Alter der Männer betrug 76 Jahre, während das mittlere Alter der Frauen 71 Jahre betrug. Im Vergleich waren also die männlichen Teilnehmer der Studie etwa fünf Jahre älter als die weiblichen Patienten.

Im Zuge der allgemeinen Anamnese wurde der Status des Nikotinabusus erhoben. Zum Beginn der chirurgischen Therapie gaben 7 der 27 Patienten einen aktuellen Nikotinabusus an (Tabelle 5).

Tabelle 5: Geschlechter- & Altersverteilung und Nikotinabusus (n = 27)

| | |
|---|---|
| Geschlecht | |
| Männlich | 13 (48,1 %) |
| Weiblich | 14 (51,9 %) |
| Alter | |
| Mittelwert | 73 |
| Median | 75 |
| Minimum | 40 |
| Maximum | 89 |
| Mittelwert Männer | 76 |
| Mittelwert Frauen | 71 |
| Nikotinabusus | |
| Ja | 7 (25,9 %) |
| Nein | 20 (74,1 %) |

## 3.2 Antiresorptiva-bedingte Hauptdiagnosen

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt die Verteilung der Hauptdiagnosen, aufgrund welcher die Patienten ein Antiresorptivum einnehmen mussten. Die am häufigsten auftretenden Allgemeinerkrankungen waren das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom mit jeweils fünf Fällen (18,5 %). Mit jeweils vier Fällen (14,8 %) waren als zweithäufigste Hauptdiagnose das gesondert betrachtete multiple Myelom und die Osteoporose vertreten. Des Weiteren umfasste die Studie drei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom (11,1 %), zwei Patienten mit sekundärer Osteoporose (7,4 %) und jeweils einen Patienten mit einem Thyroidkarzinom (3,7 %), einem Lungenkarzinom (3,7 %), einem andersartigen Non-Hodgkin-Lymphom (3,7 %) und einer aggressiven systemischen Mastozytose (3,7 %).

Von den insgesamt 27 Patienten waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bei 19 Patienten (70,4 %) Metastasen vorhanden und bei acht Patienten (29,6 %) wurden keine Metastasen vermerkt. Bei diesen acht Patienten handelte es sich zum einen um sechs Patienten, bei denen eine Form der Osteoporose diagnostiziert wurde, und zum anderen um einen Patienten mit multiplem Myelom sowie einen Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung der Haupterkrankungen und Metastasen (n = 27)

| | |
|---|---|
| Hauptdiagnose* | |
| Osteoporose | 4 (14,8 %) |
| Sek. Osteoporose | 2 (7,4 %) |
| Mammakarzinom | 5 (18,5 %) |
| Prostatakarzinom | 5 (18,5 %) |
| Nierenzellkarzinom | 3 (11,1 %) |
| Thyroidkarzinom | 1 (3,7 %) |
| Lungenkarzinom | 1 (3,7 %) |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 1 (3,7 %) |
| Multiples Myelom | 4 (14,8 %) |
| Aggr. syst. Mastozytose | 1 (3,7 %) |
| Metastasen | |
| Vorhanden | 19 (70,4 %) |
| Nicht vorhanden | 8 (29,6 %) |

*: gerundet zu 99,9 %

## 3.3 Verwendete Antiresorptiva

Die 27 Patienten wurden mit vier verschiedenen Antiresorptiva-Präparaten aufgrund ihrer zugrunde liegenden Allgemeinerkrankung therapiert. Insgesamt 16 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Auftretens der MRONJ Zoledronsäure, was einen Anteil von 59,3 % ausmacht. Hier ist festzuhalten, dass ein Patient der Studie zuvor Denosumab erhielt. Der Wechsel des Antiresorptivums erfolgte aber bereits vor dem Auftreten der Kiefernekrose. Als zweithäufigstes Antiresorptivum wurde der monoklonale Antikörper Denosumab eingesetzt. Insgesamt erhielten bei Auftreten der Nekrose des Kieferknochens neun Patienten Denosumab, was einem prozentualen Anteil von 33,3 % entspricht. Auch hier gab es einen Patienten, der zuvor ein anderes Antiresorptivum, in diesem Fall Risedronat, erhalten hat, bei dem es aber erst unter der Therapie mit Denosumab zur Entstehung der Kiefernekrose kam. Außerdem gab es einen Patienten der Studie, der eine Therapie mit Alendronsäure erhielt, und einen weiteren Patienten, welcher mit Pamidronsäure therapiert wurde, was jeweils einen Anteil von 3,7 % ausmacht. Bei Betrachtung der jeweiligen Antiresorptiva in Bezug auf die zugrunde liegende Allgemeinerkrankung ist kein klares Muster erkennbar. Sowohl Zoledronsäure als auch Denosumab, welche mit zusammen 92,6 % einen überwiegenden Anteil der verwendeten Präparate ausmachten, wurden jeweils bei karzinogenen und bei nichtkarzinogenen Erkrankungen eingesetzt. Bei umgekehrter Betrachtung der Grunderkrankung mit Bezug auf das jeweils verwendete Antiresorptivum ist lediglich anzumerken, dass die Patienten der Studie mit einem multiplen Myelom ausschließlich mit Zoledronsäure therapiert wurden. Ansonsten gab es auch hier keine weiteren eindeutigen Zusammenhänge (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verteilung der Antiresorptiva und Applikationsform (n = 27)

| | |
|---|---|
| Antiresorptivum | |
| Alendronsäure | 1 (3,7 %) |
| Pamidronsäure | 1 (3,7 %) |
| Zoledronsäure* | 16 (59,3 %) |
| Denosumab** | 9 (33,3 %) |
| Applikationsform | |
| Oral | 1 (3,7 %) |
| Subkutan | 9 (33,3 %) |
| Intravenös | 17 (63,0 %) |

*: Wechsel eines Patienten von Denosumab (s. c.) auf Zoledronsäure (i. v.)

**: Wechsel eines Patienten von Risedronsäure (p. o.) auf Denosumab (s. c.)

Betrachtet man die Applikationsform, so fällt auf, dass bei dem Großteil von 17 Patienten (63,0 %) das Antiresorptivum intravenös appliziert wurde. Eine subkutane Applikation wurde am zweithäufigsten durchgeführt (33,3 %) und eine orale Applikation erfolgte nur bei einem Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der MRONJ. Auch hierbei ist anzumerken, dass sich bei beiden Patienten, bei denen es in der Vergangenheit einen Wechsel des antiresorptiven Präparates gab, auch die Applikationsform geändert hat. Bei dem Patienten, welcher von Risedronat auf Denosumab wechselte, änderte sich die Applikationsform von oral zu subkutan. Bei dem Patienten, welcher von Denosumab auf Zoledronat wechselte, änderte sich hingegen die Applikationsform von subkutan zu intravenös. Statistisch erfasst wurden hier, wie auch bei der Darstellung der Verteilung der verwendeten Antiresorptiva, nur die Applikationsformen zum Zeitpunkt des Auftretens bzw. der Diagnose der MRONJ (Abbildung 2).

Zwischen der Art der Applikation und den verwendeten Antiresorptiva gab es, im Gegensatz zur Beziehung zwischen Antiresorptiva und Grunderkrankung, einen klaren Zusammenhang. Zoledronsäure wurde ausschließlich intravenös appliziert, Denosumab ausschließlich subkutan und Alendronsäure oral. Der mit Pamidronsäure therapierte Patient erhielt die Dosis ebenfalls intravenös.

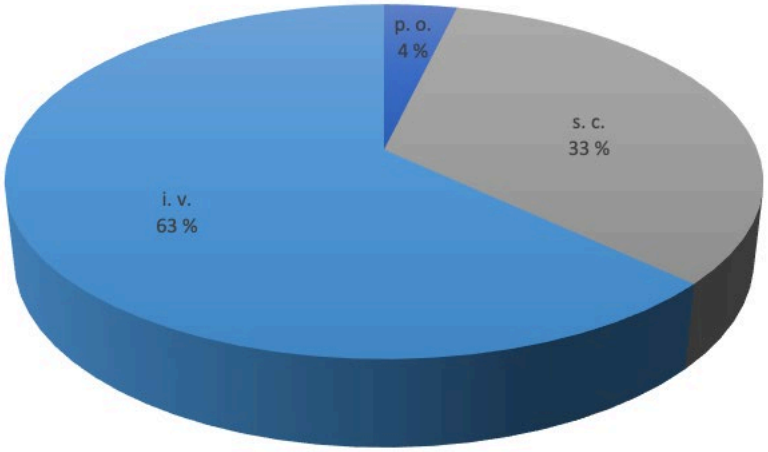


Abbildung 2: Verteilung der Applikationsformen (n = 27)

## 3.4 Risikoprofile

Die Einteilung der Patienten in die drei Risikoprofile erfolgte nach Betrachtung der zugrunde liegenden Grunderkrankung, dem verwendeten Antiresorptivum, der Applikationsart und der jeweiligen Dosierung. Die Kriterien für die Einteilung der Patienten in die Risikoprofile wurden bereits in Kapitel 1.2.2 dargestellt.

Bei Betrachtung der 27 Patienten der Studie wies ein Großteil von 21 Patienten (81,5 %) ein hohes Risikoprofil auf. Außerdem fielen zwei Patienten (7,4 %) in die Gruppe des mittleren Risikoprofils und die übrigen vier Patienten (11,1 %) wiesen ein lediglich niedriges Risikoprofil auf.

Wie bereits dargestellt wurde, erfolgt die Einteilung in die drei verschiedenen Risikoprofile für das Erlangen einer MRONJ anhand verschiedener Kriterien. Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen dem Risikoprofil und den drei bedeutendsten Faktoren (Applikationsart, verwendetes Antiresorptivum, Hauptdiagnose) dargestellt.

Bezogen auf die Applikationsart erhielten die vier Patienten mit niedrigem Risikoprofil ihr Antiresorptivum entweder oral (ein Patient) oder subkutan (drei Patienten). Von den beiden Patienten, die dem mittleren Risikoprofil zugeordnet werden konnten, wurde das Antiresorptivum einem Patienten subkutan und einem Patienten intravenös verabreicht. In der Gruppe des hohen Risikoprofils erfolgte die Aufteilung ebenfalls zwischen subkutaner und intravenöser Applikation. Die Verteilung lag hier bei 16 zu 5 zugunsten der intravenösen Gabe. Bei allen fünf Patienten mit subkutaner Applikation wurde ausschließlich Denosumab eingesetzt, während die intravenöse Gabe bei 15 Patienten mit Zoledronsäure und bei einem Patienten mit Pamidronsäure erfolgte (Abbildung 3).

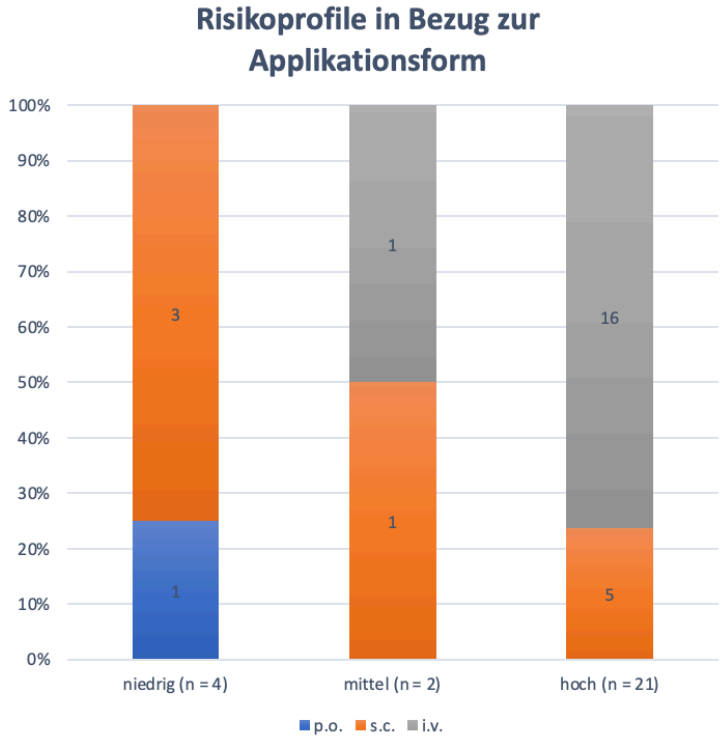


Abbildung 3: Verteilung der Risikoprofile in Bezug zur Applikationsform (n = 27)

Betrachtet man die Verteilung der Risikoprofile bezogen auf das verwendete Antiresorptivum, fällt – wie bereits oben beschrieben – auf, dass die Patienten mit hohem Risiko für die Entstehung einer Kiefernekrose überwiegend mit Zoledronsäure (15 Patienten) therapiert wurden. Zusätzlich wurden fünf Patienten mit Denosumab und ein Patient mit Pamidronsäure therapiert. Im mittleren Risikoprofil gab es eine Aufteilung zwischen intravenös verabreichter Zoledronsäure und subkutan verabreichtem Denosumab. Drei von vier Patienten im niedrigen Risikoprofil wurden ebenfalls mit Denosumab therapiert, während ein Patient p. o. Alendronsäure verabreicht bekam. Bei einer

Denosumab-Therapie wird zur Einteilung in die drei Risikoprofile zusätzlich anhand der vorliegenden Grunderkrankung unterschieden (Abbildung 4).

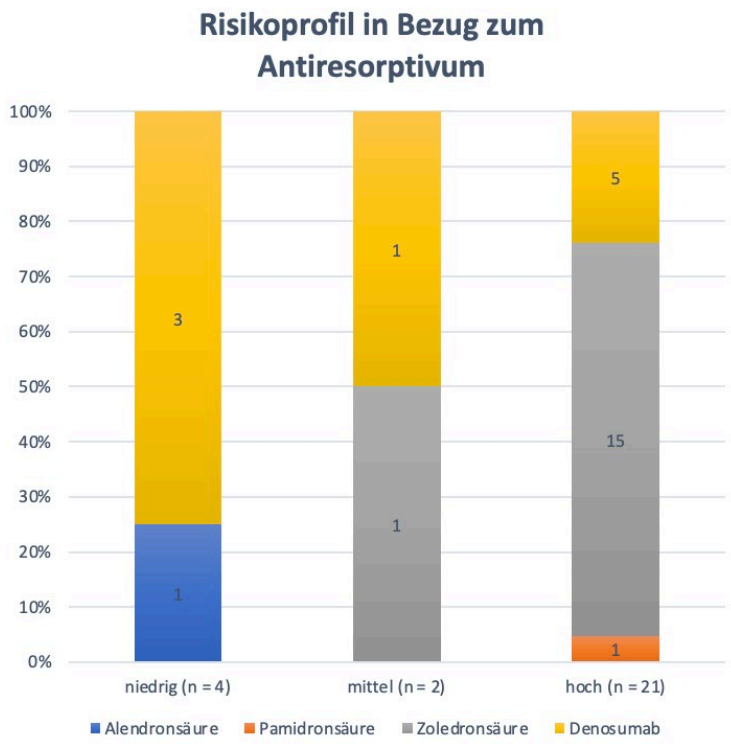


Abbildung 4: Verteilung der Risikoprofile in Bezug zum Antiresorptivum (n = 27)

Die Verteilung der Risikoprofile in Bezug zur Hauptdiagnose zeigte, dass sich im niedrigen Risikoprofil lediglich Patienten mit primärer Osteoporose und im mittleren Risikoprofil lediglich Patienten mit sekundärer Osteoporose befanden. Anhand des Kriteriums der Grunderkrankung entscheidet sich hier nun, wie bereits zuvor angesprochen, dass bei gleicher Medikation mit dem subkutan verabreichten Denosumab die Patienten in ihr bestimmtes Risikoprofil fallen. Daran anschließend befanden sich im hohen Risikoprofil überwiegend Patienten mit karzinogenen Grunderkrankungen. Bis auf eine Patientin, die an einer aggressiven systemischen Mastozytose litt, hatten 20 von 21 Patienten eine karzinogene Grunderkrankung und befanden sich aufgrund dieser, ergänzt vom Kriterium der Antiresorptiva-Medikation und -Applikation, im hohen Risikoprofil (Abbildung 5).

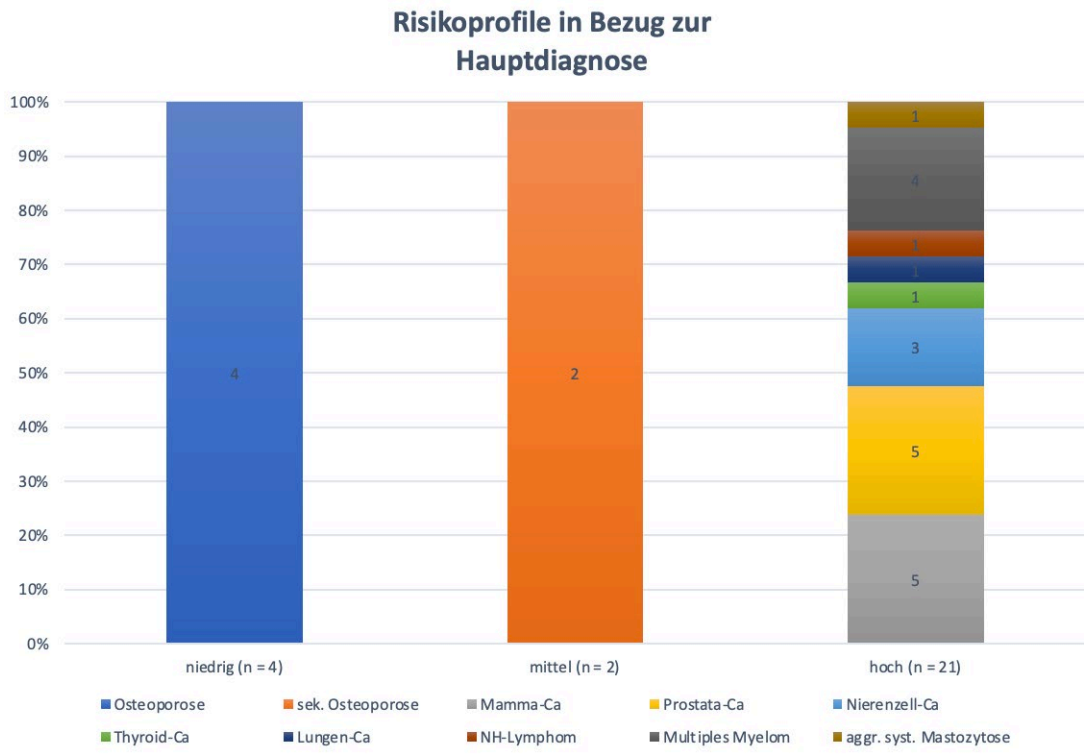


Abbildung 5: Verteilung der Risikoprofile in Bezug zur Hauptdiagnose (n = 27)

## 3.5 Dauer der Antiresorptiva-Therapie bis zum Zeitpunkt der Operation

Im Rahmen der Datenerhebung wurden sowohl der Start der Antiresorptiva-Therapie als auch der Zeitpunkt der Operation, also der Start der chirurgischen Therapie der MRONJ, festgehalten. Um die 27 Patienten anhand der Dauer der Einnahme des Antiresorptivums zu vergleichen, wurde der zeitliche Abstand zwischen den erfassten Zeitpunkten errechnet und folglich als statistische Größen dargestellt (Tabelle 8).

Daraus ergab sich eine mittlere Dauer von 61 Monaten zwischen erstmaliger Gabe des Antiresorptivums und OP-Zeitpunkt. Der Median lag bei 56 Monaten, das Minimum bei 15 Monaten und das Maximum bei 200 Monaten. Von dieser statistischen Berechnung ausgeschlossen wurde ein Patient, bei welchem die Induktionszeit nicht vollständig nachvollzogen werden konnte. Der Patient erhielt im Jahr 2019 einmalig den monoklonalen Antikörper Denosumab in einer Dosierung von 60 mg aufgrund eines Mammakarzinoms und wurde im Dezember 2020 aufgrund einer entstandenen MRONJ chirurgisch therapiert.

Dem längsten Intervall von 200 Monaten lag eine Therapie mit Pamidronsäure zugrunde. Diese wurde dem Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose intravenös in einer Dosierung von 90 mg alle vier Wochen seit dem Jahr 2004 verabreicht.

Das kürzeste Intervall hatte mit 15 Monaten ein Patient, dem aufgrund eines Mammakarzinoms intravenös Zoledronsäure in der Dosierung 4 mg alle vier Wochen verabreicht wurde.

Tabelle 8: Dauer der AR-Therapie bis zum OP-Zeitpunkt (n = 27)

| Dauer AR-Therapie bis zum OP-Zeitpunkt (in Monaten) | |
|---|---|
| Mittelwert | 61 |
| Median | 56 |
| Minimum | 15 |
| Maximum | 200 |

Die statistischen Daten zu den Induktionszeiten der jeweiligen Antiresorptiva wurden ebenfalls dargestellt (Abbildung 6). Alendronsäure wurde nur von einem Patienten p. o. eingenommen. Die Zeit bis zum Start der chirurgischen Therapie betrug 15 Monate. Wie bereits zuvor angesprochen, betrug die Induktionszeit bei dem mit Pamidronsäure therapierten Patienten 200 Monate. Bei der Betrachtung der neun Patienten, die zum Zeitpunkt des Auftretens der MRONJ mit Denosumab therapiert wurden, betrug das mittlere Zeitintervall zwischen Ersteinnahme und OP-Zeitpunkt 57 Monate. Die kürzeste Induktionszeit lag hier bei 21 Monaten und die längste bei 78 Monaten. Eine ähnliche Dauer zeigte sich bei der Betrachtung der 16 mit Zoledronsäure therapierten Patienten. Das mittlere Zeitintervall lag hier bei 56 Monaten, war also im Mittel nur einen Monat kürzer als bei den mit Denosumab therapierten Patienten. Gegensätzlich zu dieser Ähnlichkeit lagen Minimum und Maximum jedoch bei den Zoledronsäure-Patienten weiter auseinander. Das Minimum betrug hier 15 Monate und das Maximum 113 Monate.

Innerhalb der ersten zwei Jahre nach Beginn der antiresorptiven Therapie wurden vier Patienten (14,8 %) aufgrund einer entstandenen MRONJ operiert. In dem Intervall von zwei bis drei Jahren waren es drei Patienten (11,1 %) und vom dritten bis vierten Jahr nach Beginn der Therapie wurden zwei Patienten (7,4 %) operiert. Mit insgesamt sechs Patienten (22,2 %) wurden vom vierten bis fünften Jahr ihrer Antiresorptiva-Therapie die meisten Patienten aufgrund der entstandenen Nekrose operiert. Mit jeweils steigender Anzahl an Jahren sank danach die Anzahl der Patienten jeweils um einen Patienten, sodass fünf Jahre nach Therapiebeginn fünf Patienten (18,5 %), nach sechs abgeschlossenen Jahren vier Patienten (14,8 %) und nach mehr als sieben Jahren nach erster Einnahme drei Patienten operiert wurden. Bei diesen drei Patienten gab teils größere Unterschiede zwischen den einzelnen Induktionszeiten, sodass von dort an nicht mehr weiter differenziert wurde. Wie schon zuvor wurde ein Patient, bei dem die Induktionszeit nicht eindeutig bestimmt werden konnte, aus dieser Berechnung ausgeschlossen.

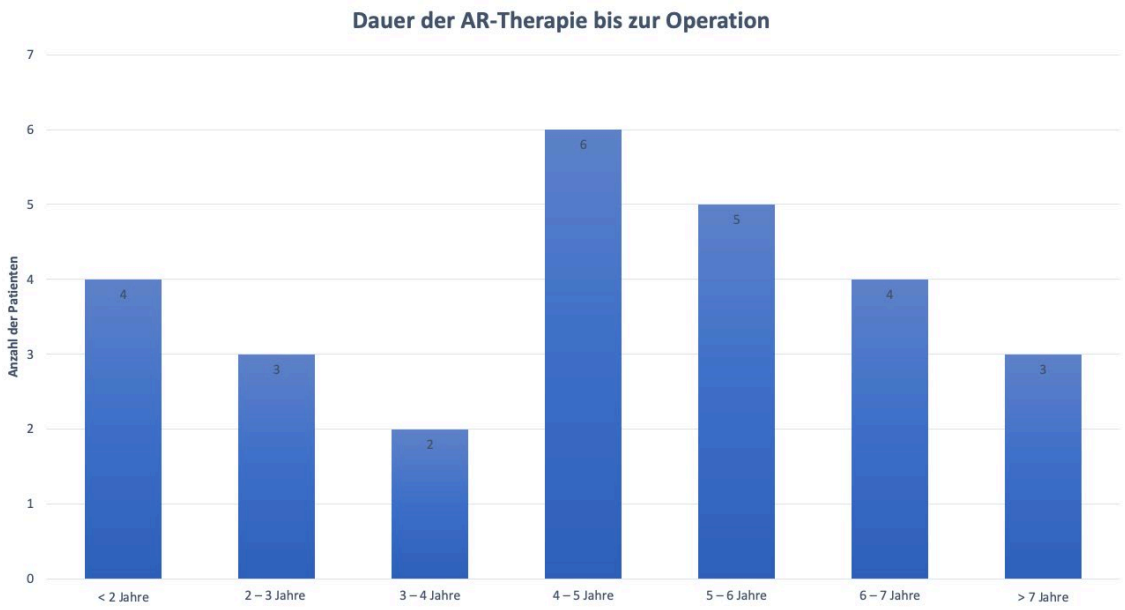


Abbildung 6: Verteilung der Induktionszeiten (n = 27)

## 3.6 Anzahl & Lokalisation der medikamentenassoziierten Kiefernekrosen

Die in der Studie betrachteten 27 Patienten wiesen insgesamt 42 medikamentenassoziierte Kiefernekrosen auf, was im Mittelwert 1,56 Nekrosen pro Patienten entspricht. Nekrotische Läsionen bei demselben Patienten wurden als separat gewertet, wenn die durch die Schleimhaut klinisch sichtbaren nekrotischen Knochenanteile deutlich voneinander abgrenzbar in anderen Regionen der Kiefer lagen. Von den insgesamt 42 Läsionen befanden sich 16 Läsionen im Oberkiefer und 26 Läsionen im Unterkiefer, was ein Verhältnis von 38,1 % zu 61,9 % ausmacht.

Bei Betrachtung in Sextanten lagen die meisten Läsionen im vierten Quadranten (zehn Läsionen), gefolgt von dem dritten Quadranten und der Unterkieferfront (jeweils acht Läsionen). Alle Sextanten im Oberkiefer wiesen jeweils weniger Läsionen auf. Im ersten Quadranten wurden sechs nekrotische Läsionen diagnostiziert, während im zweiten Quadranten und der Oberkieferfront jeweils fünf Läsionen auftraten (Abbildung 7).

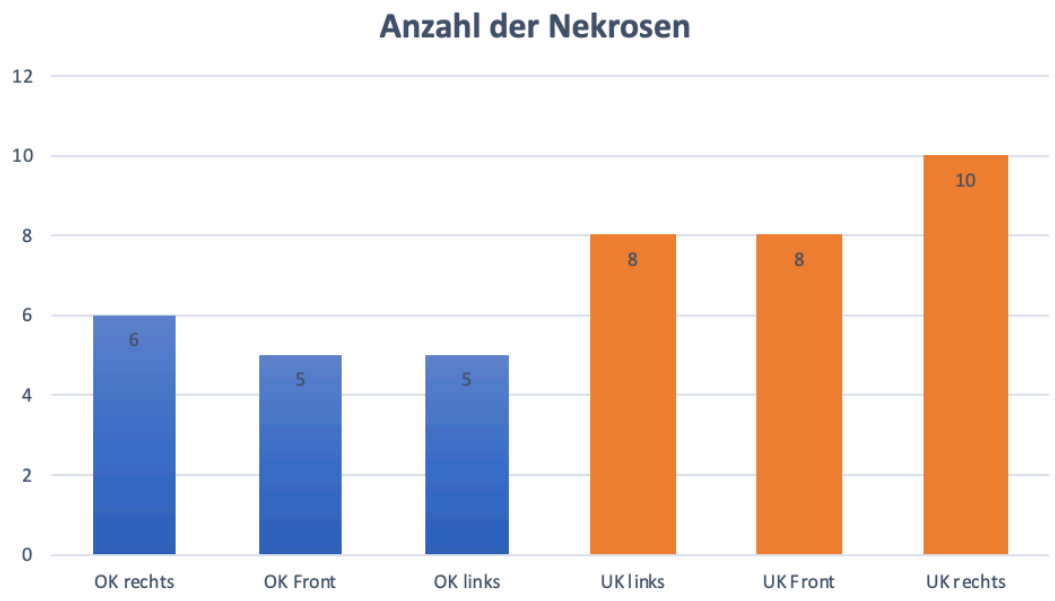


Abbildung 7: Anzahl der Nekrosen pro Sextanten (n = 27)

Die maximale Anzahl an nekrotischen Knochenarealen bei demselben Patienten lag bei drei Läsionen, was bei insgesamt vier Patienten der Fall war. Insgesamt zwei nekrotische Läsionen wiesen sieben Patienten auf, wohingegen sich bei dem Großteil von 16 Patienten lediglich ein nekrotisches Knochenareal zeigte (Abbildung 8).

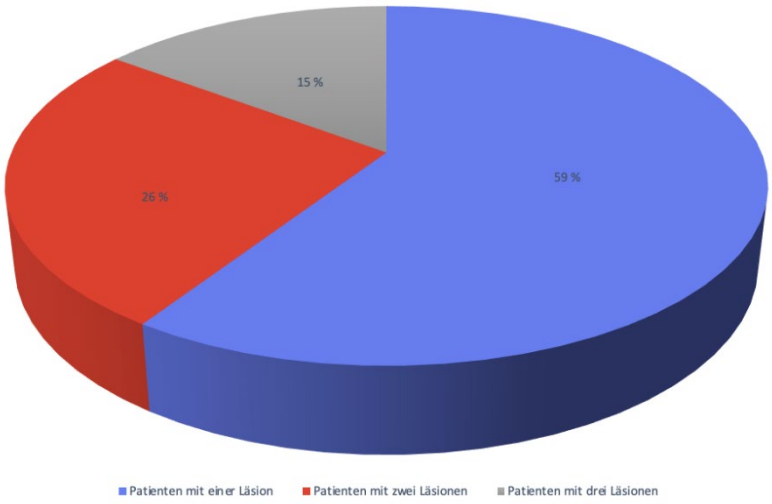


Abbildung 8: Verteilung der Läsionsanzahl (n = 27)

Bei Betrachtung der Patienten unabhängig von der Anzahl der Nekrosen zeigte sich ebenfalls eine Verteilung zugunsten des Unterkiefers. Insgesamt waren 15 Patienten von Läsionen lediglich im Unterkiefer betroffen, sieben Patienten von Läsionen im Oberkiefer. Die verbliebenen fünf Patienten zeigten nekrotische Läsionen sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer (Abbildung 9).

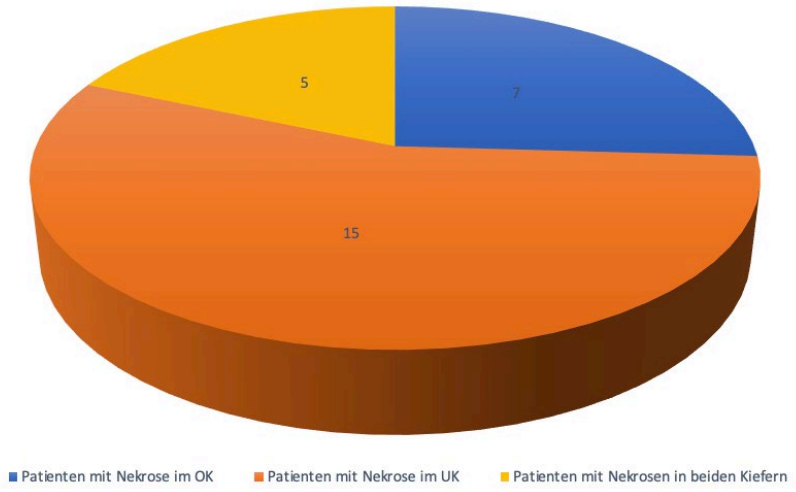


Abbildung 9: Anzahl der Patienten mit Nekrosen im Oberkiefer, Unterkiefer oder beiden Kiefern (n = 27)

## 3.7 Stadien der Kiefernekrosen zu Beginn und im Therapieverlauf

Das Studiendesign sah insgesamt fünf Befragungen zur Lebensqualität im Laufe der chirurgischen Therapie vor. Zu drei Zeitpunkten der Therapie fand eine Stadieneinteilung der vorliegenden nekrotischen Knochenläsionen bzw. der operativ therapierten Areale statt. Bei den Patienten, die mehrere Läsionen zu Beginn der chirurgischen Therapie aufwiesen, wurde die jeweilige Läsion gewertet, die das höchste Stadium hatte.

Die erste Stadieneinteilung („Baseline“) erfolgte beim Aufnahmetermin der Patienten in der Antiresorptiva-Sprechstunde der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Göttingen – parallel zur ersten Befragung bezüglich der allgemeingesundheitlichen und mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Anschließend wurden die Patienten operativ behandelt und durchliefen die zweite und dritte Befragung zu ihrer postoperativen Lebensqualität. Die zweite Stadieneinteilung erfolgte drei Monate postoperativ, parallel zur vierten Befragung, während die dritte und letzte Einteilung dann sechs Monate postoperativ, parallel zur fünften und ebenfalls letzten Befragung, stattfand. Die Verteilung der Patienten nach den Stadien ihrer nekrotischen Läsionen ist folgend dargestellt (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der Stadien über den Therapieverlauf (n = 27)

| | |
|---|---|
| Stadium Baseline | |
| Stadium 2 | 25 (92,6 %) |
| Stadium 3 | 2 (7,4 %) |
| Stadium nach 3 Monaten | |
| Stadium 0 | 17 (63,0 %) |
| Stadium 1 | 6 (22,2 %) |
| Stadium 2 | 4 (14,8 %) |
| Stadium posttherapeutisch (nach 6 Mon.) | |
| Stadium 0 | 13 (48,2 %) |
| Stadium 1 | 10 (37,0 %) |
| Stadium 2 | 4 (14,8 %) |

Zu Beginn befanden sich 25 der 27 Patienten im Stadium 2 und zwei Patienten im Stadium 3. Alle Patienten mussten nach den Einschlusskriterien zu Beginn der Therapie mindestens ein Stadium 2 aufweisen, welches im Patientenkollektiv deutlich überwiegt. Drei Monate nach der operativen Entfernung der nekrotischen Knochenläsionen befanden sich 17 Patienten im Stadium 0, sechs Patienten im Stadium 1 und vier Patienten im Stadium 2. Bei allen Patienten, die drei Monate postoperativ erneut ein Stadium 2 aufwiesen, lag zu Beginn der Therapie ebenfalls ein Stadium 2 vor. Die beiden Patienten mit einem Stadium 3 wiesen nach zwölf Wochen ein Stadium 0 bzw. ein Stadium 1 auf. Bei der letzten Stadieneinteilung sechs Monate nach der Operation waren 13 Patienten im Stadium 0, zehn Patienten im Stadium 1 und vier Patienten weiterhin bzw. erneut im Stadium 2. Folgend ist dies grafisch dargestellt (Abbildung 10).

Bei diesen zuletzt genannten vier Patienten konnte kein *downstaging*, also eine Verbesserung des Stadiums der vorliegenden nekrotischen Knochenläsionen, erzielt werden, da sie alle zu Beginn eine MRONJ im Stadium 2 hatten. Zwei von ihnen waren zwischenzeitlich, also bei der Stadieneinteilung nach drei Monaten, auf ein Stadium 0 herabgesunken, verschlechterten sich dann jedoch in den darauffolgenden Monaten bis hin zu einem erneuten Stadium 2. Die beiden anderen Patienten hatten trotz der operativ durchgeführten Therapie über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Kiefernekrose im Stadium 2.

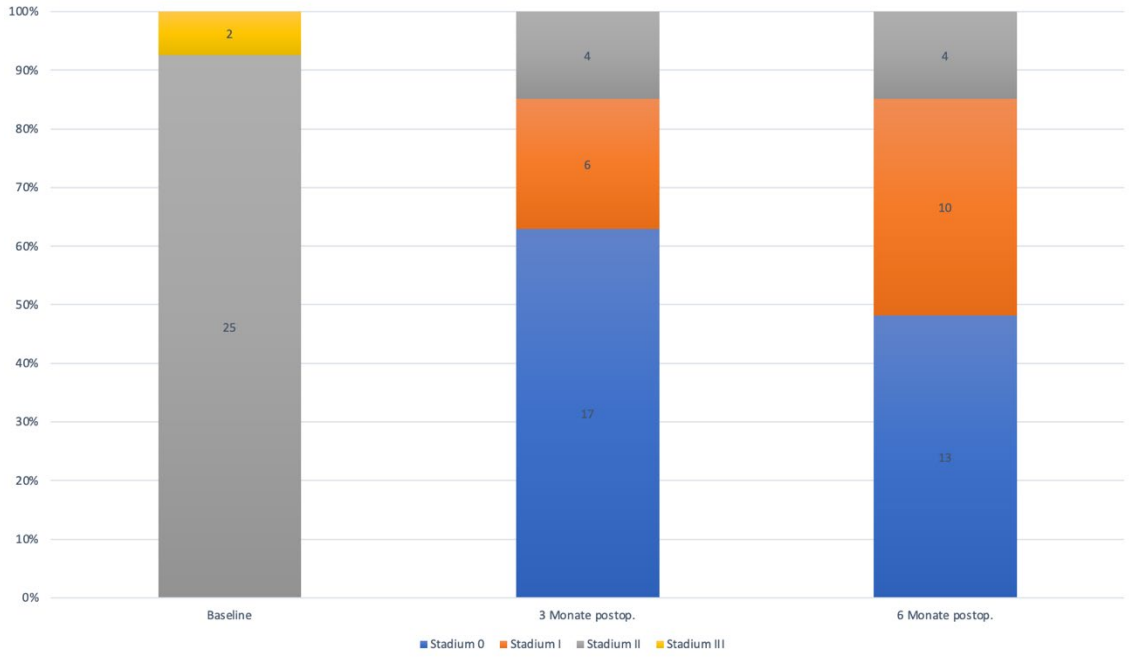


Abbildung 10: Verteilung der Stadien (n = 27)

Ein *downstaging* gelang also bei insgesamt 23 von 27 Patienten (Abbildung 11). Ein Therapieerfolg, definiert als Stadium 0 am Ende des Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten, lag hingegen nur bei 13 Patienten vor. Bei den anderen 14 Patienten befand sich die chirurgisch therapierte medikamentenassoziierte Knochenläsion weiterhin im Stadium 1 (zehn Patienten) oder sogar im Stadium 2 (vier Patienten).

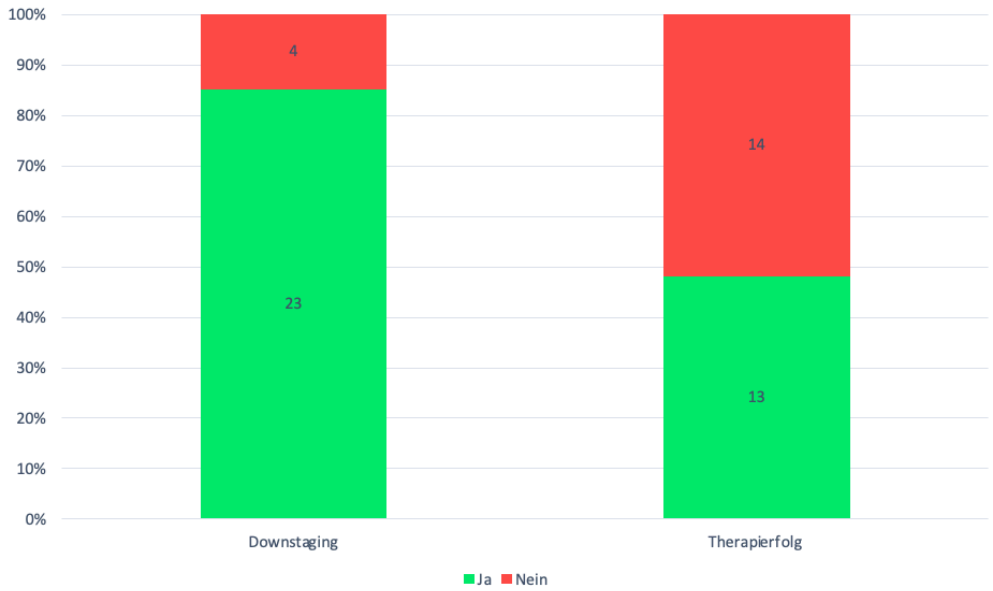


Abbildung 11: Verteilung von *downstaging* und Therapieerfolg (n = 27)

## 3.8 Ergebnisse des SF-12

### 3.8.1 Prüfung signifikanter Ergebnisse des SF-12

Es wurden nicht parametrische Tests in Form von verbundenen Stichproben durchgeführt, um die Signifikanz der Ergebnisse des Fragebogens SF-12 zu validieren. Jede der acht Kategorien des SF-12 wurde einzeln ausgewertet, um festzustellen, ob die Veränderung der Prozentränge und somit der Lebensqualität im Verlauf der fünf Befragungen eine Signifikanz hat.

Sechs der acht Kategorien (AGES, KÖFU, SCHM, PSYC, VITA, SOFU) wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse für Ränge nach Friedman ausgewertet. Die Kategorien KÖRO und EMRO wurden aufgrund der lediglich dichotomen Antwortmöglichkeiten von „Ja“ oder „Nein“ mit dem Cochran-Q-Test bei verbundenen Stichproben ausgewertet. Sowohl beim Friedman- als auch beim Cochran-Q-Test wurde als Nullhypothese angenommen, dass sich die Lebensqualität im Verlauf der Therapie nicht ändert.

Diese Nullhypothese konnte mit hoher Signifikanz bei den Kategorien „Allgemeiner Gesundheitszustand“ ($p < 0{,}001$), „Körperliche Schmerzen“ ($p < 0{,}001$), „Psychisches Wohlbefinden“ ($p < 0{,}001$) und „Vitalität“ ($p < 0{,}001$) widerlegt werden. Ebenfalls abgelehnt werden konnte die Nullhypothese für die Kategorien „Emotionale Rollenfunktion“ ($p = 0{,}028$) und „Soziale Funktionsfähigkeit“ ($p = 0{,}031$).

Nicht signifikante Ergebnisse wurden in den Kategorien „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ($p = 0{,}343$) und „Körperliche Rollenfunktion“ ($p = 0{,}582$) erzielt. Für diese beiden körperlichen Eigenschaften der allgemeinen Lebensqualität konnte nicht gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität im Verlauf der Therapie ändert bzw. verbessert.

### 3.8.2 Signifikante Veränderungen des SF-12 im Gesamtkollektiv

Die Punktwerte der fünf Befragungszeitpunkte wurden zudem deskriptiv ausgewertet, um mithilfe von Mittelwerten den Verlauf der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität zu beobachten. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs der 27 Patienten war bei den bereits oben angesprochenen sechs der acht Kategorien eine Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes zu erkennen. Die Stärke der Veränderung war je nach Kategorie unterschiedlich groß.

Der „Allgemeine Gesundheitszustand“ (AGES) stieg im Laufe der Therapie von 42 % vor der operativen Therapie auf 54 % sechs Monate postoperativ, mit einem Minimum zum Zeitpunkt der zweiten Befragung von 35 %. Hier war ein klar positiver Trend seit dem Zeitpunkt der Operation zu erkennen.

Bei der „Emotionalen Rollenfunktion“ (EMRO) verbesserte sich die Lebensqualität im Laufe der Therapie, jedoch im Vergleich zum „Allgemeinen Gesundheitszustand“ (AGES) ohne ein Minimum bei der zweiten Befragung.

In der Kategorie „Körperliche Schmerzen“ (SCHM) zeigte sich eine Veränderung von 59 % bei Erstbefragung zu 78 % zum Zeitpunkt der fünften Befragung (Abbildung 12).

Die beiden emotionalen Kategorien des „Psychischen Wohlbefindens“ (PSYC) und der „Vitalität“ (VITA) verbesserten sich von 66 % zu 78 % bzw. von 42 % zu 52 %.

Die letzte Kategorie, die „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU), verbesserte sich ebenfalls über den Beobachtungszeitraum von sechs Monaten von 84 % zu 95 %.

Der Vergleich der Mittelwerte der fünf verschiedenen Befragungen zeigte also, dass sich die Lebensqualität in sechs Kategorien des SF-12 signifikant verbesserte. Die deutlichste Verbesserung zeigte sich bei den körperlichen Schmerzen (SCHM). Hier gab es einen Anstieg zwischen erster und fünfter Befragung von 19 Prozentpunkten. Die geringste Veränderung gab es bei der emotionalen Rollenfunktion (EMRO) mit fünf Prozentpunkten.

Die beiden Kategorien ohne signifikante Veränderung, also die „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU) und die „Körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO), werden bei dieser und den weiteren Betrachtungen nicht genauer dargelegt.

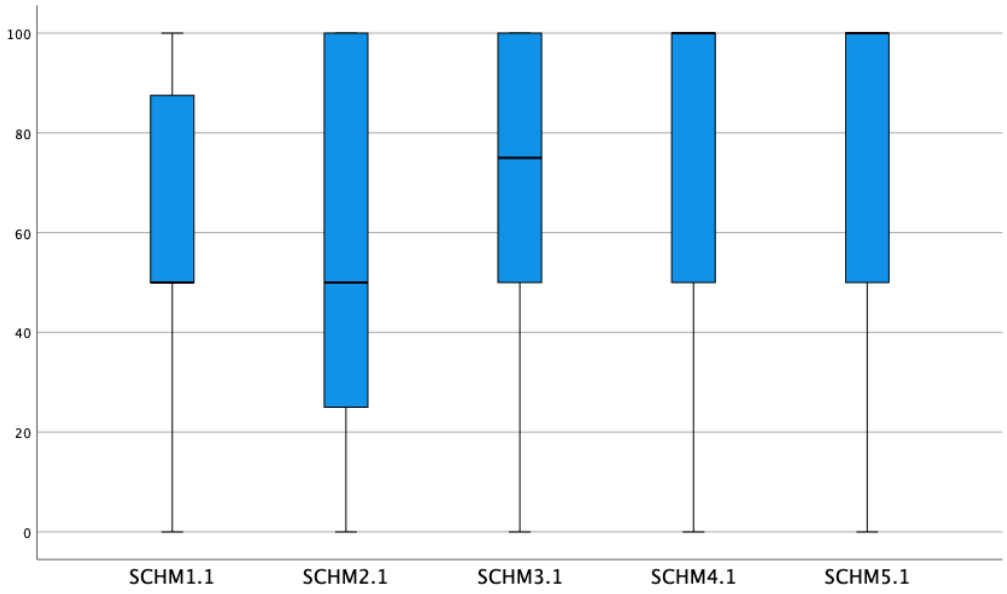


Abbildung 12: Kategorie des SF-12 mit deutlichster Veränderung im Gesamtkollektiv (SCHM)

### 3.8.3 Signifikante Veränderungen des SF-12 nach dem Geschlecht

In Bezug auf das Geschlecht als Unterscheidungsmerkmal ist zunächst festzuhalten, dass auch hier in den sechs signifikanten Kategorien ein Anstieg des allgemeinen Gesundheitszustandes vom Therapiebeginn bis zum Abschluss der Therapie nach sechs Monaten erkennbar war. Der Vergleich des männlichen Patientenkollektivs, bestehend aus 13 Männern, mit dem weiblichen Patientenkollektiv, bestehend aus 14 Frauen, zeigte für beide Gruppen in verschiedenen Kategorien ein unterschiedlich hohes Level an allgemeingesundheitlicher Lebensqualität.

In den Kategorien „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (AGES), „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC) und „Vitalität“ (VITA) zeigte sich, dass männliche Patienten ein höheres Level an Lebensqualität angaben. Dies konnte dadurch festgestellt werden, dass die prozentualen Mittelwerte zu den fünf verschiedenen Zeitpunkten der Befragung über den jeweiligen Mittelwerten der Frauen lagen. Bei der Vitalität konnte hier der deutlichste Unterschied festgestellt werden. Männer gaben hier ein deutlich besseres Level an Lebensqualität an als Frauen (Abbildung 13).

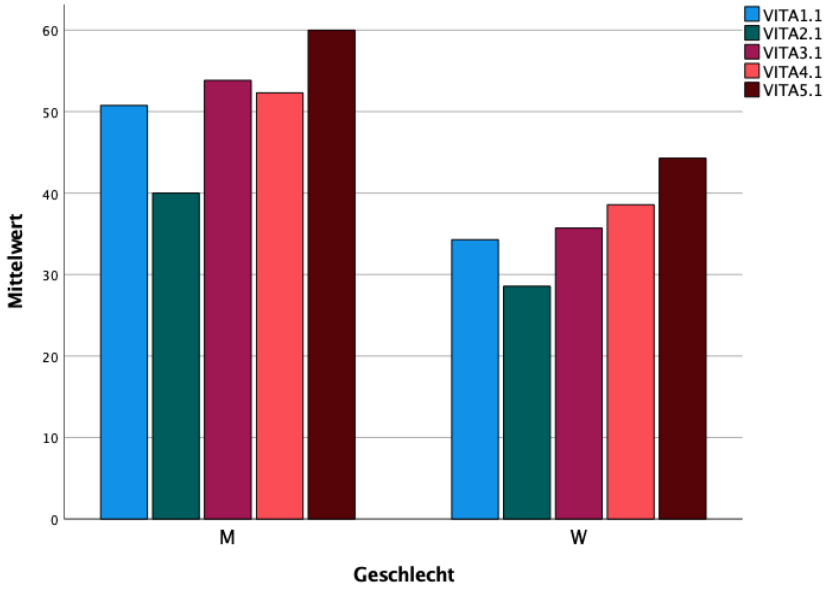


Abbildung 13: Kategorie des SF-12 mit deutlichstem Unterschied zugunsten der Männer (VITA)

Allein in der Kategorie „Emotionale Rollenfunktion“ (EMRO) zeigten die Frauen durch höhere Mittelwerte zu allen fünf Befragungszeitpunkten ein höheres Level an allgemeingesundheitlicher Lebensqualität (Abbildung 14).

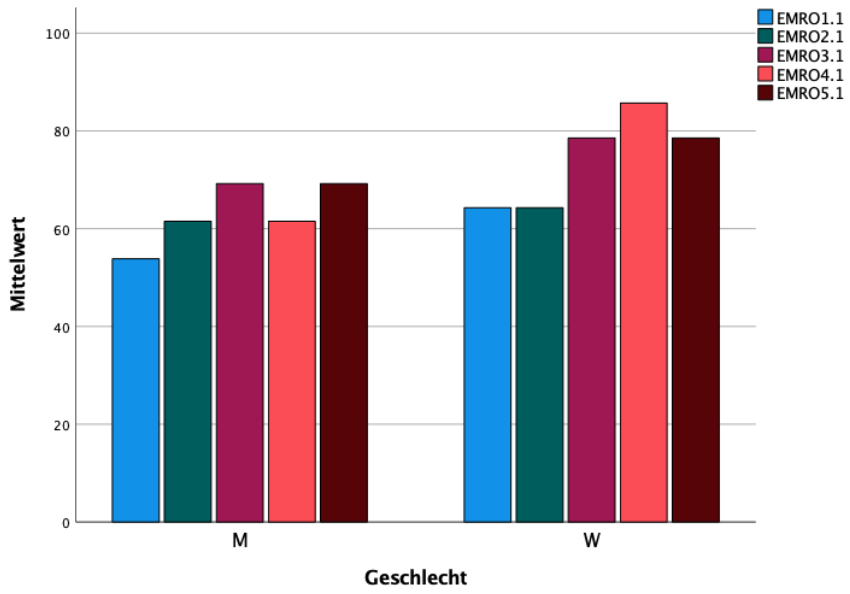


Abbildung 14: Kategorie des SF-12 mit deutlichstem Unterschied zugunsten der Frauen (EMRO)

Ähnliche Korrelationen des prozentualen Mittelwertes fanden sich bei den „Körperlichen Schmerzen“ (SCHM) und der „Sozialen Funktionsfähigkeit“ (SOFU). Probanden beider Geschlechter antworteten im Verlauf der Therapie hier ähnlich auf die Fragen, wodurch kein klarer Unterschied bezogen auf den Grad der Lebensqualität festzustellen war.

### 3.8.4 Signifikante Veränderungen des SF-12 nach der Hauptdiagnose

Des Weiteren wurden Korrelationen zwischen den verschiedenen Hauptdiagnosen bezogen auf die einzelnen Komponenten der allgemeingesundheitliche Lebensqualität aufgestellt. Dem Patientenkollektiv, bestehend aus 27 Patienten, lagen insgesamt zehn verschiedene Haupterkrankungen für die Indikation eines Antiresorptivums zugrunde. Diese waren zum einen die karzinogenen Erkrankungen Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Nierenzellkarzinom, Thyroidkarzinom, Lungenkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom und das davon gesondert betrachtete multiple Myelom. Außerdem waren die primäre und sekundäre Osteoporose vertreten sowie die aggressive systemische Mastozytose.

Der „Allgemeine Gesundheitszustand“ (AGES) verbesserte sich im Laufe der Therapie bei allen auf die Hauptdiagnose bezogenen Gruppen, außer bei den Patienten mit sekundärer Osteoporose, bei welchen der AGES im gesamten Therapieverlauf im Mittel unverändert blieb. Den stärksten Anstieg der Lebensqualität zeigte die Patientengruppe des Non-Hodgkin-Lymphoms, welche jedoch lediglich einen Patienten umfasste (Abbildung 15).

Die „Emotionale Rollenfunktion“ (EMRO) verbesserte sich bei Patienten mit einem Mammakarzinom, einem Prostatakarzinom und einem multiplen Myelom. Die zuletzt genannte Gruppe, bestehend aus vier Patienten, zeigte die größte Verbesserung mit durchschnittlich 50 Prozentpunkten.

Die Patienten mit primärer Osteoporose oder einem Lungen- und Mammakarzinom zeigten in der Kategorie „Körperliche Schmerzen“ (SCHM) eine deutliche Verbesserung im Laufe der Therapie. Ebenfalls einen Anstieg der Lebensqualität bezogen auf die körperlichen Schmerzen zeigten Patienten mit einem Prostatakarzinom, einem multiplen Myelom und einem Non-Hodgkin-Lymphom.

Das „Psychische Wohlbefinden“ (PSYC) stieg bei sieben der zehn Gruppen bezogen auf die Hauptdiagnose an und blieb im Vergleich von erster zu fünfter Befragung bei den anderen drei Gruppen gleich. Den stärksten Anstieg des psychischen Wohlbefindens verzeichnete die Gruppe des Lungenkarzinoms, welche jedoch nur aus einem Patienten bestand.

Ähnlich dazu stieg die „Vitalität“ (VITA) bei sechs Patientengruppen an und blieb bei vier auf einem ähnlichen bzw. gleichen Niveau. Den größten Anstieg gab es hier bei der Gruppe der aggr. syst. Mastozytose, welche jedoch ebenfalls nur einen Patienten umfasste.

Abschließend gab es in der Kategorie der „Sozialen Funktionsfähigkeit“ (SOFU) nur wenig Veränderung. Bei fünf der zehn Patientengruppen gab es keine Änderung der bei 100 % liegenden Lebensqualität bezogen auf die soziale Funktionsfähigkeit. Die übrigen Gruppen zeigten alle eine Verbesserung im Therapieverlauf.

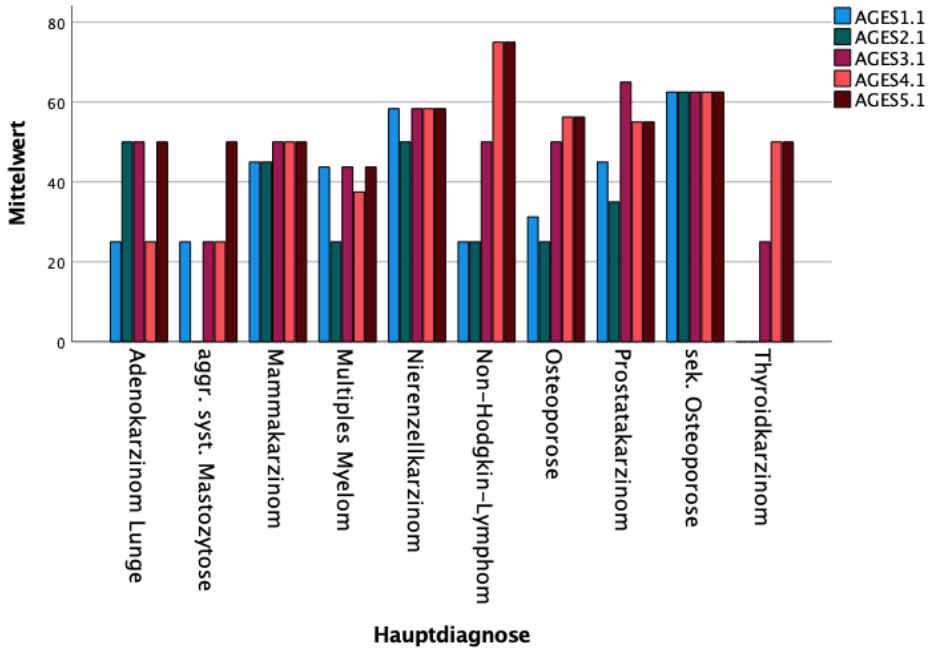


Abbildung 15: Kategorie des SF-12 mit deutlichster Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Hauptdiagnosen (AGES)

## 3.9 Ergebnisse des OHIP-14

### 3.9.1 Prüfung signifikanter Ergebnisse des OHIP-14

Um zunächst die Signifikanz der Ergebnisse zu überprüfen, wurde für das gesamte Patientenkollektiv eine zweifaktorielle Varianzanalyse nach Friedman durchgeführt. Die Nullhypothese, dass sich die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität im Verlauf der Therapie über die fünf Befragungszeitpunkte nicht verändert, konnte signifikant ($p < 0{,}001$) widerlegt werden. Bei paarweisen Vergleichen war ein Anstieg der Lebensqualität zwischen benachbarten Zeitpunkten der Befragung mit großer Signifikanz ($p < 0{,}001$) erkennbar. Lediglich zwischen der vierten und fünften Befragung ($p = 0{,}132$) blieb die Lebensqualität gleich gut. Ein ebenfalls nicht signifikanter Unterschied fand sich bei genauerer Betrachtung zwischen der ersten und der dritten Befragung ($p = 0{,}439$). Das mundgesundheitsbezogene Wohlbefinden lag also vier Wochen nach der Operation auf dem präoperativen Niveau, verbesserte sich von dort an jedoch stetig.

### 3.9.2 Signifikante Veränderungen des OHIP-14 im Gesamtkollektiv

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs von 27 Patienten zeigte sich anhand des Verlaufs der Mittelwerte, dass sich die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Therapie verbesserte. Wie bereits angesprochen spiegelt ein niedriger Punktwert hier eine hohe Lebensqualität wider.

Im Mittel gaben die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Befragung eine Lebensqualität von 8,5 Punkten an. Dieser Wert stieg bei der Befragung eine Woche nach der Operation zunächst im Mittel auf 14,1 Punkte an, sank aber stetig in den folgenden Befragungen. Vier Wochen nach der Operation lag der Mittelwert des gesamten Patientenkollektivs bei 6,9 Punkten, drei Monate postoperativ bei 2,8 Punkten und zum Ende des Befragungszeitraumes nach sechs Monaten lag der Mittelwert bei nur noch 1,2 Punkten. Eine optimale Lebensqualität wurde zu jedem Befragungszeitpunkt mindestens von einem Patienten angegeben. Auch bei Betrachtung der Maximalwerte, also der Punktwerte, die eine schlechte Lebensqualität widerspiegeln, zeigte sich der gleiche Verlauf. Der maximale Punktwert lag präoperativ bei 17 Punkten, stieg dann zunächst auf 40 Punkte an und sank ab dem dritten Befragungszeitpunkt stetig von 22 Punkten über 17 Punkte bis hin zu 8 Punkten sechs Monate nach der Operation (Abbildung 16).

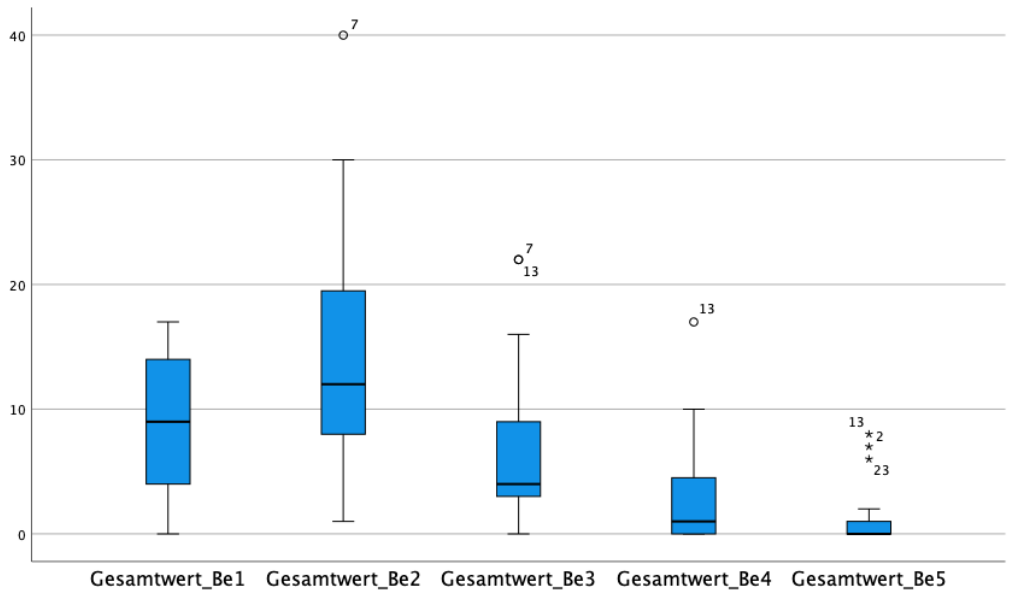


Abbildung 16: Veränderung der Gesamtwerte des OHIP-14 im Gesamtkollektiv

### 3.9.3 Signifikante Veränderungen des OHIP-14 nach dem Geschlecht

Bei Unterteilung des Patientenkollektivs nach dem Geschlecht war der gleiche Verlauf der Mittelwerte zu beobachten. Beide Geschlechter gaben ausgehend von der ersten Befragung präoperativ eine zunächst schlechtere Lebensqualität bei der zweiten Befragung an, die sich dann im Laufe der nächsten Befragungen stetig verbesserte.

Im Vergleich wird deutlich, dass das Level der Lebensqualität bei Männern grundsätzlich über dem der Frauen lag. Die Mittelwerte der Männer waren bei jeder Befragung verglichen mit den Mittelwerten der Frauen niedriger (Abbildung 17). Für die Maxima gilt dies ebenfalls.

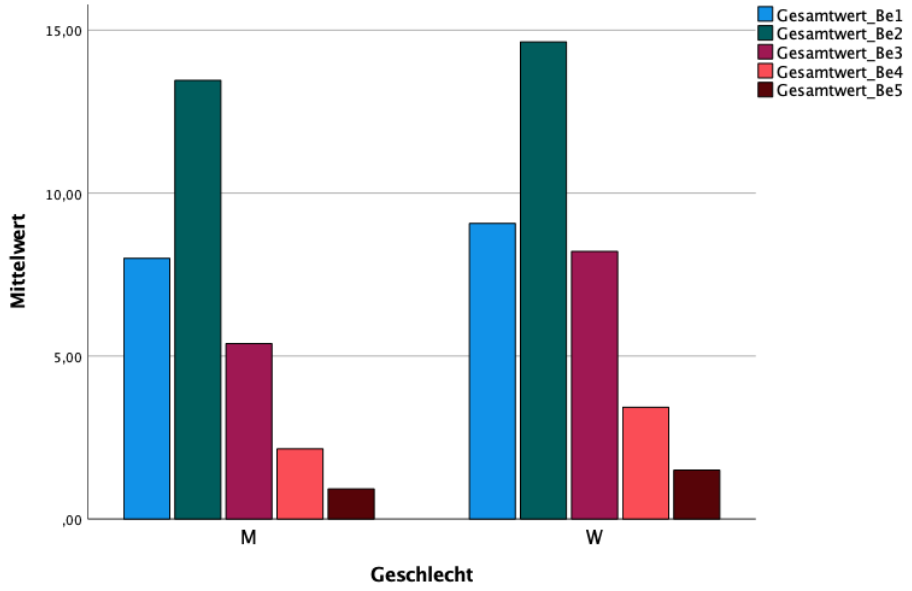


Abbildung 17: Veränderung der Gesamtwerte des OHIP-14 bezüglich des Geschlechts

### 3.9.4 Signifikante Veränderungen des OHIP-14 nach der Hauptdiagnose

Auch bei Betrachtung der Hauptdiagnose sanken die Punktwerte des OHIP-14 für jede Patientengruppe. Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich also unabhängig von der Haupterkrankung (Abbildung 18).

Die deutlichste Verbesserung war bei der Patientengruppe mit dem Lungenkarzinom zu erkennen. Hier stieg die Lebensqualität um einen Punktwert von 14 im Vergleich von erster zu letzter Befragung. Die Patienten mit primärer Osteoporose gaben mit einem Unterschied von zehn Punkten eine ähnlich große Verbesserung an, gefolgt von den Patientengruppen Prostatakarzinom, Mammakarzinom und aggr. syst. Mastozytose mit neun Punkten Differenz. Dahinter lag das multiple Myelom mit acht Punkten Unterschied.

Geringere Änderungen verzeichneten die Patienten mit einem Nierenzell-, Thyroidkarzinom und Non-Hodgkin-Lymphom. Keine Änderung gab es lediglich bei Patienten mit sekundärer Osteoporose. Trotz Schwankungen im Verlauf der Therapie lag sowohl bei der ersten als auch bei der fünften Befragung die Lebensqualität auf dem gleichen Niveau, welches jedoch mit dem Punktwert 0 bereits optimal war.

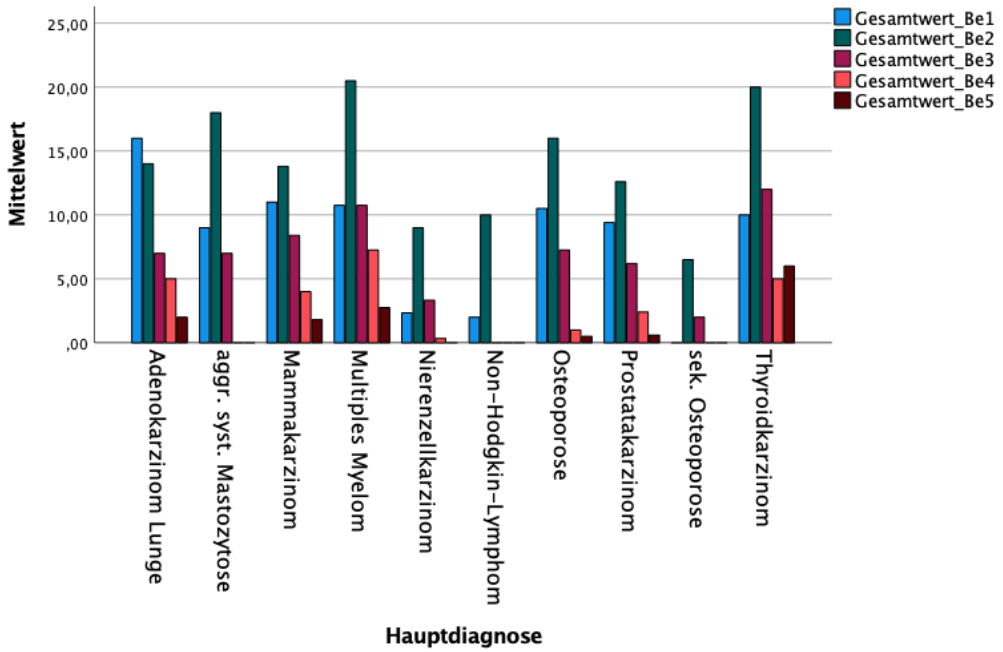


Abbildung 18: Veränderung der Gesamtwerte des OHIP-14 bezüglich der Hauptdiagnosen

# 4 Diskussion

## 4.1 Patientencharakteristika

### 4.1.1 Geschlecht und Alter

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus 27 Patienten, davon 13 männliche und 14 weibliche Probanden. Das Verhältnis zwischen den Geschlechtern war also nahezu ausgeglichen. Andere Studien, bei welchen wie in der hier durchgeführten Studie keine Patienten aufgrund ihrer Haupterkrankung ausgeschlossen wurden – wodurch es in der Folge zu einer deutlichen Ungleichverteilung zwischen den Geschlechtern kommen könnte –, zeigten trotzdem unterschiedliche Verteilungen. Ein ähnliches Verhältnis beinhaltete die Studie von Moll et al. (2021), in welcher 21 männliche und 22 weibliche Patienten betrachtet wurden. Einen deutlich größeren Anteil der Frauen zeigten die Studien von Capocci et al. (2017) und Oteri et al. (2018). Der Anteil weiblicher Probanden lag hier bei 70 % bzw. sogar bei 90 %. Im Gegensatz dazu gab es bei Miksad et al. (2011) eine Häufigkeitsverteilung zugunsten der Männer, jedoch mit 59 % nicht so deutlich wie bei den zuvor beschriebenen Studien in Richtung der Frauen.

Die zugrunde liegenden Haupterkrankungen und ihre Häufigkeitsverteilung können zur Erklärung der ausgeglichenen Verteilung der Geschlechter herangezogen werden. So ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau, während das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung des Mannes darstellt. Im Vergleich kommt das Mammakarzinom jedoch leicht häufiger vor als das Prostatakarzinom. Die nächsthäufigste maligne Erkrankung, welche Ursache einer entstandenen MRONJ ist, ist das Lungenkarzinom. Hier liegt bei ungefähr gleichen Häufigkeiten die Verteilung leicht zugunsten der Männer (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidermiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019). Bei Betrachtung der Verteilung der Patienten mit diagnostizierter Osteoporose lag die Prävalenz in der hier durchgeführten Studie deutlich zugunsten der Frauen. Diese Verteilung wird durch die Daten des Robert Koch-Instituts zur Prävalenz der Osteoporose in Deutschland bestätigt (Fuchs et al. 2017). Die Studie von Hauer et al. (2020), welche lediglich Patienten mit diagnostizierter Osteoporose und daraufhin entstandener MRONJ einschloss, untermauert die deutliche Häufigkeitsverteilung zugunsten der Frauen ebenfalls.

Der Altersdurchschnitt der Patienten lag bei 73 Jahren. Vergleichbare Altersstrukturen sind in mehreren Studien beschrieben (Hauer et al. 2020; Oteri et al. 2018). Das Vorhandsein eines derartigen Patientenkollektivs lässt sich ebenfalls mit der Betrachtung der zugrunde liegenden Haupterkrankungen erklären. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Frauen für ein Mammakarzinom liegt etwa bei 64 Jahren und in Korrespondenz dazu erkranken Männer im Durchschnitt mit 72 Jahren an einem Prostatakarzinom (Robert Koch-Institut

und die Gesellschaft der epidermiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2019). Auch die weiteren Haupterkrankungen der Patienten untermauern den Altersdurchschnitt dieser Studie nach Betrachtung der durchschnittlichen Werte. Sowohl das mittlere Alter für das Erlangen eines multiplen Myeloms mit 72 Jahren bei Männern und mit 74 Jahren bei Frauen als auch das durchschnittliche Erkrankungsalter von 68 bis 72 Jahren für ein Nierenzellkarzinom stützen den gesamten Altersdurchschnitt dieser Studie.

Im Unterschied zu den malignen Erkrankungen kann die Osteoporose in nahezu jedem Alter auftreten. Die überwiegende Form, die primäre/postmenopausale Osteoporose, zeigt eine deutlich gesteigerte Prävalenz ab dem 65. Lebensjahr und bestätigt somit ebenfalls den Altersdurchschnitt in dieser Studie (Fuchs et al. 2017).

### 4.1.2 Haupterkrankung und verwendete Antiresorptiva

Die zugrunde liegenden Haupterkrankungen in dieser Studie waren weit gestreut. Zusammengefasst waren 77,8 % der Patienten von malignen Erkrankungen betroffen und wiederum 22,2 % von einer Form der Osteoporose. Ähnliche Zahlen finden sich in der Studie von Ruggiero et al. (2004). Das Patientenkollektiv bestand hier zu 87 % aus Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und zu 13 % aus Osteoporose-Patienten.

Die häufigsten Erkrankungen waren das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom mit jeweils 18,5 % der Patienten, gefolgt von dem multiplen Myelom mit 14,8 % der 27 Patienten dieser Studie. Die Rangfolge bezogen auf die Häufigkeit der einzelnen malignen Erkrankungen war in der Studie von Moll et al. (2021) sehr ähnlich. Während das Prostatakarzinom gefolgt vom Mammakarzinom ebenfalls die beiden häufigsten Erkrankungen waren, folgte auch hier das multiple Myelom als dritthäufigste Haupterkrankung. Außerdem lag die Gruppe der Patienten mit nicht malignen Erkrankungen, hier ebenfalls lediglich die Osteoporose, mit 16 % bei einer ähnlichen Größe. Das multiple Myelom wird, obwohl es unter die Non-Hodgkin-Lymphome fällt, hier gesondert von dem Patienten mit einem andersartigen Non-Hodgkin-Lymphom betrachtet, da die Prävalenz der MRONJ vor allem bei dem multiplen Myelom als bedeutend beschrieben wird (Then et al. 2012; Walter et al. 2010). Im Gegensatz dazu werden für explizit andersartige Non-Hodgkin-Lymphome keine Prävalenzen angegeben.

Die Patienten dieser Studie wurden überwiegend mit Bisphosphonaten therapiert. Zoledronsäure, welche mit 59,3 % mehr als die Hälfte aller Patienten erhielten, wurde am häufigsten verwendet. Andere Bisphosphonate, hier Alendronat und Pamidronat, erhielt nur jeweils ein Patient. Die übrigen 33,3 % der Patienten erhielten eine Denosumab-Medikation. Auch hier ähneln die Verteilungen jenen in der Studie von Moll et al. (2021), in welcher mit 65 % die meisten Patienten Zoledronsäure erhielten. Die zweitgrößte Gruppe, Patienten unter einer Denosumab-Medikation, war mit 30 % ähnlich groß.

Durch die überwiegend vorliegende Medikation mit der Zoledronsäure erhielten deutlich mehr Patienten ihre Medikation intravenös im Vergleich zur oralen Applikation. Während

17 der 27 Patienten ihr Bisphosphonat intravenös erhielten, wurde nur einem Patienten ein orales Bisphosphonat, welches in diesem Fall die Alendronsäure war, verabreicht. Das Denosumab-Präparat wurde bei allen Patienten subkutan verabreicht. Diese Daten bezogen auf die Applikationsart sind auf die gebräuchliche Art und Weise der Applikation der jeweiligen Präparate gemäß ihrer Gebrauchsinformation zurückzuführen.

### 4.1.3 Induktionszeiten und Lokalisation

Bei Betrachtung der Induktionszeiten vom Start der antiresorptiven Therapie bis zum Zeitpunkt der Operation konnte festgestellt werden, dass die beiden Induktionszeiten der am meisten verwendeten Antiresorptiva-Präparate nahezu identisch sind. So lag die Induktionszeit bei Patienten mit einer Zoledronsäure-Medikation im Durchschnitt bei 56 Monaten und bei Patienten, welche Denosumab einnahmen, bei 57 Monaten. Die jeweiligen Daten zur Alendronsäure und Pamidronsäure stellen sowohl das Minimum mit 15 Monaten als auch das Maximum mit 200 Monaten dar. Die Aussagekraft ist hier jedoch stark eingeschränkt, da die Daten lediglich von jeweils einem Patienten stammen.

Oteri et al. (2018), welche in ihrer Studie lediglich orale Bisphosphonate einschlossen, vermerkten eine längere Induktionszeit mit 85 Monaten. Deutlich kürzere Induktionszeiten hingegen wurden in der Studie von Miksad et al. (2011) vermerkt, in welcher die durchschnittliche Dauer bei Zoledronsäure-Patienten bei 2,2 Jahren lag.

Mit einem Verhältnis von 61,9 % zu 38,1 % befanden sich bei Betrachtung der Lokalisation mehr Läsionen der MRONJ im Unterkiefer der Patienten dieser Studie. Eine Verteilung dieser Art findet sich auch in multiplen anderen Studien (Capocci et al. 2017; Moll et al. 2021; Oteri et al. 2018). Bei fünf Patienten konnte neben einer Nekrose im Unterkiefer auch eine zusätzliche Läsion im Oberkiefer diagnostiziert werden. Nicht nur die Anzahl der Nekrosen im Unterkiefer betrug weitaus mehr als die Hälfte aller beobachteten Läsionen, sondern auch die Anzahl der Patienten mit lediglich Nekrosen im Unterkiefer war größer als die Anzahl der Patienten mit Nekrosen im Oberkiefer und mit Nekrosen in beiden Kiefern zusammen. Während hier 15 der 27 Patienten nur Nekrosen im Unterkiefer aufwiesen, hatten sieben Patienten ausschließlich Nekrosen im Oberkiefer und fünf Patienten in beiden Kiefern.

Sowohl bei der Betrachtung diagnostizierter nekrotischer Läsionen als auch bei der Betrachtung der Patienten als primäre Größe offenbart sich die deutliche Verteilung zugunsten des Unterkiefers. Als Ursache für das in vielen Studien festgestellte vermehrte Auftreten der MRONJ im Unterkiefer wird u. a. die geringere Durchblutung im Unterkiefer im Vergleich zum Oberkiefer diskutiert (Reuther et al. 2003).

## 4.2 Design der Studie

Die medikamentenassoziierte Kiefernekrose als Folge einer antiresorptiven Therapie ist, wie bereits angesprochen, ein neueres Krankheitsbild mit einer bisher geringen Studienlage. In den vergangenen Jahren wurden vor allem Untersuchungen zur Entstehung und der Prävalenz, der richtigen Diagnostik und verschiedenen Therapiemöglichkeiten durchgeführt (Oteri et al. 2018; Ruggiero et al. 2004; Ruggiero et al. 2014; Saad et al. 2012).

Eine dagegen noch geringere Studienlage liegt bei der Untersuchung der Lebensqualität im Zusammenhang mit einer MRONJ vor. Der überwiegende Teil der vorliegenden Untersuchungen beschäftigt sich mit der Veränderung der Lebensqualität von Patienten nach Erlangen einer MRONJ (Campisi et al. 2020; Capocci et al. 2017; Cassia Tornier et al. 2021). In diesen Studien ist die Lebensqualität meist jedoch nur die sekundär betrachtete Größe neben primär therapeutischen Ergebnissen. Untersuchungen der Lebensqualität oder gar der Entwicklung dieser im Verlauf der Therapie der erlangten MRONJ wurden bislang noch nahezu nicht durchgeführt.

In diesem Aspekt liegt eine der größten Stärken dieser Studie. Die Untersuchung der Lebensqualität der Patienten zum Zeitpunkt der Therapie ihrer MRONJ ist bereits wenig untersucht. Nachdem Befragungen zur Lebensqualität von Patienten nach Diagnose der Haupterkrankung und nach dem Erlangen der MRONJ durchgeführt wurden, wird in dieser Studie ein neues Kapitel der Veränderung der Lebensqualität der betroffenen Patienten aufgeschlagen. Hinzu kommt, dass nicht nur eine Befragung zum Zeitpunkt der Diagnose der MRONJ durchgeführt wurde, sondern der Verlauf einer möglichen Veränderung der Lebensqualität durch mehrere Befragungen während der Therapie untersucht werden konnte.

Die Studie mit den bislang größten Übereinstimmungen mit der hiesigen Studie ist die Untersuchung von Moll et al. (2021). Mit der Lebensqualität als primärem Faktor wurden Patienten mit einer MRONJ im Stadium 3 im Verlauf ihrer chirurgischen Therapie befragt. Die Befragungen fanden ebenfalls mit zwei verschiedenen Fragebögen statt. Zum einen wurde der OHIP-14 genutzt, welcher in dieser Studie ebenfalls zur Anwendung kam, und zum anderen der EORTC QLQ-H&N35 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionaire Head and Neck Cancer Module 35). Dieser zweite Fragebogen wurde erstellt, um die Lebensqualität bei Patienten mit einem Karzinom im Kopf-/Halsbereich zu detektieren. Er bezieht sich also eher auf die zugrunde liegende Allgemeinerkrankung, während der Fragebogen OHIP-14 sich speziell auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität bezieht. Anstatt des Fragebogens EORTC QLQ-H&N35 wurde in dieser Studie der SF-12, eine Kurzversion des SF-36, verwendet, welcher Fragen deutlich zur Lebensqualität bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand stellt. Vorteil der Verwendung des SF-12 und OHIP-14 und damit eine weitere Stärke dieser Studie ist, dass mögliche Unterschiede zwischen der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Therapie

der MRONJ herausgestellt werden können. Die Zeitpunkte der Befragungen waren in beiden hier dargestellten Studien ähnlich. So wurden die Patienten in der Studie von Moll et al. (2021) zu drei Zeitpunkten – präoperativ, sechs Wochen postoperativ und sechs Monate postoperativ – befragt. In der hier durchgeführten Studie wurden die Patienten ebenfalls ab einem präoperativen Zeitpunkt bis hin zu sechs Monaten postoperativ befragt. Jedoch gab es hier insgesamt fünf Befragungen anstatt drei. Durch diese zwei zusätzlichen Befragungen kann die Entwicklung der Lebensqualität, sowohl allgemeingesundheitlich als auch mundgesundheitsbezogen, genauer evaluiert werden. Die Zeitintervalle, die eine Befragung eine Woche nach der Operation sowie vier Wochen und drei Monate postoperativ vorsahen, wurden bewusst parallel zu den klinischen Kontrollen gewählt und haben hier einen Vorteil gegenüber der alleinigen Befragung nach sechs Wochen, welche in der Studie von Moll et al. (2021) durchgeführt wurde.

Bei Betrachtung der Fallzahl zeigt sich eine Schwäche der vorliegenden Studie. Zwar ist die Fallzahl von hier 27 Patienten mit der Studie von Moll et al. (2021) mit 43 Patienten vergleichbar, jedoch liegt sie ein gutes Stück darunter. Betrachtet man andere Studien, die das Thema der Lebensqualität bei MRONJ-Patienten behandeln, liegen die Fallzahlen ebenfalls grundsätzlich höher als in dieser Studie. So zeigt das Review von Murphy und Mannion (2020), die eine strukturierte Analyse von acht verschiedenen Untersuchungen zur Lebensqualität bei MRONJ-Patienten durchführten, teils vergleichbare bis tendenziell höhere Fallzahlen, aber auch teilweise deutlich niedrigere Patientenzahlen.

Diese niedrigen Fallzahlen als Problem hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse sind jedoch schwer zu vermeiden. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen von Patienten mit einer Kiefernekrose als Folge einer antiresorptiven Therapie können die Studien lediglich eine geringe Anzahl Patienten aufweisen oder würden bei angestrebten hohen Fallzahlen enorm viel Zeit in Anspruch nehmen. Anschließend daran ist ein Vergleich von Untergruppen bei den Studien noch weniger aussagekräftig, da die Patientenzahl dadurch natürlich noch weiter sinkt. Vor diesem Hintergrund müssen jegliche Ergebnisse der Studien über die Lebensqualität bei MRONJ-Patienten mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden (Murphy und Mannion 2020).

Die Ein- und Ausschlusskriterien decken sich überwiegend mit den Kriterien der vergleichbaren Studien, da diese auf den definierten charakteristischen Eigenschaften einer MRONJ beruhen (Ruggiero et al. 2014). Der Unterschied in dieser Studie ist der Einschluss allein von Patienten, die eine sich mindestens im Stadium 2 befindende MRONJ aufwiesen. Dieses Einschlusskriterium minimiert zusätzlich das oben angesprochene kleine Patientenkollektiv. Bei den im Review von Murphy und Mannion (2020) dargestellten Studien war ein bestimmtes Stadium der MRONJ in keinem Fall ein Ein- oder Ausschlusskriterium. Die Ergebnisse bezüglich der Entwicklung der Lebensqualität im Verlauf der chirurgischen Therapie sind in dieser Studie durch das Einschlusskriterium einer MRONJ im Stadium 2 oder 3 besser vergleichbar, da die Patienten somit eine ähnliche

Ausgangssituation hatten. Lediglich in der Studie von Moll et al. (2021) wurde das Stadium der MRONJ als zusätzliches Einschlusskriterium hinzugezogen. Bei allen 43 dort betrachteten Patienten wurde zu Beginn der Studie eine MRONJ im Stadium 3 diagnostiziert und diese dann bei allen Patienten, wie auch in dieser Studie, chirurgisch therapiert.

## 4.3 Lebensqualität bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand

Die 27 Patienten dieser Studie wurden zu fünf verschiedenen Zeitpunkten im Laufe ihrer chirurgischen Therapie mithilfe von zwei verschiedenen Fragebögen zu ihrer Lebensqualität befragt. Um die Lebensqualität bezogen auf den allgemeinen Gesundheitszustand messbar zu machen, wurde der Fragebogen SF-12 verwendet. Gründe für die Verwendung dieses Fragebogens sind die bis dato häufige Anwendung und Validität. Der SF-36, die originale Langversion des SF-12, ist laut Lauterbach und Schrappe (2004) das am häufigsten verwendete Messinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Um vor allem die Befragungszeit der Patienten zu verkürzen, wurde hier der SF-12 eingesetzt. Trotz der Kürzung des Fragenkataloges auf ein Drittel der Fragen zeigt der SF-12 im Vergleich zur Originalversion ähnliche Ergebnisse bei der Auswertung (Ware et al. 1996).

Sowohl die Entstehung einer MRONJ als auch die Therapie dieser nehmen durch ihre Lokalisation primär Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Jedoch konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden, dass die Entstehung einer Kiefernekrose ebenfalls Einfluss auf die allgemeingesundheitliche Lebensqualität hat. Dieser Einfluss ist in mehreren Studien als negativ beschrieben worden (Campisi et al. 2020; Capocci et al. 2017; Cassia Tornier et al. 2021). Die Entstehung einer Kiefernekrose und die damit einhergehenden Symptome sorgen nach den Ergebnissen dieser Studien für eine Verminderung der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität.

Capocci et al. (2017) verwendeten zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität ebenfalls den Fragebogen SF-12. Anhand ihres Patientenkollektivs, welches 30 Patienten umfasste, konnten sie zeigen, dass die Werte sowohl in den physischen als auch in den mentalen Kategorien des SF-12 im Vergleich zur italienischen Population geringer ausfielen. Mit einem PCS (*physical component score*) von 33,86 und einem MCS (*mental component score*) von 35,87 lagen beide Werte deutlich unter den Werten aus der Studie von Apolone et al. (1997), welche als Vergleichswerte für die italienische Gesamtpopulation herangezogen wurden. In der Studie von Apolone et al. (1997) lag der PCS bei 54,31 und der MCS bei 52,77, woran erkennbar ist, dass die Einschränkung der physischen Lebensqualität noch bedeutender ist als die mentale Belastung. Eine ebenfalls verringerte allgemeine Lebensqualität konnte in der Studie von Cassia Tornier et al. (2021) anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionaire 30) gezeigt werden.

Anhand dieser vorliegenden Ergebnisse bezüglich der negativen Veränderung der allgemeinen Lebensqualität durch die Entstehung einer MRONJ wurde in der hiesigen Studie die Arbeitshypothese aufgestellt, dass sich die Lebensqualität durch die durchzuführende chirurgische Therapie erneut verändert. Diese Hypothese konnte mit den Ergebnissen der Auswertung des SF-12 bestätigt werden.

Als Stärke dieser Studie kann erneut die mangelnde Studienlage hervorgehoben werden. Von den vorhandenen Studien zur Lebensqualität unter chirurgischer Therapie der MRONJ kann hier lediglich die Studie von Oteri et al. (2018) herangezogen werden, da sich die Studie von Moll et al. (2021) durch die alleinige Verwendung eines Fragebogens zur oralen Lebensqualität nicht zum Vergleich eignet. Oteri et al. (2018) benutzten neben oralen Fragebögen auch den EORTC QLQ-C30, wodurch diese Ergebnisse zur Veränderung der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität herangezogen werden können.

Zur differenzierteren Unterteilung wurde sich dazu entschieden, den SF-12 anhand seiner acht Item-Kategorien auszuwerten und diese nicht weiter zu einem PCS und einem MCS zusammenzufassen. Daher werden nachfolgend die verschiedenen Items des SF-12 einzeln diskutiert. Neben der Betrachtung des Gesamtkollektivs werden Unterscheidungen auf Basis des Geschlechts und der Grunderkrankung miteinbezogen. Die Nullhypothese der statistischen Auswertung lautete, dass sich die Lebensqualität im Laufe der chirurgischen Therapie nicht verändert.

Diese Nullhypothese konnte in der ersten Kategorie „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (AGES) mit einer Signifikanz von $p < 0{,}001$ widerlegt werden. Mit einem Anstieg der Lebensqualität von 42 % präoperativ zu 54 % nach sechs Monaten postoperativ war ein klarer Zuwachs erkennbar. Männer zeigten hier im Vergleich zu Frauen ein höheres Level an Lebensqualität, da die prozentualen Mittelwerte zu den fünf verschiedenen Zeitpunkten der Befragung über den jeweiligen Mittelwerten der Frauen lagen. Deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezogen auf die Grunderkrankung gab es nicht, da nahezu alle Patientengruppen einen Anstieg des allgemeinen Gesundheitszustandes verzeichneten. Die Frage nach dem allgemeinen Gesundheitszustand ist sehr offen formuliert. Da sie als erste Frage jeder Befragung fungiert, wirkt sie wie eine Art Einleitung in das Thema, ähnlich zur alltäglichen Frage nach dem Wohlbefinden, in welche jegliche Einflüsse des täglichen Lebens miteinbezogen werden. Umso aussagekräftiger ist es, dass es selbst bei einer derartig unspezifischen Frage zu einer signifikanten Änderung durch die chirurgische Therapie kam.

Die zweite Kategorie beschäftigt sich mit der „Körperlichen Funktionsfähigkeit“ (KÖFU). Die Fragen dieses Items zielen auf die Stärke der Einschränkung der Patienten bei alltäglichen Tätigkeiten. So werden Tätigkeiten im Haushalt, tägliche Bewegungsabläufe, aber auch sportliche Aktivitäten in die Fragen miteinbezogen. Als Ergebnis konnte festgestellt werden, dass Patienten der Studie in dieser Kategorie keine signifikante Änderung im Therapieverlauf zeigten ($p = 0{,}343$). Es liegt also nahe, dass die Therapie der MRONJ sich nicht signifikant auf die körperlichen Fähigkeiten im Sinne von Einschränkungen auf den

Bewegungsapparat der Patienten auswirkt, da der Eingriff und die Einschränkungen primär den Kopf-/Halsbereich beeinträchtigen.

Diese Vermutung wird durch die dritte Kategorie, die „Körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO), ebenfalls gestützt. Hier zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung der Lebensqualität der Patienten über den Befragungszeitraum ($p = 0{,}582$). Das Item zielt erneut auf Einschränkungen im Haushalt und schließt sich damit an die zweite Kategorie an. Da diese beiden Items des Fragebogens die einzigen Teilkategorien mit nicht signifikanten Ergebnissen bezüglich einer Änderung der Lebensqualität waren, wird die Hypothese gestärkt, dass die chirurgische Therapie der MRONJ keinen bedeutenden Einfluss (weder negativ noch positiv) auf den Bewegungsapparat und so die körperlichen Fähigkeiten der Patienten hat.

Ein etwas anderes Bild ergibt sich bei Betrachtung der „Emotionalen Rollenfunktion“ (EMRO), welche als viertes Item das Pendant zur körperlichen Rollenfunktion darstellt. Die Fragen beider Kategorien sind nahezu identisch und lassen so eine Unterscheidung zwischen körperlichem und geistigem Zustand der Patienten zu. Hier konnte die Nullhypothese zwar abgelehnt werden, jedoch lediglich mit einer Signifikanz von $p = 0{,}028$. Einschränkungen im alltäglichen Leben durch eine schlechte mentale Verfassung in Form von Niedergeschlagenheit oder Angst konnten zwar durch die chirurgische Therapie verbessert werden, jedoch stellt sich die Frage, ob bei einer derartigen Signifikanz die chirurgische Therapie eine entscheidende Rolle bei der Verbesserung der emotionalen Rollenfunktion gespielt hat. Wahrscheinlicher ist es, dass – wie auch bei den beiden vorangegangenen Kategorien – Schwankungen des gesundheitlichen Zustandes der Haupterkrankung einen größeren Einfluss haben und sich diese Items dadurch bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs nicht wesentlich verändern.

Die nächste Kategorie offenbart erneut eine hochsignifikante Änderung. Die „Körperlichen Schmerzen“ (SCHM) veränderten sich durch die Therapie deutlich zum Positiven ($p < 0{,}001$). Trotz des Hinweises ist die Unterscheidung zwischen rein körperlichen Schmerzen bezogen auf die Haupterkrankung und Schmerzen bezogen auf den Mundraum für die Patienten an dieser Stelle schwierig, was als hauptsächlicher Grund für die signifikante Verbesserung angeführt werden kann. Die Verbesserung im Gesamtkollektiv von 59 % auf 78 % über den Befragungszeitraum von sechs Monaten zeigt, dass die chirurgische Therapie bedeutend zur Schmerzreduktion beiträgt. Während es bei dem Vergleich zwischen beiden Geschlechtern keine bedeutenden Unterschiede gab, zeigten die Patientengruppen mit primärerer Osteoporose, Lungenkarzinom und Mammakarzinom den größten Zuwachs an Lebensqualität bezogen auf die körperlichen Schmerzen. Die Patienten mit primärer Osteoporose und einem Lungenkarzinom zeigten einen Anstieg von 50 Prozentpunkten. Die Patienten mit einem Mammakarzinom lagen hier mit einem prozentualen Anstieg von 35 Prozentpunkten etwas darunter. Wie es auch schon Murphy und Mannion (2020) in ihrem Review formulierten, ist an dieser Stelle festzuhalten, dass die Aussagekraft der Ergebnisse

mit der Unterscheidung zwischen den Patientengruppen bezüglich der Grunderkrankung aufgrund der geringeren Patientenzahl mit gewisser Vorsicht zu betrachten ist. In diesem Fall betrifft dies vor allem die Patientengruppe des Lungenkarzinoms, welche aus nur einem Patienten bestand, sodass keine Aussagekraft gegeben ist. Mit vier bzw. fünf Patienten ist die Aussagekraft bei den Gruppen des Mammakarzinoms und der primären Osteoporose zwar größer, jedoch auch relativ zu betrachten.

Das Item „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC) verzeichnet ebenfalls eine signifikante Änderung der Lebensqualität ($p < 0{,}001$). Die 27 Patienten gaben von der präoperativen bis zur letzten Befragung nach sechs Monaten eine Verbesserung ihres psychischen Wohlbefindens von 66 % zu 78 % an. Die beiden Fragen, die in diese Fragenkategorie fallen, beziehen sich erstmals deutlich auf die emotionale Gefühlslage der Patienten. Im Detail wird in zwei Fragen der Grad an Gelassenheit und Traurigkeit beschrieben. Durch die chirurgische Therapie verbesserten sich diese beiden emotionalen Parameter signifikant, was hier zum ersten Mal auch eine Verbesserung im emotionalen Bereich darstellt. Die signifikante Veränderung der Lebensqualität in eine positive Richtung zeigte sich im Vergleich der Geschlechter deutlicher bei Männern. Ihre Mittelwerte lagen zu jedem Befragungszeitpunkt über denen der weiblichen Patienten. Eine Hypothese zu diesem Unterschied kann mit weiterer Betrachtung der nächsten Kategorie des Fragebogens aufgestellt werden. Mit Blick auf die Hauptdiagnosen zeigten sieben von zehn Erkrankungsgruppen einen Anstieg des „Psychischen Wohlbefindens“. In den drei Patientengruppen, die keine Verbesserung dieses Items zeigten, war das Verhältnis zwischen Männern und Frauen ausgeglichen. Es ist also kein Zusammenhang zwischen beiden Betrachtungsweisen herzustellen.

Das Item „Vitalität“ (VITA) beschreibt eine ebenso emotionale Gefühlslage wie die Kategorie zuvor, da nach der Häufigkeitsrate der Tage mit spürbar voller Energie der Patienten gefragt wird. Nach erfolgter Auswertung zeigte sich auch hier eine signifikante Verbesserung ($p < 0{,}001$) zwischen erster und letzter Befragung. Auffällig ist, dass die Mittelwerte dieser primär zu vergleichenden Zeitpunkte in dieser Kategorie am niedrigsten waren. Abgesehen von der Verbesserung der Lebensqualität, welche das primäre Ziel der Therapie ist und auch in Bezug auf die Vitalität zutrifft, war sie mit einer Verbesserung von 42 % auf lediglich 52 % der allgemein niedrigste Score und somit die schlechteste Kategorie der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität. Ihren Tiefpunkt erreichte die Vitalität, wie dies auch bei nahezu allen anderen acht Items der Fall war, zum Zeitpunkt der zweiten Befragung mit 34 %. Dies kann daran liegen, dass die Formulierung der Frage, in welcher nach „voller Energie“ gefragt wird, eher dazu führt, dass die Patienten mit geringeren Scores antworten. Bei einer weniger deutlichen Formulierung in Richtung der optimalen Vitalität könnte es zu einem insgesamt höheren Score kommen. Sowohl die Unterteilung nach den Geschlechtern als auch nach dem Kriterium der Grunderkrankung lieferte ähnliche Ergebnisse zu denen des vorangegangenen Items. Männer gaben hier ein deutlich höheres Level an Vitalität als Frauen an, womit also beide eindeutig emotionalen Items zugunsten der

Männer ausfielen. Dazu lassen sich mehrere Hypothesen aufstellen, primär die, dass Männer im Durchschnitt weniger emotional betroffen sind und sich von gesundheitlichen Problemen weniger emotional mitgenommen fühlen als Frauen. Ein anderer Grund könnte eine gewisse Art Verdrängung und Lustlosigkeit bei der Beantwortung der Fragen sein, welche primär von den Männern ausgeht, während die weiblichen Patienten eher ausführlicher und emotionaler über die Folgen ihrer Erkrankung sprechen.

Das letzte Item, ebenfalls eines der mental ausgerichteten Items des Fragebogens, bezieht sich auf den sozialen Kontakt zu anderen Mitmenschen. Diese „Soziale Funktionsfähigkeit" (SOFU) zeigte eine ähnliche Signifikanz ($p = 0{,}031$) wie die „Emotionale Rollenfunktion". Die Nullhypothese, dass sich die Lebensqualität nicht verändert, kann nach Angaben des statistischen Programmes zwar abgelehnt werden, jedoch zeigt sich hier bei Betrachtung der Antworten der Patienten keine wirklich signifikante Änderung bzw. Verbesserung. Dazu ist zu sagen, dass die Ergebniswerte der sozialen Funktionsfähigkeit grundsätzlich eine hohe Lebensqualität in diesem Bereich widerspiegeln. So ist festzuhalten, dass der niedrigste Wert über den Zeitraum aller Befragungen mit 84 % über jeglichen Mittelwerten aller Befragungen aller verschiedenen Kategorien lag. Eine nicht signifikante Veränderung ist also nicht negativ zu bewerten, da sich die Patienten durch ihre Haupterkrankung generell nicht in dem sozialen Kontakt zu ihren Mitmenschen beeinträchtigt fühlten. Die chirurgische Therapie der MRONJ hatte weder einen negativen noch einen positiven Effekt darauf. Diese ausbleibende Änderung und die grundlegend geringere Einschränkung des sozialen Verhaltens als Folge der Haupterkrankung lassen sich mit verschiedenen Ansätzen erklären. Im Grundsatz scheinen die Patienten den Kontakt zu ihren Mitmenschen nicht zu meiden und wollen trotz ihrer Erkrankung, oder gerade aufgrund der Erkrankung, mit ihren engen Vertrauten gemeinsame Zeit verbringen. Selbst bei immobilen Patienten ist der Wunsch, Kontakt zu anderen Menschen zu haben, weiterhin vorhanden. Vor dem Hintergrund, dass die Studie und die nötigen Befragungen im Zeitraum von Mai 2020 bis Dezember 2021 stattfanden, gibt es noch eine andere Erklärung für die ausbleibende Veränderung der sozialen Funktionsfähigkeit. Aufgrund der multiplen Lockdowns und konstant anhaltenden Kontaktbeschränkungen als Folge der Corona-Pandemie sehnten sich die Menschen eher nach dem Kontakt zu ihren Mitmenschen, als dass sie ihn als Resultat ihrer Grunderkrankungen meiden wollten. Man kann also Folgendes sagen: Selbst wenn einzelne Patienten den Kontakt aufgrund ihrer Erkrankungen mieden, sorgten die Kontaktbeschränkungen der Corona-Pandemie für den ständigen Wunsch, ihre Mitmenschen erneut wiederzusehen. Sowohl mit dem ersten, grundsätzlich geltenden als auch mit dem zweiten, aktuellen Erklärungsansatz sind die derartigen Entwicklungen der Ergebnisse der Kategorie „Soziale Funktionsfähigkeit" zu deuten.

Die bereits angesprochene Studie von Oteri et al. (2018) kann zum Vergleich herangezogen werden. Sie beschäftigte sich als eine der wenigen Studien mit der Lebensqualität der Patienten während der chirurgischen Therapie einer MRONJ-Läsion und verwendete dabei einen Fragebogen zur allgemeingesundheitlichen Lebensqualität. Der dort eingesetzte

EORTC QLQ-C30 ist auf Basis der verschiedenen Kategorien mit dem SF-12 vergleichbar. Im beobachteten Zeitraum, der ebenfalls von präoperativ bis hin zu sechs Monate postoperativ reichte, konnte wie auch in der hiesigen Studie eine Verbesserung der Lebensqualität in multiplen Kategorien festgestellt werden. Dabei zeigten jedoch die eher primär oral bezogenen Kategorien die Veränderungen mit der größten Signifikanz, wie z. B. Einschränkungen bei der Mundöffnung, Probleme mit Mundtrockenheit oder einem klebrigen Speichel. Es wurde aber auch eine hochsignifikante Verbesserung in Bezug auf das allgemeine Krankheitsgefühl festgestellt und außerdem eine signifikante Verbesserung in den Kategorien, die sich auf allgemeine körperliche Schmerzen, einen anhaltenden Husten und Einschränkungen im sozialen Kontakt beziehen. Diese allgemeingesundheitlichen Items, vergleichbar mit den Items des SF-12, zeigten in der hier durchgeführten Untersuchung ein ähnliches Ergebnis bis auf die Einschränkungen der Patienten in ihrem Sozialverhalten. Die ausbleibende Änderung der sozialen Funktionsfähigkeit in der hiesigen Studie, welche der Verbesserung in der Studie von Oteri et al. (2018) gegenübersteht, ist jedoch mit der Corona-Pandemie und ihren Folgen bezüglich der Kontaktbeschränkungen zu begründen.

Aufgrund mehrerer Unterschiede ist aber selbst diese Studie nur begrenzt vergleichbar mit der hiesigen Studie. Der größte Unterschied ist die retrospektive Befragung der Patienten in der Studie von Oteri et al. (2018), was gegenüber der prospektiven Befragung in dieser Studie aufgrund der ungenaueren Ergebnisse auf Basis von Erinnerungen der Patienten eine Schwäche darstellt. Zwar ist das Patientenkollektiv mit 27 Patienten in dieser Studie kleiner, jedoch wird im Vergleich ein breiteres Kollektiv an Haupterkrankungen mit jeglichen Antiresorptiva-pflichtigen Erkrankungen abgedeckt, da alle 41 Patienten von Oteri et al. (2018) an einer Osteoporose litten. Die Charakteristika der körperlichen und mentalen Beschwerden waren bei diesen 41 Patienten also sehr ähnlich, während bei unterschiedlichsten Erkrankungsbildern der hiesigen Studie auch eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Krankheitsbildern möglich ist. Eine Verbesserung der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität über sowohl nicht maligne als auch maligne Erkrankungsbilder hinweg sorgt außerdem für eine größere Aussagekraft in Bezug auf den Erfolg der chirurgischen Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den verwendeten Antiresorptiva. Auch hier ist die Studie von Oteri et al. (2018) durch die alleinige Betrachtung von Patienten unter Bisphosphonat-Therapie im Vergleich in der Vielfalt unterlegen, da in der hiesigen Studie sowohl verschiedene Bisphosphonate als auch der humane monoklonale Antikörper Denosumab verwendet wurden.

## 4.4 Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität

Als zweite betrachtete Komponente dieser Studie wurde die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität durch einen weiteren Fragebogen sichtbar gemacht. Unmittelbar nach der Befragung zur allgemeingesundheitlichen Lebensqualität wurden den Patienten die Fragen des OHIP-14 gestellt. Das *oral health impact profile*, ursprünglich von Slade und Spencer (1994)

entwickelt, ist dabei das am häufigsten verwendete Instrument zur Messung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bislang gibt es wenige Studien, welche die Lebensqualität im Zusammenhang mit der Entstehung oder gar Therapie einer MRONJ untersuchten. Um, wie auch für die allgemeingesundheitliche Lebensqualität, geeignete Studien für die Aufstellung einer Arbeitshypothese zu finden, wurde sich primär auf Studien konzentriert, welche sich explizit mit der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität beschäftigten und dabei einen möglichsten ähnlichen oder den gleichen Fragebogen verwendeten.

Die Studie von Miksad et al. (2011) weist ein teilweise ähnliches Design zu der hiesigen Studie auf. So wurde dort ebenfalls der Fragebogen OHIP-14 zur Erfassung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Außerdem fanden die Befragungen telefonisch statt, was in der vorliegenden Studie durch die Umstände der Corona-Pandemie teilweise auch der Fall war. Durch ein telefonisches Gespräch oder auch eine persönliche Beantwortung der Fragen im Beisein eines Behandlers haben die Patienten die Möglichkeit, nachzufragen und um genauere Erläuterungen zu bitten, was in den meisten Fällen zu einer präziseren Beantwortung der einzelnen Fragen führt. Als Nachteil dieser Herangehensweise ist anzuführen, dass eine Beeinflussung durch die interviewende Person nicht ausgeschlossen werden kann. Miksad et al. (2011) untersuchten durch zwei Befragungen den Unterschied der oralen Lebensqualität bei Patienten unter einer Bisphosphonat-Medikation vor und nach dem Auftreten einer MRONJ. Hierbei handelte es sich lediglich um Patienten mit malignen Grunderkrankungen. Sowohl bei der Art der Medikation als auch bei der Vielfalt der Haupterkrankungen gibt es Unterschiede zu dieser Studie. Ein weiterer Unterschied ist die Art der Befragung, welche in der Studie von Miksad et al. (2011) rein retrospektiv erfolgte. Da die Studienlage zur MRONJ jedoch sehr gering ist, müssen trotz der weniger verlässlichen Aussagen von retrospektiven Ergebnissen diese als Vergleich und Orientierung herangezogen werden. Die Übereinstimmungen dieser Studie mit der Studie von Miksad et al. (2011) sorgen dafür, dass zumindest ein Vergleich der Werte des OHIP-14 der zweiten Befragung ihrer Studie mit der ersten Befragung dieser Studie durchgeführt werden kann. Diese beiden Befragungen beschreiben die Situation der Patienten nach dem Erlangen einer MRONJ, jedoch vor der Therapie dieser. Miksad et al. (2011) konnten herausfinden, dass die Entstehung einer MRONJ zu einer schlechteren oralen Lebensqualität führt, was durch einen Anstieg der Gesamtwerte des OHIP-14 deutlich wird. Außerdem konnten signifikante Verschlechterungen bei sieben Items herausgearbeitet werden. Diese betrafen die Schmerzen, Probleme bei der Nahrungsaufnahme, eine Unterbrechung der Nahrungsaufnahme, eine Reizbarkeit, eine Unsicherheit im Zusammenhang mit dem Mundbereich und das Gefühl eines weniger zufriedenstellenden Lebens. Im Vergleich mit der hiesigen Studie gaben die Patienten bei Miksad et al. (2011) nach dem Erlangen der Nekrose eine schlechtere orale Lebensqualität an. So lag der Mittelwert der ersten Befragung in der vorliegenden Studie mit 8,56 deutlich unter den 16,53 Punkten von Miksad et al. (2011). Auch viele der einzelnen Items des Fragebogens zeigten höhere Scores bei Miksad et

al. (2011) und somit eine schlechtere orale Lebensqualität. Eine MRONJ sorgte in der hiesigen Studie also zwar für eine spürbare Beeinflussung der Lebensqualität, jedoch bei einem Gesamtwert von 8,56 nicht für eine deutlichere Verschlechterung. Als Arbeitshypothese kann nichtsdestotrotz festgehalten werden, dass die Entstehung einer MRONJ zu einer negativen Beeinflussung der Lebensqualität führt und angestrebt wird, dass sich diese durch die chirurgische Therapie wiederum verbessert.

Eine weitere Studie verwendete ebenfalls den Fragebogen OHIP-14 zur Erfassung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Rathbone et al. (2013) befragten Patienten, welche sich unter einer Zoledronsäure-Medikation befanden, zu zwei verschiedenen Zeitpunkten ihrer Therapie. Es konnte herausgefunden werden, dass sich die orale Lebensqualität durch die alleinige Therapie mit dem Bisphosphonat nicht verändert. Jedoch entwickelten insgesamt drei Patienten eine MRONJ, von denen ein Patient die Fragebögen nicht beantwortete und ein Patient nicht die Kriterien einer MRONJ erfüllte. Interessant war, dass der Patient mit einer den Kriterien entsprechenden MRONJ drei- bis vierfach erhöhte Werte aufwies und der andere Patient zwei- bis dreifach erhöhte Werte zeigte. Beide wiesen somit eine deutlich schlechtere orale Lebensqualität auf. Jedoch ist aufgrund der mangelnden Fallzahl der Patienten mit einer MRONJ diese Studie nicht zum Vergleich der präoperativen Ergebnisse geeignet.

Analog zu der statistischen Auswertung des SF-12 wurde auch der OHIP-14 sowohl im Gesamtkollektiv als auch anhand der Unterscheidungskriterien des Geschlechts und der Haupterkrankung ausgewertet. Es ergab sich ein eindeutiges Bild. Die Nullhypothese, dass sich die Lebensqualität durch die chirurgische Therapie nicht verändert, konnte zwischen der ersten und letzten Befragung mit einer Signifikanz von $p < 0{,}001$ widerlegt werden. Sowohl bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs als auch bei der Unterscheidung zwischen den Geschlechtern und den Haupterkrankungen wird eine Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die chirurgische Therapie der MRONJ deutlich. Damit können die beiden ersten Arbeitshypothesen dieser Studie in Bezug auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität, wie auch zuvor bezogen auf die allgemeingesundheitliche Lebensqualität, bestätigt werden.

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs der Studie wird bereits der charakteristische Verlauf der Veränderung der Lebensqualität deutlich, welcher sich auch bei den Unterscheidungsmerkmalen und später bei der Betrachtung der einzelnen 14 Items widerspiegelt. Nach einem mittleren Gesamtwert von 17 Punkten aller Patienten zum Zeitpunkt der ersten Befragungen verschlechterte sich zunächst die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität durch den chirurgischen Eingriff, sichtbar durch den steigenden Punktwert auf 40 Punkte zum Zeitpunkt der zweiten Befragung. Diese akute Verschlechterung der oralen Lebensqualität ist basierend auf der Tatsache, dass die zweite Befragung nur eine Woche postoperativ durchgeführt wurde, nicht verwunderlich. Diese Zeit ist bei den Patienten von gesteigerten Schmerzen, eventuellen Schwellungen und

Hämatomen im Kopf-/Halsbereich sowie von der Unbehaglichkeit durch intraorale Nähte geprägt. Viel entscheidender ist jedoch, dass die Patienten von diesem Zeitpunkt an eine stetige Verbesserung ihrer oralen Lebensqualität angaben. Die Gesamtwerte des OHIP-14 fielen im Mittel von 22 Punkten zum Zeitpunkt der dritten Befragung auf 17 Punkte drei Monate postoperativ und schließlich auf lediglich acht Punkte sechs Monate postoperativ. Zum Abschluss der Phase der chirurgischen Therapie gaben also kaum noch Patienten jegliche Arten von mundgesundheitsbezogenen Einschränkungen an. Über den Zeitraum von der dritten bis zur fünften Befragung sind als die Lebensqualität steigernde Faktoren beispielsweise das Nachlassen von teils präoperativen oder postoperativen Schmerzen, die Verbesserung der Nahrungsaufnahme und die Wiedereingliederung von herausnehmbarem Zahnersatz zu nennen.

Die Unterscheidung des Patientenkollektivs anhand des Geschlechts brachte das Ergebnis, dass sich die männlichen Patienten zu jedem Zeitpunkt der Therapie vergleichsweise besser fühlten als die weiblichen Patienten. Dieses Phänomen konnte auch bereits in dem Großteil der Kategorien des SF-12 beobachtet werden. Die Entwicklung der Lebensqualität im Therapieverlauf hatte sowohl bei Männern als auch bei Frauen den gleichen charakteristischen Verlauf wie zuvor das Gesamtkollektiv.

Die Lebensqualität konnte bei allen Untergruppen nach dem Unterscheidungsmerkmal der Hauptdiagnose verbessert werden. Bei neun von zehn Gruppen zeigte die Entwicklung der Lebensqualität ebenfalls den zuvor dargelegten charakteristischen Verlauf, während lediglich die Gruppe des Lungenkarzinoms bereits präoperativ eine schlechtere Lebensqualität als eine Woche postoperativ angab. Bei nicht malignen und malignen Grunderkrankungen waren die Verbesserungen der Lebensqualität ähnlich groß, was für die Durchführung der chirurgischen Therapie bei Patienten mit einer MRONJ im Stadium 2 oder 3 unabhängig von ihrer zugrunde liegenden Haupterkrankung spricht.

Die Auswertung des OHIP-14 in seinen Gesamtwerten konnte also bereits zeigen, dass sich die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität durch die chirurgische Therapie der MRONJ signifikant verbesserte. Um die einzelnen Gesichtspunkte, welche die orale Lebensqualität nach den Fragestellungen des OHIP-14 ausmachen, genauer zu untersuchen, werden im Folgenden die 14 verschiedenen Items einzeln diskutiert. Da bereits zuvor die eindeutigen und homogenen Veränderungen der Lebensqualität auch in Bezug auf die beiden angewandten Unterscheidungsmerkmale deutlich wurden, wird bei der sich anschließenden Diskussion auf eine solche Unterscheidung verzichtet und jeweils lediglich das gesamte Kollektiv betrachtet.

Die Auswertung des ersten Items zeigt den charakteristischen Verlauf der Veränderung der Lebensqualität, welcher sich in nahezu allen Items wiederfindet und auch bereits bei den meisten Items des SF-12 vorlag. Nach einer anfänglichen Verschlechterung der oralen Lebensqualität verbesserte sich diese stetig ab dem Zeitpunkt der dritten Befragung. Die Einschränkungen bei der Aussprache von Worten wurden also stetig signifikant ($p < 0{,}001$)

geringer. Es ist jedoch festzuhalten, dass die Mittelwerte jeder Befragung unter eins lagen, weshalb die generelle Einschränkung der Aussprache als geringfügig zu betrachten ist. Eine MRONJ sorgte dementsprechend bei den Patienten dieser Studie für keine merkliche Einschränkung der Zungenmobilität, des Resonanzraumes und somit der Sprachbildung.

Ähnliche Veränderungen konnten beim zweiten Item des Fragebogens festgestellt werden. Die Beeinträchtigung des Geschmackssinnes stellte jedoch angesichts der Mittelwerte der einzelnen Befragungen ein noch geringeres Problem als die Einschränkungen bei der Aussprache dar. Der sich erneut zeigenden Verschlechterung eine Woche postoperativ folgte wiederum in der Folgezeit eine signifikante Verbesserung ($p < 0{,}001$), sodass alle Patienten in den letzten beiden Befragungen „nie“ vorkommende Einschränkungen angaben. Eine Hypothese zur eventuellen Geschmacksbeeinträchtigung durch die entstandene Nekrose des Kieferknochens ist der sich durch Zersetzung bildende faulige Geschmack durch Nahrungsreste, die sich in den Bereich der Nekrose einlagern. Durch die unzureichende Säuberungsmöglichkeit des Bereiches der Nekrose verbleiben die faulenden Nahrungsreste dort und beeinträchtigen den Geschmack der Patienten in der gesamten Mundhöhle.

Das dritte Item zeigt bei ähnlichem Verlauf der Veränderung der Lebensqualität eine insgesamt größere Unzufriedenheit. Die Mittelwerte der ersten und zweiten Befragung lagen jeweils über eins, fielen aber durch die chirurgische Therapie ab der dritten Befragung stetig ($p < 0{,}001$). Die Frage zielt darauf, inwiefern das Leben der Patienten ganz allgemein weniger zufriedenstellend war, und umfasst somit mehrere Bereiche. Die einzelnen Bereiche, wie zum Beispiel die Nahrungsaufnahme, akute Schmerzen oder die mentale Belastung durch die therapiebedürftige Kiefernekrose, werden in den anderen Fragen des OHIP-14 erneut einzeln aufgegriffen. Die Fragestellung des dritten Items ist also sehr allgemein gehalten. Um zu vermeiden, dass die Patienten bei der Beantwortung dieser Frage die aktuelle Situation ihrer Grunderkrankung miteinbeziehen, wurde bei jeder Befragung explizit darauf hingewiesen, sich nur auf die mundgesundheitsbezogenen Einschränkungen zu beziehen. Andernfalls wären deutlich höhere Scores und somit eine schlechtere Lebensqualität bezogen auf dieses Item denkbar. Hinzu kommt die mögliche Unterscheidung zwischen diesem Item und äquivalenten Items des SF-12 bezogen auf die allgemeingesundheitliche Lebensqualität im Verlauf der chirurgischen Therapie der MRONJ.

Die Items vier und fünf zeigen nach statistischer Auswertung sehr ähnliche Verläufe der gemessenen Mittelwerte aller 27 Patienten, weshalb sie im Folgenden gemeinsam betrachtet werden. Auf die Frage, ob die chirurgische Therapie zu Schwierigkeiten beim Entspannen bzw. zur Angespanntheit geführt hat, antworteten die Patienten überwiegend mit „kaum“ oder „nie“, weshalb die Mittelwerte durchgehend unter eins lagen. Wie auch schon zuvor beim zweiten Item antworteten alle Patienten auf beide Fragen sowohl bei der vierten als auch bei der letzten Befragung mit „nie“; sie hatten also keinerlei Schwierigkeiten im Zusammenhang mit einer Art Anspannung durch die chirurgische Therapie. Auffallend ist bei diesen beiden Fragen jedoch die Entwicklung der fragenbezogenen Lebensqualität,

welche sich von den vorangegangenen Items unterscheidet. Den schlechtesten Score gaben die Patienten nicht wie zuvor eine Woche postoperativ, sondern bei der präoperativen Befragung an. Es scheint also die Anspannung im Sinne einer Angst vor dem operativen Eingriff zu überwiegen, während sich die mangelnde Entspannung in der Folgezeit nicht als überwiegende Schwierigkeit darstellt. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse einer der folgenden Fragen ebenfalls gestützt.

Die Unterbrechung von Mahlzeiten stellte allgemein betrachtet ein relativ geringes Problem dar, jedoch waren die Einschränkungen unmittelbar nach der Operation maximal. Dies ist damit erklärbar, dass die Woche nach der Operation von Schmerzen, Schwellungen und einem Gefühl der Unbehaglichkeit durch die intraoralen Nähte und somit von Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme geprägt ist. Präoperativ scheinen die Einschränkungen der Nekrose keinen bedeutenden Einfluss auf die Kontinuität des Nahrungsaufnahmevorgangs zu haben, wahrscheinlich weil die Patienten auf schlecht essbare Nahrungsmittel verzichten und ihre Ernährung dementsprechend anpassen. Nachdem diese Einschränkungen postoperativ nachließen, stieg die Lebensqualität bezogen auf diese Frage erneut signifikant ($p < 0{,}001$) bis hin zu einem nahezu optimalen Niveau an.

Das folgende siebte Item des Fragebogens zeigt die mit Abstand größte Beeinträchtigung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Aspekt, dass die Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel für die Patienten unangenehm sein kann, war bereits vor der chirurgischen Therapie im Vergleich zu den anderen Items des Fragebogens mit einem Mittelwert von 1,74 ein deutliches Problem. Diese Problematik verstärkte sich zunächst durch die Operation, wodurch der Mittelwert auf 3,37 und somit auf ein Maximum aller Fragen stieg. Trotz der starken Einschränkungen konnten aber auch hier die chirurgischen Maßnahmen für eine langfristige Verbesserung der Nahrungsaufnahme sorgen ($p < 0{,}001$). Im Vergleich dieses Items mit der vorherigen Frage sind eindeutige Unterschiede hervorzuheben. Zwar ist die gleiche Entwicklung der Scores zu beobachten, jedoch beschrieben die Patienten unverkennbar häufiger Probleme bei der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel als das Problem der Unterbrechung der Mahlzeiten. Die zuvor angesprochene Hypothese, dass Patienten durch die MRONJ und später durch die Folgen der Operation bestimmte Speisen meiden, wird also weiter untermauert. Durch das Auslassen der bestimmten unangenehmen Nahrungsmittel ist zwar die Vielfalt der Speisen begrenzt, was im siebten Item sehr deutlich wird, jedoch muss dadurch die Nahrungsaufnahme, wie im sechsten Item sichtbar, deutlich seltener unterbrochen werden. Des Weiteren ist ein Zusammenhang mit der Art des Zahnersatzes der 27 Patienten dieser Studie anzunehmen. Insgesamt trugen 16 Patienten einen herausnehmbaren Zahnersatz, davon zwei zahnlose Patienten mit einer Totalprothese. Da es bereits nach der Diagnose der MRONJ und vor allem im Anschluss an die Operation zu einer Prothesenkarenz dieser Patienten kommt, sind die Nahrungsaufnahme und besonders die Vielfalt der essbaren Nahrungsmittel deutlich eingeschränkt.

Das achte Item, welches sich auf die Reizbarkeit gegenüber den Mitmenschen bezieht, zeigt keinerlei Einschränkungen. Da die Mittelwerte bei vier der fünf Befragungen bei null lagen, also alle Patienten mit „nie“ antworteten, gab es bei diesem Item auch keine signifikante Verbesserung ($p = 0{,}406$) durch die chirurgische Therapie. Die Kiefernekrose und die folgende chirurgische Therapie scheinen also keinen so großen Einfluss auf die mentale Gesundheit der Patienten zu haben, dass sie gegenüber ihren Mitmenschen gereizter auftreten.

Die nächsten beiden Items sind wie auch schon die Fragen bezüglich der Entspannung bzw. der Anspannung vergleichsweise ähnlich. Während die neunte Frage nach Schwierigkeiten bei alltäglichen Beschäftigungen fragt, geht die zehnte Frage einen Schritt weiter und hinterfragt die vollkommene Unfähigkeit, etwas zu tun. Im Mittel antworteten die Patienten bei beiden Fragen exakt gleich und gaben, wie auch bei der achten Frage, keinerlei Einschränkungen im Bereich der Ausübung von alltäglichen Tätigkeiten an. Folglich hatte die Kiefernekrose keinen bedeutenden Einfluss und die Therapie brachte somit auch keine weitere Verbesserung ($p = 0{,}406$) in Bezug auf diese beiden Fragen. Bei beiden Fragen war es für das Design dieser Studie erneut wichtig, die Patienten auf die Unterscheidung zwischen Einschränkungen aufgrund ihrer Grunderkrankung und Einschränkungen aufgrund der Kiefernekrose hinzuweisen, um eine anderen Studien überlegene Trennung beider Arten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erhalten. Ein Vergleich mit den korrespondieren Kategorien des SF-12 folgt zu einem späteren Zeitpunkt.

Ein Gefühl von Verlegenheit beschrieben die wenigsten Patienten. Die Mittelwerte dieses Items lagen im gesamten Therapieverlauf im Mittel unter eins, verbesserten sich jedoch durch die chirurgische Entfernung der Nekrose nach einer akuten Verschlechterung unmittelbar nach der Operation signifikant ($p < 0{,}001$). Die erneute Verschlechterung des Items eine Woche postoperativ beruht, wie auch bei anderen Kategorien, auf eventuell aufgetretenen Schwellungen und Hämatomen im Kopf-/Halsbereich. Da der Großteil der Patienten von der bereits zuvor angesprochenen Prothesenkarenz im Anschluss an die chirurgische Therapie betroffen war, wurde zunächst eine größere Verlegenheit vermutet. Jedoch gaben die Patienten vermehrt an, dass durch die Maskenpflicht und die Kontaktbeschränkungen vor dem Hintergrund der Corona-Pandemie die Verlegenheit aufgrund mangelnder Bezahnung deutlich geringer ausgeprägt war. Eine Untersuchung dieses Items und der Kategorie „Soziale Funktionsfähigkeit“ des SF-12 sollte in folgenden Studien zum Zeitpunkt aufgehobener Corona-Maßnahmen erneut durchgeführt werden, um so eine Verzerrung der Ergebnisse dieser Fragestellungen zu vermeiden.

Mit wiederum höheren Mittelwerten, vor allem bei der zweiten und dritten Befragung, greift die 12. Frage erneut an das Themengebiet der Einschränkungen bei der Ernährung an. Eine unbefriedigende Ernährung gaben die Patienten primär eine Woche postoperativ mit einem Mittelwert von 1,85 an. Dieser verbesserte sich zunächst eher schwach und lag einen Monat nach dem Eingriff bei 1,19 Punkten. Deutliche Verbesserungen konnten ab dem vierten

Befragungszeitpunkt vermerkt werden, was bei vielen Patienten auch an der Wiedereingliederung des herausnehmbaren Zahnersatzes und der damit verbundenen verbesserten Kaufähigkeit liegen dürfte. Die signifikante Verbesserung dieses Items ($p < 0{,}001$) hängt außerdem mit der nochmals verdeutlichten Unterscheidung zwischen Einschränkungen durch die Nekrose oder durch die Allgemeinerkrankung zusammen. Während die chirurgische Entfernung der Kiefernekrose anhand der Ergebnisse offensichtlich eine verbesserte Befriedigung der Ernährung zur Folge hat, würde sich bei zusätzlichem Einbezug der Haupterkrankung aufgrund der gleichbleibenden Nebenwirkungen durch die Chemotherapie und die antiresorptive Medikation auf den Gastrointestinaltrakt ein anderes Bild mit deutlicheren Beschwerden abzeichnen.

Diese Unterscheidung ist auch besonders bei der nächsten Frage von großer Bedeutung. Das 13. Item, welches die Patienten nach ihren Schmerzen im Mundbereich befragt, zeigte eine signifikante ($p < 0{,}001$) Verbesserung durch die chirurgische Therapie und somit eine Steigerung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Schmerzen im Mundraum durch die Entstehung der Kiefernekrose waren bei den Patienten mit einem Mittelwert von 0,78 relativ gering und stiegen lediglich zum Zeitpunkt der zweiten Befragung über einen Mittelwert von eins an. Bereits einen Monat postoperativ gaben die Patienten im Mittel noch geringere Schmerzen als präoperativ an, was den deutlichen Erfolg der chirurgischen Therapie bezogen auf die oralen Schmerzen darlegt. Die Reduktion der oralen Schmerzen steht im Mittelpunkt der chirurgischen Therapie und kann anhand dieser Studie belegt werden. Daher sollte auch in Zukunft die chirurgische Entfernung der MRONJ bei Patienten in einem Stadium 2 oder 3 – trotz des Risikos eines weiteren operativen Eingriffes bei Patienten, die durch ihre Allgemeinerkrankung bereits genug Leid durch operative Eingriffe erlebt haben – durchgeführt werden.

Die letzte Frage des OHIP-14 beschäftigt sich mit einer eventuellen Unsicherheit, die die Patienten im Zusammenhang mit ihren Zähnen, ihrem Mund, ihrem Kiefer oder ihrem Zahnersatz spüren. Der Großteil der Patienten hatte „kaum“ oder „nie“ ein Gefühl von Unsicherheit, welches sich bei Betrachtung aller 27 Patienten durch die Therapie erneut signifikant ($p < 0{,}001$) verbesserte. Auffällig ist der unterschiedliche Verlauf der Entwicklung der Lebensqualität im Gegensatz zu dem Großteil der Fragen. Die Unsicherheit der Patienten war präoperativ am größten und sank stetig in den folgenden Befragungen. Diese Art des Verlaufes war zuvor bereits in dem vierten und fünften Item des OHIP-14 zu beobachten, welche sich mit der Anspannung bzw. mangelnden Entspannung beschäftigten. Die Hypothese von zuvor, dass die Angst bzw. die Unsicherheit vor dem Eingriff überwiegt und nach überstandener Operation deutlich nachlässt, wird durch die Ergebnisse des 14. Items gestützt.

Zusammenfassend ist nach einzelner Betrachtung der 14 Fragen des OHIP-14 und ihrer Ergebnisse im Gesamtkollektiv dieser Studie festzuhalten, dass sich die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität in 11 der 14 Items signifikant durch die

chirurgische Therapie der MRONJ verbesserte. Die drei verbleibenden Kategorien, die keinen signifikanten Trend einer Verbesserung der oralen Lebensqualität aufwiesen, zeigten bereits einen annähernd optimalen Zustand der Patienten in den jeweiligen Bereichen. Während die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität zu Beginn und anschließend vor allem unmittelbar nach dem operativen Eingriff verbesserungswürdig war, gaben nahezu alle Patienten sechs Monate postoperativ ein deutlich gesteigertes Wohlbefinden bezogen auf ihren Mundraum an.

Die Studienlage zur Erfassung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf der Therapie einer MRONJ ist bislang unzureichend. Wie bereits zuvor angesprochen, kann die Studie von Moll et al. (2021) zum Vergleich herangezogen werden. Sie umfasste 43 Patienten mit einer diagnostizieren MRONJ im Stadium 3, welche zu drei verschiedenen Zeitpunkten im Laufe der chirurgischen Therapie mittels der Fragebögen EORTC QLQ-H&N35 und OHIP-14 zu ihrer Lebensqualität befragt wurden. Es konnte herausgefunden werden, dass sich die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität durch die chirurgische Therapie deutlich verbessert. Die Mittelwerte des OHIP-14 veränderten sich signifikant im Laufe der Therapie zum Positiven und können aufgrund des ähnlichen Studiendesigns, welches bereits zuvor genauer diskutiert wurde, verglichen werden. Präoperativ lag der Mittelwert in der Studie von Moll et al. (2021) bei 13,40 Punkten, während der Mittelwert der hiesigen Studie zu diesem Zeitpunkt bei 8,56 Punkten lag. Die Patienten der hiesigen Studie gaben also eine bessere mundgesundheitsbezogene Lebensqualität an. Eine mögliche Erklärung ist das Stadium, in welchem sich die Patienten beider Studien zum präoperativen Zeitpunkt befanden. Während bei 25 der 27 Patienten dieser Studie ein Stadium 2 diagnostiziert wurde und sich nur zwei Patienten in einem Stadium 3 befanden, lag bei allen Patienten der Vergleichsstudie ein Stadium 3 vor. Da das höhere Stadium mit einem schlechteren Zustand der nekrotischen Läsion und den damit verbundenen stärkeren Symptomen – beispielsweise pathologische Frakturen, eine Ausdehnung der nekrotischen Läsion über den Alveolarknochen hinaus oder auch oral-antrale bzw. oral-nasale Verbindungen (Ruggiero et al. 2014) – einhergeht, ist so eine schlechtere mundgesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten von Moll et al. (2021) zum präoperativen Zeitpunkt erklärbar. Der von Moll et al. (2021) verwendete Zeitpunkt sechs Wochen postoperativ kam in dieser Studie nicht zur Anwendung, liegt aber zeitlich deutlich näher am dritten Befragungszeitpunkt (vier Wochen postoperativ) als am Zeitpunkt der vierten Befragung nach zwölf Wochen. Sechs Wochen postoperativ gaben die Patienten der Vergleichsstudie eine mittlere orale Lebensqualität von 6,43 Punkten an, was nahezu identisch mit den 6,85 Punkten dieser Studie nach vier Wochen ist. Die Mittelwerte zum letzten Befragungszeitpunkt zeigen ebenfalls ein ähnliches Bild. Sechs Monate postoperativ gaben die Patienten der Studie von Moll et al. (2021) mit 2,80 Punkten erneut eine etwas schlechtere orale Lebensqualität an als die Patienten dieser Studie mit 1,22 Punkten. Beide Werte bedeuten dennoch eine deutlich verbesserte und annähernd optimale mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Moll et al. (2021) nahmen ebenfalls anhand

verschiedener Kriterien Unterscheidungen von Untergruppen vor. Analog zu dieser Studie erfolgte auch eine Unterscheidung zwischen den Geschlechtern. Die Ergebnisse zeigten, dass es den Männern zu jedem Befragungszeitpunkt während der chirurgischen Therapie besser erging als den Frauen. Exakt dieses Ergebnis konnte auch in dieser Studie festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Betrachtung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch den Fragebogen OHIP-14, die Ergebnisse dieser Studie eindrucksvoll durch die Ergebnisse von Moll et al. (2021) bestätigt werden können (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der OHIP-14-Mittelwerte mit Moll et al. (2021)

| | Präoperativ | 4 bzw. 6 Wochen postoperativ | 6 Monate postoperativ |
|---|---|---|---|
| **Gesamtkollektiv Moll et al.** | 13,40 | 6,43 | 2,80 |
| **Eigenes Gesamtkollektiv** | 8,56 | 6,85 | 1,22 |
| **Männliche Patienten Moll et al.** | 12,61 | 3,56 | 2,00 |
| **Männliche Patienten dieser Studie** | 8,00 | 5,38 | 0,92 |
| **Weibliche Patienten Moll et al.** | 14,24 | 9,47 | 3,65 |
| **Weibliche Patienten dieser Studie** | 9,07 | 8,21 | 1,50 |

Eine weitere, ebenfalls prospektive Studie untersuchte die Veränderung der Lebensqualität der Patienten neben dem Therapieerfolg als sekundäres Ergebnis. Insgesamt umfasste die Studie von El-Rabbany et al. (2022) 60 Patienten mit einer diagnostizierten MRONJ, von denen 40 Patienten chirurgisch und 20 Patienten konservativ therapiert wurden. Die durchgeführten Befragungen zur MRONJ-bezogenen Lebensqualität wurden mittels eines eigens erstellten Fragebogens durchgeführt, welchen die Autoren zuvor entworfen hatten (El-Rabbany et al. 2021). Es konnte herausgefunden werden, dass sich die Lebensqualität nach sechs Monaten signifikant ($p = 0{,}04$) verbessert. Außerdem konnte im Vergleich der Patientengruppen mit unterschiedlicher Art der Therapie signifikant ($p = 0{,}03$) belegt

werden, dass die chirurgische Therapie der MRONJ zu einer deutlicheren Steigerung der Lebensqualität führt als ein konservativer Therapieansatz (El-Rabbany et al. 2022). Die Ergebnisse bestätigen ebenfalls die Ergebnisse der hiesigen Studie, dass sich im Allgemeinen die Lebensqualität der Patienten durch die chirurgische Therapie der MRONJ nach sechs Monaten verbessert. Auf Basis des Studiendesigns kann die genannte Studie zum Vergleich herangezogen werden. Aufgrund der Verwendung eines eigens entworfenen, nicht validierten Fragebogens besitzen die Ergebnisse jedoch eine geringere Aussagekraft als die Ergebnisse der hiesigen Studie.

## 4.5 Vergleich der Ergebnisse beider Fragebögen

Durch das Design dieser Studie konnte sowohl die allgemeingesundheitliche Lebensqualität als auch die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten dargestellt und ausgewertet werden. Durch die persönlichen bzw. telefonischen Befragungen und die Verwendung zwei verschiedener Fragebögen wurde bestmöglich versucht, eine klare Trennung zwischen beiden Bestandteilen der Lebensqualität zu schaffen.

Wie zuvor dargestellt, konnten signifikante Veränderungen in beiden Bestandteilen herausgearbeitet werden. Nicht nur die Verbesserung der Lebensqualität zwischen der präoperativen Befragung und der postoperativen Befragung nach sechs Monaten wurde mit einer hohen Signifikanz deutlich, sondern auch eine schrittweise Veränderung bzw. Verbesserung der allgemeingesundheitlichen und mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte belegt werden. Die Möglichkeit, deutlich kürzere Intervalle über den Verlauf der chirurgischen Therapie zu betrachten, ist ein eindeutiger Vorteil dieser Studie. Bislang veröffentlichte vergleichbare Studien führten weniger Befragungen durch und konnten so lediglich deutlich größere Zeitintervalle und die damit verbundenen Änderungen der Lebensqualität betrachten (El-Rabbany et al. 2022; Moll et al. 2021; Oteri et al. 2018).

Unter Berücksichtigung der einzelnen Ergebnisse der kürzeren Intervalle soll im Folgenden nun auch die dritte Arbeitshypothese, dass die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität eine größere Verbesserung im Laufe der Therapie erfährt als die allgemeingesundheitliche Lebensqualität, behandelt werden. Zu diesem Zweck werden die Ergebnisse des SF-12 und des OHIP-14 anhand des Gesamtkollektivs verglichen und diskutiert. Da der SF-12 im Vergleich zum OHIP-14 deutlich mehr Gesamtergebnisse aufgrund der acht Kategorien aufweist, wird dabei die folgende Unterscheidung vorgenommen: Zum einen werden die Gesamtwerte des OHIP-14 mit den acht Gesamtwerten des SF-12 verglichen, zum anderen erfolgt ein Vergleich der einzelnen Items des OHIP-14 mit den acht Gesamtwerten des SF-12. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse beider Fragebögen im Rahmen der Studie auf eine unterschiedliche Art und Weise dargestellt wurden. Während die Resultate des SF-12 bereits nach dem vorgegebenen Schema in Prozentwerte umgerechnet wurden, liegen die Scores des OHIP-14 bis dato lediglich in einfachen Punktwerten vor. Durch die Herstellung eines Verhältnisses der einzelnen Punktwerte zum maximal möglichen

Gesamtwert des OHIP-14 können Letztere jedoch ebenfalls als Prozentwerte dargestellt werden, sodass ein adäquater Vergleich ermöglicht wird.

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs der Studie ergibt sich eine maximale Streuung der Gesamtwerte des OHIP-14 zwischen der ersten und letzten Befragung, was eindrücklich die deutliche langfristige Verbesserung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt. Mit einem präoperativen Gesamtwert von 8,56 Punkten, welcher einem Prozentwert von 15,29 % entspricht, und einem postoperativen Gesamtwert nach sechs Monaten von 1,22 Punkten (2,18 %) verbesserte sich die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität durch die chirurgische Therapie um 13,11 %. Im Vergleich mit den Kategorien des SF-12 stellt dieser Wert nun den Richtwert bei Betrachtung des Gesamtkollektivs dar. Der Vergleich mit den prozentual dargestellten Ergebnissen des SF-12 zeigt, dass die maximale Streuung der Gesamtwerte und damit die maximale Verbesserung der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität in sechs der acht Kategorien weniger stark ausgeprägt ist, als es bei der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität der Fall ist. Während die maximalen prozentualen Verbesserungen der Kategorien AGES (12,03 %), KÖFU (11,11 %), KÖRO (7,41 %), PSYC (10,74 %), VITA (9,63 %) und SOFU (11,11 %) alle unterhalb der maximalen Verbesserung des OHIP-14 liegen, ist lediglich in den Kategorien EMRO mit 14,81 % und SCHM mit 18,52 % eine deutlichere Verbesserung der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität abzuleiten.

Die dritte Arbeitshypothese kann für das Gesamtkollektiv also bestätigt werden, da die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität großteilig eine deutlichere Veränderung bzw. Verbesserung erfährt als die allgemeingesundheitliche Lebensqualität.

Zusätzlich können, wie bereits angesprochen, einzelne Items des OHIP-14 mit ähnlichen Kategorien des SF-12 verglichen werden. Der „Allgemeine Gesundheitszustand“ (AGES) lässt sich aufgrund der ähnlichen Fragestellung der dritten Frage des OHIP-14, dem Eindruck eines weniger zufriedenstellenden Lebens durch die Therapie, gegenüberstellen. Während die Kategorie AGES eine Verbesserung um 12,03 % erfuhr, verbesserte sich das dritte Item des OHIP-14 um 23,25 %. Die allgemeine Lebenszufriedenheit bezogen auf die mundgesundheitsbezogene Situation der Patienten verbesserte sich durch die chirurgische Therapie der MRONJ also unmissverständlich stärker als der allgemeine Gesundheitszustand. Da die nekrotische Knochenläsion des Kiefers der Patienten im Vergleich zu ihrer langjährigen Grunderkrankung ein primäres und akutes Problem darstellt, ist dieser deutliche Unterschied nicht verwunderlich, da sich der Fokus der Patienten über den Therapiezeitraum von ihren allgemeinen, tagtäglichen Einschränkungen der Grunderkrankung zu den Einschränkungen und die Lebensqualität beeinflussenden Faktoren der Kiefernekrose verschiebt.

Ein weiterer Vergleich ist zwischen der „Körperlichen Rollenfunktion“ (KÖRO) des SF-12 und der neunten und zehnten Frage des OHIP-14 möglich, welche ebenfalls starke und weniger starke Einschränkungen bei alltäglichen Beschäftigungen hinterfragen. Die

Kategorie KÖRO erfuhr mit einer Änderung von 7,41 % eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität als die beiden Fragen des OHIP-14, welche jeweils vom präoperativen Zeitpunkt ausgehend keine Änderung aufwiesen und lediglich zum Zeitpunkt der zweiten Befragung einmalig eine Verschlechterung um 3,75 % zeigten. Es ist hinzuzufügen, dass die Werte beider Fragen zu den vier übrigen Befragungszeitpunkten alle mit 0 Punkten eine optimale mundgesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Die chirurgische Therapie sorgte also zwar für keine Verbesserung der Einschränkungen bei alltäglichen Beschäftigungen, da diese aber zum präoperativen Zeitpunkt ohnehin schon auf einem optimalen Niveau lagen, gleichzeitig auch für keinerlei Verschlechterung. Zusammenfassend kann also die Aussage getätigt werden, dass die chirurgische Therapie der MRONJ keinen direkten negativen Einfluss auf die körperlichen Fähigkeiten hat und zusätzlich für eine indirekte Verbesserung der allgemeingesundheitlichen Situation in diesem Bereich sorgt.

Der dritte Vergleich bezieht sich auf die Schmerzen der Patienten. So können die Kategorie „Körperliche Schmerzen“ (SCHM) und die 13. Frage des OHIP-14 in Relation zueinander gesetzt werden. Beide Items zeigten eine deutliche Minderung der Schmerzen und somit eine Verbesserung der allgemeingesundheitlichen und der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dabei verbesserten sich die allgemein körperlichen Schmerzen mit 18,52 % stärker als die Schmerzen im Mundbereich mit 16,75 %. Erneut ist jedoch hier zu sagen, dass die chirurgische Therapie dafür sorgte, dass die Schmerzen im Mundbereich der Patienten im Mittel auf 0,11 von maximal 4 Punkten gesenkt werden konnten. Im Allgemeinen zeigt dies also, dass die chirurgische Therapie für eine annähernd maximale Schmerzreduktion im Mundbereich und für eine deutliche Schmerzreduktion bezogen auf die allgemeingesundheitliche Situation sorgt.

Ein zusätzlicher Beleg für die Korrektheit der dritten Arbeitshypothese ist in der Anzahl signifikanter Ergebnisse beider Fragebögen zu sehen. Signifikante Veränderungen ($p < 0{,}001$) der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten in 11 der 14 Items des OHIP-14 gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnten in nur vier der acht Kategorien des SF-12 ähnlich signifikante ($p < 0{,}001$) Veränderungen, also Verbesserungen der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität, festgestellt werden. Daraus schließend erfährt die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität auch bei dieser Betrachtung eine stärkere Veränderung bzw. Verbesserung durch die chirurgische Therapie der MRONJ als die allgemeingesundheitliche Lebensqualität, da sie sich über eine prozentual größere Bandbreite an Items signifikant verbesserte.

# 5 Zusammenfassung

Die medikamentenassoziierte Kiefernekrose ist eine Erkrankung, bei welcher es sowohl an Daten bezüglich ihrer Ursache als auch an Ergebnissen bezüglich der Veränderung der Lebensqualität von Patienten, die unter dieser Erkrankung leiden, mangelt. Die Zielsetzung dieser Studie war es, die Lebensqualität der Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose im Stadium 2 oder 3 im Verlauf der chirurgischen Therapie zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden 27 Patienten im Zeitraum von Mai 2020 bis Dezember 2021 untersucht, therapiert und mehrmals zu ihrer Lebensqualität befragt. Die persönliche Befragung geschah mit zwei validierten Fragebögen, dem *short form 12* und dem *oral health impact profile 14*. Es wurde sich für diese beiden Fragebögen entschieden, um zusätzlich einen Unterschied zwischen der Veränderung der allgemeingesundheitlichen Lebensqualität und der Veränderung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zu untersuchen.

Sowohl die patientenbezogenen Daten als auch die Ergebnisse der fünf Befragungen über einen Zeitraum von sechs Monaten wurden deskriptiv ausgewertet. Signifikanzberechnungen der Ergebnisse beider Fragebögen wurden mittels Friedmann- und Cochran-Q-Test durchgeführt.

Die allgemeingesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen an den Ergebnissen des *short form 12*, zeigte bei den 27 Patienten in vier der acht Kategorien eine signifikante ($p < 0{,}001$) Verbesserung. Während Männer bei der Unterscheidung nach dem Geschlecht eine größtenteils bessere Lebensqualität angaben, fiel bei der Unterscheidung nach der Grunderkrankung kein wesentlicher Unterschied zwischen malignen und nicht malignen Erkrankungen auf.

Die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität, welche durch den *oral health impact profile 14* erhoben wurde, zeigte eine signifikante ($p < 0{,}001$) Verbesserung im Gesamtkollektiv und bei Betrachtung der einzelnen Items eine ebenfalls signifikante Verbesserung bei 11 der 14 Fragen. Männer gaben hier ebenfalls eine deutlich bessere Lebensqualität als Frauen an, während die Unterscheidung nach der Grunderkrankung ähnliche Ergebnisse wie bereits oben brachte.

Die Veränderung der allgemeingesundheitsbezogenen und mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte einen überwiegend simultanen Verlauf. In nahezu allen Kategorien des *short form 12* bzw. einzelnen Items des *oral health impact profile 14* verschlechterte sich die Lebensqualität zunächst in der Woche nach der operativen Entfernung der medikamentenassoziierten Kiefernekrose, verbesserte sich jedoch ab dem Zeitpunkt der dritten Befragung stetig. Langfristig gaben die Patienten bei beiden Komponenten der Lebensqualität eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Zeitraum vor der Therapie an.

Als Fazit kann also festgehalten werden, dass es durch die chirurgische Therapie der medikamentenassoziierten Kiefernekrose zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt und sich bei differenzierter Betrachtung die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität

deutlicher verändert und verbessert als die allgemeingesundheitliche Lebensqualität. Die drei aufgestellten Arbeitshypothesen können somit alle bestätigt werden.

Um in Zukunft noch aussagekräftigere Ergebnisse bezüglich der Veränderung der Lebensqualität durch die chirurgische Therapie bei Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose zu erhalten, sollten Studien dieser Art mit einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden.

# 6 Anhang

Tabelle A1: Fragestellungen des SF-12

| Frage | 1. Fragenteil | 2. Fragenteil | Antwortmöglichkeiten |
|---|---|---|---|
| 1 | Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben? | | Ausgezeichnet (1)<br>Sehr gut (2)<br>Gut (3)<br>Weniger gut (4)<br>Schlecht (5) |
| 2 | Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark? | mittelschwere Tätigkeiten, z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen | Ja, stark eingeschränkt (1)<br>Ja, etwas eingeschränkt (2)<br>Nein, überhaupt nicht eingeschränkt (3) |
| 3 | | mehrere Treppenabsätze steigen | |
| 4 | Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? | Ich habe weniger geschafft, als ich wollte. | Ja (1)<br>Nein (2) |
| 5 | | Ich konnte nur bestimmte Dinge tun. | |
| 6 | Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)? | Ich habe weniger geschafft, als ich wollte. | Ja (1)<br>Nein (2) |
| 7 | | Ich konnte nur bestimmte Dinge tun. | |
| 8 | Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert? | | Überhaupt nicht (1)<br>Ein bisschen (2)<br>Mäßig (3)<br>Ziemlich (4)<br>Sehr (5) |
| 9 | In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.) | … ruhig und gelassen? | Immer (1)<br>Meistens (2)<br>Ziemlich oft (3)<br>Manchmal (4)<br>Selten (5)<br>Nie (6) |
| 10 | | … voller Energie? | |
| 11 | | … entmutigt und traurig? | |
| 12 | Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt? | | Immer (1)<br>Meistens (2)<br>Manchmal (3)<br>Selten (4)<br>Nie (5) |

Tabelle A2: Fragestellungen des OHIP-14

| Frage | 1. Fragenteil | 2. Fragenteil | Antwortmöglichkeiten |
|---|---|---|---|
| 1 | Hatten Sie in den letzten 7 Tagen aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich, Kiefer oder mit Ihrem Zahnersatz ... | Schwierigkeiten, bestimmte Worte auszusprechen? | nie (0)<br>kaum (1)<br>ab und zu (2)<br>oft (3)<br>sehr oft (4) |
| 2 | | das Gefühl, Ihr Geschmackssinn war beeinträchtigt? | |
| 3 | | den Eindruck, dass Ihr Leben ganz allgemein weniger zufriedenstellend war? | |
| 4 | | Schwierigkeiten zu entspannen? | |
| 5 | Ist in den letzten 7 Tagen aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich, Kiefer oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen, ... | dass Sie sich angespannt gefühlt haben? | |
| 6 | | dass Sie Ihre Mahlzeiten unterbrechen mussten? | |
| 7 | | dass es Ihnen unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen? | |
| 8 | | dass Sie anderen Menschen gegenüber eher reizbar gewesen sind? | |
| 9 | | dass es Ihnen schwergefallen ist, Ihren alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen? | |
| 10 | | dass Sie vollkommen unfähig waren, etwas zu tun? | |
| 11 | | dass Sie sich ein wenig verlegen gefühlt haben? | |
| 12 | | dass Ihre Ernährung unbefriedigend gewesen ist? | |
| 13 | Hatten Sie in den letzten 7 Tagen ... | Schmerzen im Mundbereich? | |
| 14 | | ein Gefühl der Unsicherheit in Zusammenhang mit Ihren Zähnen, Ihrem Mund, Kiefer oder Ihrem Zahnersatz? | |

# 7 Literaturverzeichnis

Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, Bezouglaia O, Dry SM, Tetradis S (2011): Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. J Bone Miner Res 26, 1871–1882

Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, Pingel JE, Williams A, Jorgensen M, Kesavalu L, Wronski TJ (2012): Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (Oryzomys palustris) with periodontitis. J Bone Miner Res 27, 2130–2143

Akintoye SO, Lam T, Shi S, Brahim J, Collins MT, Robey PG (2006): Skeletal site-specific characterization of orofacial and iliac crest human bone marrow stromal cells in same individuals. Bone 38, 758–768

Allen MR, Burr DB (2009): The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg 67, 61–70

Allen PF (2003): Assessment of oral health related quality of life. Health Qual Life Outcomes 1, 40

Apolone G, Mosconi P, Ware JE: Questionario sullo stato di salute SF-36: Manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati. Guerini, Milano 1997

Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R et al. (2006): Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 24, 945–952

Baron R, Ferrari S, Russell RGG (2011): Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. Bone 48, 677–692

Bartl R: Osteoporose-Manual: Diagnostik, Prävention und Therapie. Springer, Berlin 2004

Bartl C, Bartl R, Tresckow E von: Bisphosphonat-Manual: Wirkungen – Indikationen – Strategien mit 97 Abbildungen und 17 Tabellen. Springer, Berlin 2006

Bartl R, Bartl C, Gradinger R (2008): Einsatz der Bisphosphonate in der Orthopädie und Unfallchirurgie. Orthopade 37, 595–613; quiz 614

Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G (2000): Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. Arch Biochem Biophys 373, 231–241

Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O, Rüegg C (2003): Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. J Biol Chem 278, 43603–43614

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J (2008): Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 93, 2149–2157

Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellström D, Radominski SC, Reginster J-Y, Resch H et al. (2013): The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab 98, 4483–4492

Bonomi M, Nortilli R, Molino A, Sava T, Santo A, Caldara A, Cetto GL (2010): Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis. Med Oncol 27, 224–229

Bullinger M (2006): Methodische Grundlagen und Aspekte der Lebensqualität. Dtsch Med Wochenschr 131, 5–7

Bullinger M, Kirchberger I: SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen 1998

Bullinger M, Siegrist J, Ravens-Sieberer U (Hrsg.): Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive (Jahrbuch der medizinischen Psychologie 18). Hogrefe Verl. für Psychologie, Göttingen 2000

Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V et al. (2020): Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. Int J Environ Res Public Health 17, 1–15

Capocci M, Romeo U, Guerra F, Mannocci A, Tenore G, Annibali S, Ottolenghi L (2017): Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: a pilot study. Clin Ter 168, e253–e257

Carlson ER, Basile JD (2009): The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 67, 85–95

Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, LoRusso P, Ma P, Ravera C, Deckert F et al. (2002): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. J Clin Pharmacol 42, 1228–1236

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A et al. (2009): Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 361, 756–765

de Cassia Tornier S, Macedo FJ, Sassi LM, Schussel JL (2021): Quality of life in cancer patients with or without medication-related osteonecrosis of the jaw. Support Care Cancer 29, 6713–6719

Delmas PD (2008): Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. J Clin Densitom 11, 325–338

El-Rabbany M, Blanas N, Sutherland S, Shah PS, Lam DK, Azarpazhooh A (2021): Development and evaluation of the clinimetric properties of the Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Quality of Life Questionnaire (MRONJ-QoL). Int J Oral Maxillofac Surg, 768–775

El-Rabbany M, Blanas N, Sutherland S, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A (2022): Surgical Therapy in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Is Associated With Disease Resolution and Improved Quality of Life: A Prospective Cohort Study. J Oral Maxillofac Surg, 1084–1093

Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O et al. (2010): Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. Am J Med 123, 1060–1064

Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H et al. (2011): Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet 377, 813–822

Fleisch H: Bisphosphonates in bone disease: From the laboratory to the patient. 4. ed; Academic Press, San Diego 2000

Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clézardin P (2002): Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. Cancer Res 62, 6538–6544

Fuchs J, Scheidt-Nave C., Kuhnert R. (2017): 12-Monats-Prävalenz von Osteoporose in Deutschland. Journal of Health Monitoring, 61–65

Giudice A, Barone S, Diodati F, Antonelli A, Nocini R, Cristofaro MG (2020): Can Surgical Management Improve Resolution of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw at Early Stages? A Prospective Cohort Study. J Oral Maxillofac Surg 78, 1986–1999

Graefe KH, Lutz W, Bönisch H: Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie (Duale Reihe). 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2016

Hallmer F, Bjørnland T, Nicklasson A, Becktor JP, Andersson G (2014): Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 118, 202–208

Hallmer F, Bjørnland T, Andersson G, Becktor JP, Kristoffersen AK, Enersen M (2017): Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 123, 436–444

Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C (2006): Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med 35, 155–160

Hauer L, Jambura J, Hrusak D, Chalupova M, Posta P, Rusnak S, Vyskocil V (2020): Surgical therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with antiresorptive agents. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 164, 100–107

He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y (2020): Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. Int J Oral Sci 12, 30

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S et al. (2011): Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 29, 1125–1132

Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB, Schaefer PL, Alberts S, Liu H, Kahanic S et al. (2009): Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. Breast Cancer Res Treat 117, 603–609

Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K et al. (2008): Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res 23, 826–836

Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD (1996): Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. N Engl J Med 335, 1785–1791

John MT, Patrick DL, Slade GD (2002): The German version of the Oral Health Impact Profile – translation and psychometric properties. Eur J Oral Sci 110, 425–433

John MT, Micheelis W (2003): Mundgesundheitsbezogene Lebensqualitaet in der Bevoelkerung. IDZ Information, 1–28

John MT, Koepsell TD, Hujoel P, Miglioretti DL, LeResche L, Micheelis W (2004a): Demographic factors, denture status and oral health-related quality of life. Community Dent Oral Epidemiol 32, 125–132

John MT, Micheelis W, Biffar R (2004b): Normwerte mundgesundheitsbezogener Lebensqualität für Kurzversionen des Oral Health Impact Profile. Schweiz Monatsschr Zahnmed 114, 784–791

John MT, Miglioretti DL, LeResche L, Koepsell TD, Hujoel P, Micheelis W (2006): German short forms of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Oral Epidemiol 34, 277–288

Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, Pirih FQ, Aghaloo TL, Tetradis S (2013): Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. J Bone Miner Res 28, 1631–1640

Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RGG, Oppermann U (2006): The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. Proc Natl Acad Sci U S A 103, 7829–7834

Kos M, Junka A, Smutnicka D, Bartoszewicz M, Kurzynowski T, Gluza K (2013): Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? J Oral Maxillofac Surg 71, 1010–1016

Kurth A, Lange U (Hrsg.): Fachwissen Osteologie (German Medical Collection 97). 1. Auflage; Elsevier, München 2018

Kwon JW, Park EJ, Jung SY, Sohn HS, Ryu H, Suh HS (2015): A Large National Cohort Study of the Association between Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis: A Nested Case-control Study. J Dent Res 94, 212S–219S

Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, Patrikidou A, Triaridis S (2008): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case-control study of risk factors in breast cancer patients. J Clin Oncol 26, 4634–4638

Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, San Martin J, Dansey R (2012): Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. Nat Rev Drug Discov 11, 401–419

Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, Kousteni S, Raghavan S (2011): Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. Ann N Y Acad Sci 1218, 62–79

Konerding U: Gesundheitsbezogene Lebensqualität. In: Lauterbach, K. W., Schrappe, M. (Hrsg.): Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanegement und Evidence-based Medicine: Eine systematische Einführung. 2. Auflage 2004, 160–182

Levine S, Croog SH (1985): Quality of life and the patient's response to treatment. J Cardiovasc Pharmacol 7 Suppl 1, 132–136

Licata AA (2005): Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. Ann Pharmacother 39, 668–677

Lin JH (1996): Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. Bone 18, 75–85

Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P et al. (2010): Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg 68, 243–253

Locker D (1988): Measuring oral health: a conceptual framework. Community Dent Health 5, 3–18

Loftus LS, Edwards-Bennett S, Sokol GH (2012): Systemic therapy for bone metastases. Cancer Control 19, 145–153

Lüllmann H, Mohr K, Wehling M: Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. 15. Auflage; Thieme, Stuttgart 2003

Maruotti N, Corrado A, Neve A, Cantatore FP (2012): Bisphosphonates: effects on osteoblast. Eur J Clin Pharmacol 68, 1013–1018

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005): Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg 63, 1567–1575

Masche UP (2006): Pharma-Kritik: Übersicht Bisphosphonate 28, 17–20

Matsuura T, Tokutomi K, Sasaki M, Katafuchi M, Mizumachi E, Sato H (2014): Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone collagen: relevance to clinical dentistry. Biomed Res Int 2014, 769414

Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, Bihrle M, Maytal G, August M, Gazelle GS et al. (2011): Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Oncologist 16, 121–132

Moll S, Mueller S, Meier JK, Reichert TE, Ettl T, Klingelhöffer C (2021): Patients' quality of life improves after surgical intervention of stage III medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Maxillofac Surg 25, 359–366

Moltzahn F, Thalmann GN (2012): Die ossäre Metastasierung des Prostatakarzinoms. Urologe A 51, 20–26

Mönkkönen H, Auriola S, Lehenkari P, Kellinsalmi M, Hassinen IE, Vepsäläinen J, Mönkkönen J (2006): A new endogenous ATP analog (ApppI) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. Br J Pharmacol 147, 437–445

Mozzati M, Arata V, Gallesio G (2012): Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. Oral Oncol 48, 817–821

Murphy J, Mannion CJ (2020): Medication-related osteonecrosis of the jaws and quality of life: review and structured analysis. Br J Oral Maxillofac Surg 58, 619–624

Mutschler E: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie; mit … 257 Tab. 10. Auflage; Wiss. Verlagsges., Stuttgart 2013

Naik NH, Russo TA (2009): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. Clin Infect Dis 49, 1729–1732

Oka K, Oka S, Hosokawa R, Bringas P, Brockhoff HC, Nonaka K, Chai Y (2008): TGF-beta mediated Dlx5 signaling plays a crucial role in osteo-chondroprogenitor cell lineage determination during mandible development. Dev Biol 321, 303–309

Orriss IR, Key ML, Colston KW, Arnett TR (2009): Inhibition of osteoblast function in vitro by aminobisphosphonates. J Cell Biochem 106, 109–118

O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC (2009): Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. J Oral Maxillofac Surg 67, 1363–1372

Oteri G, Ponte FS de, Runci M, Peditto M, Marcianò A, Cicciù M (2018): Oral-Health-Related Quality of Life After Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaws. J Craniofac Surg 29, 403–408

Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, Pautke C (2016): Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. J Craniomaxillofac Surg 44, 1073–1080

Otto S, Aljohani S, Fliefel R, Ecke S, Ristow O, Burian E, Troeltzsch M, Pautke C, Ehrenfeld M (2021): Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Medicina (Kaunas) 57, 1–12

Panya S, Fliefel R, Probst F, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Schubert S, Otto S (2017): Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). J Craniomaxillofac Surg 45, 357–363

Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P et al. (2015): The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int 26, 2773–2783

Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff KD, Hafner S et al. (2011): Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. J Oral Maxillofac Surg 69, 84–91

Prolia Fachinformation (2021): Prolia® 60 mg Fachinformation, 1–7

Prolia Gebrauchsinformation (2021): Prolia Gebrauchsinformation, 32–48

Räikkönen J, Crockett JC, Rogers MJ, Mönkkönen H, Auriola S, Mönkkönen J (2009): Zoledronic acid induces formation of a pro-apoptotic ATP analogue and isopentenyl pyrophosphate in osteoclasts in vivo and in MCF-7 cells in vitro. Br J Pharmacol 157, 427–435

Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, Collinson M, Liversedge V, Murden GA, Cameron D, Bell R, Spensley S, Agrawal R et al. (2013): Osteonecrosis of the jaw and oral health-related quality of life after adjuvant zoledronic acid: an adjuvant zoledronic acid to reduce recurrence trial subprotocol (BIG01/04). J Clin Oncol 31, 2685–2691

Reid IR, Bolland MJ, Grey AB (2007): Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone 41, 318–320

Renneberg B, Hammelstein P: Gesundheitspsychologie. Springer, Heidelberg 2006

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A (2003): Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg 32, 289–295

Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidermiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Auflage, Berlin 2019

Rogers MJ (2003): New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des 9, 2643–2658

Rogers MJ (2004): From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. Calcif Tissue Int 75, 451–461

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC (2000): Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 88, 2961–2978

Rogers SN, Palmer NOA, Lowe D, Randall C (2015): United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis. Br J Oral Maxillofac Surg 53, 176–182

Ruggiero SL (2009): Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. J Oral Maxillofac Surg 67, 13–18

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL (2004): Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 62, 527–534

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B (2009): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on

bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 67, 2–12

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F (2014): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. J Oral Maxillofac Surg 72, 1938–1956

Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ (1999): Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. Osteoporos Int 9 Suppl 2, 66–80

Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ (2008): Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int 19, 733–759

Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M (2004): Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 96, 879–882

Saad F, Brown JE, van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH et al. (2012): Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 23, 1341–1347

Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V et al. (2003): Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. Clin Cancer Res 9, 2893–2897

Sato T, Kusumoto J, Takeda D, Kishimoto M, Kashin M, Furudoi S, Akashi M (2020): Which symptoms negatively affect the oral health-related quality of life in patients with osteonecrosis of the jaw? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 130, 175–180

Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Voss P, Grötz KA (2017): S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen, AWMF Registernummer: 007-091, 1–67

Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, Scully C, Mozzati M (2013): Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. J Oral Maxillofac Surg 71, 994–999

Scriba GKE (2000): Bisphosphonate im Überblick. Pharmazie in unserer Zeit 29, 50–56

Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF (2009): Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. J Am Dent Assoc 140, 61–66

Slade GD (1997): Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol 25, 284–290

Slade GD, Spencer AJ (1994): Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. Community Dent Health 11, 3–11

Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damião R et al. (2012): Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet 379, 39–46

Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, Neukam FW, Nkenke E (2010): Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. Support Care Cancer 18, 449–460

Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, Boer RH de, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M et al. (2010): Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 28, 5132–5139

Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, Brown JE, Carducci M, Diel I, Fujiwara Y, Martín M, Paterson A, Tonkin K et al. (2016): Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer 24, 447–455

Then C, Hörauf N, Otto S, Pautke C, Tresckow E von, Röhnisch T, Baumann P, Schmidmaier R, Bumeder I, Oduncu FS (2012): Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. Onkologie 35, 658–664

Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K et al. (2009): Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol 27, 5356–5362

van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S (1999): Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. Biochem Biophys Res Commun 264, 108–111

Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W (2010): Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Head Face Med 6, 11

Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 30, 473–483

Ware JE, Kosinski M, Keller SD: SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scale, Second Edition, Boston, MA 1995

Ware J, Kosinski M, Keller SD (1996): A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 34, 220–233

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR (2002): Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther 302, 1055–1061

XGEVA Gebrauchsinformation (2019): XGEVA Gebrauchsinformation, 32–38

Yamashita J, McCauley LK (2012): Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. Journal of Evidence Based Dental Practice 12, 233–247

# Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. Philipp Kauffmann für die Themenstellung und gute Betreuung der Dissertation. Die Erstellung der Arbeit wäre ohne seine stets sehr kompetente Beratung nicht möglich gewesen.

Bei Frau Dr. Denise Sievers bedanke ich mich herzlich für die praktische Betreuung. Ihre tatkräftige Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Dissertation hat dazu beigetragen, dass ich viel Freude bei der Durchführung dieser Studie hatte.