

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

**Risikofaktoren und Therapie von  
Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen,  
eine retrospektive Analyse an der  
Universitätsmedizin Göttingen**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Johanna Gollasch, geb. Richels

aus

Berlin

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

**Betreuungsausschuss**

Betreuer\*in: PD Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Ko-Betreuer\*in: PD Dr. med. dent. Dr. P. Kanzow

**Prüfungskommission**

Referent\*in: PD Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Ko-Referent\*in: .....

Drittreferent\*in: .....

Datum der mündlichen Prüfung: .....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Risikofaktoren und Therapie von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen, eine retrospektive Longitudinalstudie an der Universitätsmedizin Göttingen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
.....  
(Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Pharmakologischer Hintergrund.....	3
1.1.1 Knochenphysiologie .....	3
1.1.2 Bisphosphonate .....	4
1.1.3 Denosumab .....	6
1.2 Indikation für Antiresorptiva.....	6
1.2.1 Osteoporose .....	7
1.2.2 Knochenmetastasen.....	7
1.3 Nebenwirkung: Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen.....	8
1.3.1 Risikofaktoren.....	12
1.3.2 Therapieoptionen .....	12
1.4 Zielsetzung .....	16
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
2.1 Studienablauf und Patientenkollektiv.....	17
2.2 Klinisches Staging.....	18
2.3 Therapieoptionen .....	21
2.3.1 Konservative Therapie .....	21
2.3.2 Chirurgische Therapie.....	22
2.4 Statistik.....	23
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	24
3.1.1 Relevante Nebendiagnosen und Begleitmedikationen .....	27
3.1.2 Charlson-Komorbiditätsindex.....	30
3.2 Antiresorptiva Medikation .....	31
3.2.1 Kumulative Dosis, Anzahl der Applikationen und Zeitraum der Einnahme von Antiresorptiva für das Gesamtkollektiv .....	33
3.2.2 Kumulative Dosis, Anzahl der Applikationen und Zeitraum der Einnahme von Antiresorptiva von Patienten mit einer ARONJ .....	35
3.2.3 Risikoprofilverteilung des Patientenkollektivs.....	37
3.2.4 Nekrose -Stadium bei Erstvorstellung.....	37
3.2.5 Nekrose-Lokalisation.....	38
3.3 Therapie der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose .....	40
3.3.1 Therapie einzelner Indikationsgruppen .....	44
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>51</b>
4.1 Patientenkollektiv .....	51
4.2 Relevante Nebendiagnosen, Therapien und Begleitmedikation als Risikofaktoren einer ARONJ .....	52

4.3	Antiresorptive Medikation und deren Einfluss auf die Entstehung einer ARONJ.....	55
4.4	Risikoprofilverteilung des Patientenkollektivs.....	58
4.5	Nekrose-Stadien bei Erstvorstellung und Nekrose-Lokalisation .....	59
4.6	Evaluation der Therapie von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen für das Gesamtkollektiv .....	60
4.7	Evaluation der Therapie von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen einzelner Indikationsgruppen .....	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Interaktion von Osteoblasten und Osteoklasten .....	3
Abbildung 2: Regulation und Funktionsweise von Osteoklasten.....	4
Abbildung 3: ARONJ-Stadien 0-1 .....	11
Abbildung 4: ARONJ-Stadien 2-3 .....	11
Abbildung 5 Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs .....	25
Abbildung 6 Altersverteilung des Gesamtkollektivs .....	25
Abbildung 7: Hauptindikation für AR des Gesamtkollektivs .....	26
Abbildung 8: Nebendiagnosen des Gesamtkollektivs .....	27
Abbildung 9: Relevante Begleitmedikation und Therapien .....	29
Abbildung 10: Charlson-Komorbiditätsindex in Bezug zur ARONJ .....	30
Abbildung 11: Antiresorptiva Medikation bezogen auf die Indikationsgruppen.....	31
Abbildung 12: Verteilung der AR-Medikation für das Gesamtkollektiv .....	32
Abbildung 13: Darstellung der Applikationsformen von AR für das Gesamtkollektiv .....	32
Abbildung 14: AR-Medikation des Gesamtkollektivs .....	33
Abbildung 15: AR-Medikation der Patienten mit ARONJ.....	35
Abbildung 16: Risikoprofilverteilung für ARONJ des Gesamtkollektivs .....	37
Abbildung 17: Nekrose-Stadium bei Erstvorstellung.....	38
Abbildung 18: Darstellung der Nekrose-Lokalisation .....	39
Abbildung 19: Darstellung der Nekrose-Stadien in Bezug zur Nekrose-Lokalisation.....	39
Abbildung 20: Darstellung der Verteilung der Therapien für das Patientenkollektiv .....	40
Abbildung 21: Nekrose-Stadien der einzelnen Therapien .....	41
Abbildung 22: Therapieerfolg (Stadium 0) nach 12 Monaten.....	43
Abbildung 23: Downstaging nach 12 Monaten .....	44
Abbildung 24: Verteilung der AR-Indikationsgruppen der Therapiegruppe.....	45
Abbildung 25: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Osteoporose .....	45
Abbildung 26: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Prostata-Ca .....	46
Abbildung 27: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und die Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Mamma-Ca .....	47
Abbildung 28: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und die Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Multiples Myelom ....	48
Abbildung 29: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und die Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Nierenzell-Ca.....	48
Abbildung 30: Therapieerfolg (Nekrose-Stadium 0) der einzelnen Indikationsgruppen .....	49
Abbildung 31: Downstaging der einzelnen Indikationsgruppen (n = 61).....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Antiresorptiva.....	2
Tabelle 2: Definition der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose.....	9
Tabelle 3: Studienablauf.....	17
Tabelle 4: Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	18
Tabelle 5: Charlson-Komorbiditätsindex.....	19
Tabelle 6: ARONJ Stadien.....	20
Tabelle 7: Risikoprofil der ARONJ.....	21
Tabelle 8: Zusammenfassung des Patientenkollektivs.....	24
Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test (nach Pearson) der Hauptindikation und Antiresorptiva- assoziierte Kiefernekrose.....	27
Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test der Nebendiagnosen.....	28
Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test nach Pearson der relevante Begleitmedikation und Therapien für das Gesamtkollektiv.....	29
Tabelle 12: Kumulative Dosis von AR für das Gesamtkollektiv.....	33
Tabelle 13: Einnahme von AR in Monaten des Gesamtkollektivs.....	34
Tabelle 14: Kumulative Dosis von AR bis zum Auftreten einer ARONJ.....	36
Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test nach Pearson der Risikoprofilverteilung.....	37
Tabelle 16: Komplikationen der ARONJ (n = 88).....	40
Tabelle 17: Chirurgische Besonderheiten und deren Therapieerfolg (Stadium 0).....	41
Tabelle 18: Exakter Test nach Fisher der Therapien (konservativ, chirurgisch, gemischt) und Nekrose-Stadien.....	42
Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) für den Therapieerfolg und Downstaging.....	50

## Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgions
APC	Autologes Thrombozytenkonzentrat
A-PRF	<i>advanced-platelet rich plasma</i>
AR	Antiresorptiva
ARONJ	<i>Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of The Jaw</i> , Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose
ATPase	Adenosintriphosphatase
BNP-2	<i>Bone morphogenic proteins</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CUP	<i>Cancer (Carcinoma) of unknown primary</i>
Il 1	Interleukin 1
LAE	Lungenarterienembolie
L-PRF	<i>leukocyte-platelet rich plasma</i>
LT	Leptin
M-CSF	<i>Monocyte colony stimulation factor</i>
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
N-STEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OPG	Osteoprotegerin
p. o.	<i>per os</i> , orale Applikation
P1NA	Typ 1 Prokollagen aminotermiales Propeptid
PRP	plättchenreiches Plasma
PTH	Parathormon
RANK	<i>Receptor Activator of NF-<math>\kappa</math>B</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of NF-<math>\kappa</math>B Ligand</i>
s. c.	subcutan
SRE	<i>skeletal related event</i>
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SZT	Stammzelltransplantation
TGF $\alpha$	<i>Transforming growth factor alpha</i>
TGF $\beta$	<i>Transforming growth factor beta</i>
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TRAP	Tartratresistente saure Phosphatase
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
$\beta$ -CTX	<i>Beta-Crosslaps</i>



## 1 Einleitung

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (ARONJ) stellen eine zwar seltene aber für den Patienten oft belastende Komplikation dar (Schiegnitz, Eik et al. 2017). Das Erscheinungsbild ist vielfältig und kann sich in Form von asymptomatisch freiliegendem Knochen bis hin zu pathologischen Frakturen und Fistelbildung präsentieren (Ruggiero et al. 2014). Antiresorptiva (AR) kommen im zunehmenden Maße zur routinemäßigen Anwendung bei benignen Knochenstoffwechselstörungen aber auch bei malignen Knochenkrankungen. Risikofaktoren, die die Entstehung von Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose begünstigen sind Gegenstand der Forschung, wobei die Art der verwendeten Antiresorptiva, Applikationsform und die Anwendungsdauer einen entscheidenden Einfluss haben sollen (Rasmusson und Abtahi 2014). Das sehr heterogene Patientenkollektiv, mit unterschiedlichen Grunderkrankungen, Komorbiditäten und einer Vielzahl von Begleitmedikationen erschweren den Nachweis eines kausalen wissenschaftlichen Zusammenhanges. Ein weiteres Problem stellt die Therapie der manifesten ARONJ dar, hier kristallisieren sich zwei Säulen heraus, zum einen ein konservatives Therapieregime mit Keimreduktion, durch aseptische Mundspülungen und Antibiotikagabe, die eine Regeneration des Knochens ermöglichen sollen und zum anderen die chirurgische Therapie mit Entfernung von nekrotischen Knochenanteilen und plastischer Schleimhautdeckung (Fliefel et al. 2015). Im Rahmen dieser Arbeit sollen mögliche Risikofaktoren erfasst und die Therapiestrategien der ARONJ untersucht werden.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verwendeten Antiresorptiva.

Tabelle 1: Übersicht der Antiresorptiva

Antiresorptiva -Medikation	Indikation	Relative Potenz (Etidronat)	Appli- kation	Handels- name	Nebenwirkungen
<b>Bisphosphonat ohne Stickstoffsubstitution</b>					
<b>Etidronat</b>	Osteoporose Morbus Paget	1	oral	Didronel®	Gastrointestinale Beschwerden, Erytheme
<b>Clodronat</b>	Knochenmetastasen	10	i. v oder oral	Bonefos® Ostac®	Gastrointestinale Beschwerden, Nierenfunktionsstörungen, allergische Hautreaktionen
<b>Aminophosphonate</b>					
<b>Alendronat</b>	Osteoporose	1000	oral	Fosamax®	Gastrointestinale Beschwerden, Muskel-, Myalgien, Arthralgien, Knochenschmerzen Blutbildveränderung, Erytheme
<b>Pamidronat</b>	Tumor-induzierte Hypercalcämie  Osteolytische Knochenmetastasen (Mamma-Ca, Multiplen Myelom, Morbus Paget)	1000- 5000	i. v.	Aredia®	Temperaturerhöhung, selten gastrointestinale Beschwerden Kopfschmerzen Allergische Hautrötung Blutbildveränderung
<b>Bisphosphonate mit Stickstoffsubstitution</b>					
<b>Ibandronat</b>	Osteoporose Tumorinduzierte Hypercalcämie mit und ohne Knochen- metastasen	1000	i. v oder oral	Bonviva®	Anstieg der Körpertemperatur Selten gastrointestinale Beschwerden
<b>Risedronat</b>	Osteoporose Morbus Paget  Osteogenesis imperfecta	1000	oral	Actonel®	Gastrointestinale Beschwerden Duodenitis und Glossitis
<b>Zolendronat</b>	Knochenmetastasen Osteoporose Morbus Paget	10000+	i. v	Zometa® Reclast®	Gastrointestinale Beschwerden, Myalgien, Athralgien, Knochenschmerzen Fieber, Konjunktivits Blutbildveränderung Nierenfunktionsstörungen
<b>Monoklonaler Antikörper</b>					
<b>Denosumab</b>	Osteoporose Knochenmetastasen Riesenzelltumor  Off-Label: rheumatoide Arthritis		s. c	Prolia® Xgeva®	Überempfindlichkeit Schwitzen allergische Hautreaktionen: Hautausschlag, Ekzeme Harnwegsinfektion Störungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhoe, Obstipation

## 1.1 Pharmakologischer Hintergrund

### 1.1.1 Knochenphysiologie

Die Knochenphysiologie ist ein dynamischer Prozess, welche im Allgemeinen von mechanischen, metabolischen und hormonellen Einflüssen gesteuert wird. Sie beruht auf einem empfindlichen Gleichgewicht zwischen Resorption und Neubildung. Knochen wird vornehmlich durch drei knochenspezifische Zelltypen geformt und remodelliert: Osteoblasten stammen von der Stromazelllinie ab und bauen frische Knochensubstanz ein, Osteoklasten gehen aus mononukleären Phagozytenlinien hervor und lösen an Resorptionslagunen Knochensubstanz auf und Osteozyten fungieren als Mechanorezeptoren, welche Osteoblasten aktivieren und im Knochen auftretende Kräfte detektieren (Bartl et al. 2006). Zwischen diesen Zellen findet eine rege Kommunikation statt.

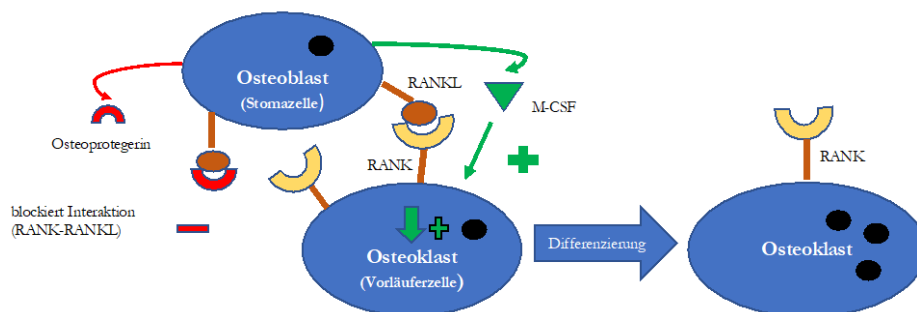


Abbildung 1: Interaktion von Osteoblasten und Osteoklasten, Aktivierung durch RANKL und M-CSF (Monocyte colony- stimulating factor), Hemmung durch Osteoprotegerin (OPG), eigene Darstellung

Osteoklasten (Abbildung 1) und ihre Vorläuferzellen verfügen über einen RANK-Rezeptor (*Receptor Activator of NF- $\kappa$ B*), über Bindung des Liganden RANK-L (*Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand*) werden Osteoklastenvorläufer aktiviert und differenzieren sich zu reifen Osteoklasten (Nakashima et al. 2011). Ein Gegenspieler stellt das Osteoprotegerin (OPG) dar, welches um den RANK-Rezeptor kongruiert und zu einer Inaktivierung der Differenzierung führt (Udagawa et al. 2000). Ein zweiter essenzieller Faktor zur Aktivierung von Osteoklasten stellt der Makrophagen-Wachstumsfaktor M-CSF (*Monocyte*

*colony-stimulating factor*) dar, welcher von Stromazellen im roten Knochenmark gebildet wird (Anesi et al. 2019).

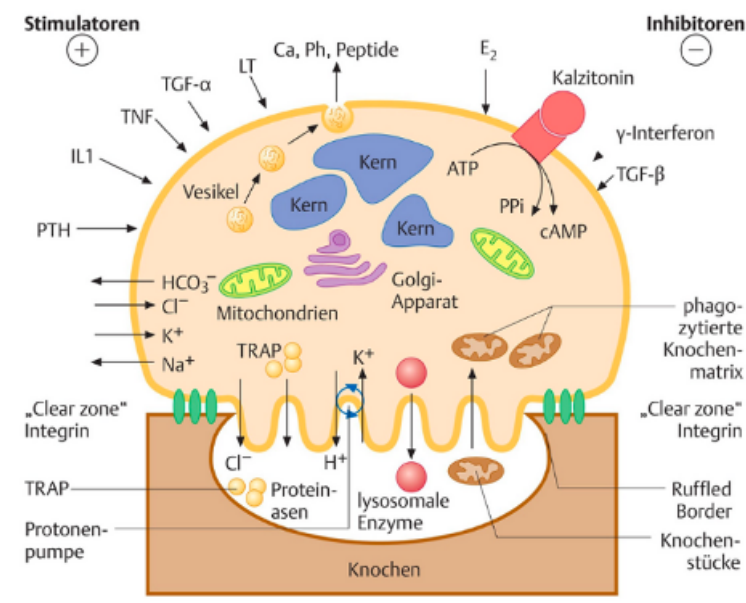
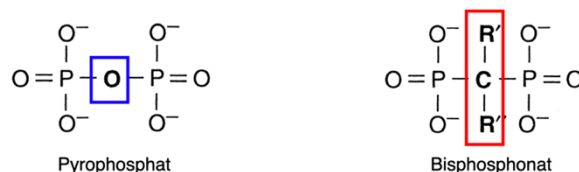


Abbildung 2: Regulation und Funktionsweise von Osteoklasten: Stimulation durch Parathormon (PTH), Interleukin 1 (IL1), Tumornekrosefaktor (TNF), Transforming growth factor alpha (TGF- $\alpha$ ), Leptin (LT), Inhibition durch Kalzitinin, Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ),  $\gamma$ -Interferon, Östrogen (E2) (Bartl 2014). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Thieme.

Osteoklasten sind vielkernige Zellen, die über Integrine an den Knochen binden (Abbildung 2). Charakteristisch ist die stark gefaltete Zellmembran (*ruffled border*) auf der knochenzugewandten Seite. Sie bilden Resorptionslakunen (*Howship-Lakunen*). Innerhalb dieser findet durch Sezernierung von Enzymen (Matrixmetalloproteinasen, Kathepsine) und  $H^+$ -Ionen über eine in der Zellmembran verankerte ATPase (Adenosintriphosphatase) die Auflösung der Knochenmatrix statt. Die Kristalle werden im sauren Milieu in Kalzium und Phosphat gespalten. Bestandteile werden im Anschluss durch Endozytose vom Osteoklasten aufgenommen und an die Zelloberfläche transportiert (Xu und Teitelbaum 2013). Ein klassischer Enzymmarker stellt unter anderem die tartratresistente saure Phosphatase (TRAP) dar (Hart et al. 2020).

### 1.1.2 Bisphosphonate

Chemisch gesehen sind Bisphosphonate stabile Analoga von Pyrophosphat, welche durch eine P-C-P Bindung gekennzeichnet sind.



Sie zeigen eine hohe Affinität zu Hydroxylapatit und werden bevorzugt in Stellen mit aktivem Knochenumbau eingelagert. Sie führen im Wesentlichen zu einer Hemmung der Rekrutierung und Aktivität von Osteoklasten. Die genauen Wirkmechanismen der Bisphosphonate sind nicht in Gänze identifiziert und Gegenstand der Forschung.

Histologisch kommt es zu einer Abnahme der Knochenresorption was einher geht mit der Abnahme von laborchemisch bestimmbareren Knochenparametern. In geringem Maße wurde auch eine Abnahme der Knochenneubildung beobachtet. Jedoch deuten In vitro Studien auf eine Zunahme der Kollagensynthese und eine erhöhte Mineralisation hin. Bisphosphonate sind in der Lage die Bildung der Osteoklasten und Differenzierung, sowie die Bindung am Knochen zu hemmen. Weiterhin inaktivieren Bisphosphonate aktive Osteoklasten und verkürzen ihre Lebensdauer (Xu und Teitelbaum 2013). Auf Molekularer Ebene nimmt man an, dass die direkte Wechselwirkung nicht rezeptorvermittelt stattfindet, sondern der Eingriff in intrazelluläre biochemische Funktion ursächlich sei.

Die Vielzahl von unterschiedlich synthetisierten Bisphosphonaten unterscheiden sich in ihrer Wirkung durch die Länge und Struktur ihrer Seitenketten. Sie werden unterschieden in Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution (1. Generation: Clodronat, Etidronat), Aminobisphosphonate (2. Generation: Alendronat, Pamidronat, Risedronat) und Bisphosphonate mit Stickstoffsubstitution (3. Generation: Ibantronat, Risedronat, Zolendronat).

Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution werden nach osteoklastenvermittelter Aufnahme von der Knochenmineraloberfläche durch die Aminoacyl-transfer RNA- Synthetasen der Klasse II in die Moleküle von neu gebildetem Adenosintriphosphat (ATP) eingebaut (Nancollas et al. 2006). Es wird angenommen, dass die intrazelluläre Akkumulation dieser nicht hydrolysierbaren ATP-Analoga zytotoxisch für Osteoklasten ist, da sie mehrere ATP-abhängige zelluläre Prozesse hemmen, was zur Apoptose der Osteoklasten führt.

Im Gegensatz zu den frühen Bisphosphonaten haben die Bisphosphonate der zweiten und dritten Generation (Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Pamidronat und Zolendronat) stickstoffhaltige R<sup>2</sup>-Seitenketten. Sie binden an die Farnesylpyrophosphat-Synthase, ein Schlüsselenzym im Mevalonsäureweg, das für die Produktion von Cholesterin, anderen Sterolen und Isoprenoidlipiden entscheidend ist, und hemmen deren Aktivität, was zur Osteoklastenapoptose führt (Dunford et al. 2001).

Bisphosphonate werden auf Grund ihres polaren Aufbaus nur sehr schlecht resorbiert. Je nach Substanz beträgt die orale Bioverfügbarkeit lediglich 0,5 % – 10 %. Werden gleichzeitig andere Lebensmittel oder Getränke (ausgenommen Wasser) eingenommen, reduziert sich die orale Bioverfügbarkeit drastisch und kann gegen null gehen (Scriba 2000). Die Aufnahme erfolgt im Dünndarm. Die Serumhalbwertszeit bei i. v. Applikation liegt bei 30 min und zwei Stunden. Etwa 30 – 60 % lagern sich dabei im Knochen ab, die übrige Menge wird renal eliminiert (Lin 1996). Es scheint als sei die Bindung der Bisphosphonate nicht einheitlich, so

zeigten Studien mit Alendronat, das ein vermehrter Einbau in vorrangig aktiv durch Osteoklasten abgebauten Knochen erfolgte, dem gegenüber lagerte sich Etidronat gleichmäßig in die Knochenoberfläche ein (Lin 1996). Die Freisetzung der Bisphosphonate aus dem Knochen erfolgt ausschließlich durch Knochenumbauvorgänge und scheint die Ursache für die hohe Knochenhalbwertszeit (z. B. von über zehn Jahren bei Alendronat) zu sein.

### **1.1.3 Denosumab**

Denosumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG 2-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an den Rezeptor-Aktivator von NF kappa B-Ligand (RANKL) bindet und dessen Bindung an den Rezeptor-Aktivator von NF kappa B (RANK) kompetitiv hemmt. Er imitiert somit die Wirkung von OPG (Lacey et al. 1998). Als Folge wird die Bildung, die Funktion und die Lebensdauer der Osteoklasten gehemmt und dadurch die Knochenresorption vermindert.

Zudem zeigten Untersuchungen, dass RANKL und RANK die T-Zell-Aktivierung und das Überleben dendritischer Zellen beeinflussen können. Diese Ergebnisse implizieren, dass die Hemmung von RANKL durch Denosumab die Immunfunktion verändern oder die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen kann (Miyazaki et al. 2014). Nach subkutaner Anwendung beträgt die Bioverfügbarkeit zwischen 62 – 78 %, wobei die Serumplasmakonzentration nach fünf bis maximal 42 Tagen erreicht sei. Da es sich um ein Immunglobulin handelt ist eine hepatische Metabolisierung unwahrscheinlich und die Elimination erfolgt durch Degradierung zu Peptiden und Aminosäuren im retikulo-endotheliale System. Leber- oder Niereninsuffizienz haben keinen Einfluss auf die Elimination (Geusens 2009).

## **1.2 Indikation für Antiresorptiva**

Antiresorptiva haben in der onkologischen Behandlung, aber auch in der Therapie von menopausaler und glukokortikoidinduzierter Osteoporose einen hohen Stellenwert erlangt (Gabbert et al. 2015). Weitere Hauptindikationen sind das multiple Myelom, Morbus Paget, ossär metastasierte solide Knochentumoren sowie tumorinduzierte Hyperkalzämie (Goldvaser und Amir 2019). Daneben weisen zahlreiche Studien auf den positiven Effekt von Antiresorptiva auf die Behandlung von Osteogenesis imperfecta, rheumatoide Arthritis, Morbus Sudeck, Fibröse Dysplasie, nicht-tumorinduzierte Hyperkalzämie (z. B. Sarkoidose), aseptische Endoprothesenlockerung und systemische Mastozytose hin (Dwan et al. 2016; Rotman et al. 2019; Shim et al. 2019; Tateiwa et al. 2019).

### **1.2.1 Osteoporose**

Osteoporose zählt zu einer systemischen Skeletterkrankung, welche zum einen zu einer Verminderung der Knochendichte führt, zum anderen durch eine mikroarchitektonische Verschlechterung der Knochenstruktur charakterisiert ist. Dies führt zu einer Erhöhung der Knochenfragilität und damit des Frakturrisikos (Hernlund et al. 2013).

Grundsätzlich ist nach der Ätiologie eine primäre (oder idiopathische) und sekundäre Osteoporose zu unterscheiden. Wobei unter dem Begriff primäre Osteoporose die postmenopausale und senile Osteoporose zusammengefasst sind. Die Prävalenz in Deutschland wird im Rahmen der EPOS-Studie bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50-60 Jahren bei etwa 15 % angegeben und steigt im Alter von mehr als 70 Jahren auf 45 % an. Im Gegensatz dazu beträgt bei Männern (50-60 Jahre) die Prävalenz 2,4 % und steigt im Alter ab 70 Jahren auf 17 % an (Scheidt-Nave et al. 1998). Daten von 2009 deuten darauf hin, dass demnach jede vierte Frau sowie jeder 17. Mann älter als 50 Jahre an Osteoporose erkrankt.

Die Ursachen für die Ausbildung einer sekundären Osteoporose sind vielfältig und können auf eine Gruppe von Erkrankungen zurückzuführen sein. Dazu zählen z. B. unerwünschte Arzneimittelreaktionen (durch Glukokortikoide, Antikoagulantien, Antiepileptika) endokrine Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose), Hepatisch und Gastroenterologische Erkrankungen (Malabsorption, Morbus Crohn) oder Onkologische Erkrankungen (Fitzpatrick 2002)

Die zur medikamentösen Therapie der primären Osteoporose bei Frauen am besten untersuchten Antiresorptiva sind Alendronat, Denosumab, Ibandronat, Risendronat und Zolendronat (Harris et al. 1999; Hochberg et al. 2005; Harris et al. 2008; Cummings et al. 2009; Serrano et al. 2013). Für Männer sind Alendronat, Denosumab, Risendronat und Zolendronat zugelassen. Jedoch legen Studien eine geringe Evidenz in Bezug auf die Effizienz der Frakturrisikoreduktion nahe (Schwarz et al. 2011). Bei der Therapie der Osteoporose kommen vermehrt orale AR, aber auch hochpotente Antiresorptiva in zeitlich größeren Intervallen zum Einsatz.

### **1.2.2 Knochenmetastasen**

Der Knochen stellt den dritthäufigsten Ort des Metastasierungsweges für eine Vielzahl von soliden Tumoren dar, einschließlich Lungen-, Mamma-, Prostata- und kolorektalen Karzinomen, des weiteren zeigen Schilddrüsen-Karzinome und gynäkologische Malignome, sowie das maligne Melanom Tendenzen Knochenmetastasen auszubilden (Fornetti et al.

2018). In Untersuchungen an autopsierten Tumorpatienten ließen sich bei Tumoren der Mamma, Prostata und Lunge 70 – 85 % Skelettmetastasen nachweisen, wobei weniger als die Hälfte vorher klinisch diagnostiziert wurden. Die Inzidenz von Knochenmetastasen liegt bei 70 – 95 % beim Multiplen Myelom (Silvestris et al. 2007), bis zu 65 – 90 % beim Prostatakarzinom und etwa 65 – 75 % beim Brustkrebs (Sousa und Clézardin 2018).

In der Behandlung von malignen Knochtumoren haben Antiresorptiva vor allem die Indikation zur Vermeidung oder Therapie von skelettbezogenen Komplikationen, wie pathologische Frakturen, Knochenschmerzen, spinale Kompressionssyndrome oder Hyperkalzämien.

Knochenmetastasen entstehen, indem sich zirkulierende Tumorzellen in Nischen des Knochenmarks-Sinussystem ansiedeln und durch Sezernierung von Zytokinen und Mediatoren zur Störung des Gleichgewichts von Osteoblasten und Osteoklasten führen. Es können grundsätzlich zwei verschiedene Knochenmetastasen unterschieden werden. Zum einen osteolytische Knochenmetastasen und zum anderen osteoblastische Knochenmetastasen. Die osteolytische Metastasierung stellt die häufigste Form dar. Sie zeigt ein destruktives Muster und tritt vorrangig beim Mamma-Karzinom, sowie bei Multiplen Myelom auf. Darüber hinaus kommt es als Reaktion auf die Knochenzerstörung zu einer sekundären Knochenbildung (Roodman 2004). Die meisten In-vivo-Studien deuten darauf hin, dass die Osteolyse durch die Stimulation von Osteoklasten und nicht durch die direkte Wirkung von Krebszellen auf den Knochen verursacht wird. Osteolytische Metastasen sind mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität und einer reduzierten Osteoblastenaktivität verbunden, die von der Knochenresorption abgekoppelt ist. Im Gegensatz dazu sind die Läsionen beim Prostata-Karzinom überwiegend osteoblastisch (Charhon et al. 1983), auch das Mamma-Karzinom kann in 15 – 20 % der Fälle osteoblastische Metastasen ausbilden (Yin et al. 2005).

Zugelassen zur supportiven Therapie von Knochenmetastasen sind Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zolendronat und Denosumab. Eine Reihe von Studien zeigen dabei das Antiresorptiva signifikant die Anzahl von skelettbezogenen Ereignissen zu reduzieren vermag (S3-Leitlinie Supportive Therapie 2020). Charakteristisch ist hierbei die Gabe von vor allem hochpotenten AR in zeitlich kurzer Abfolge.

### **1.3 Nebenwirkung: Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen**

Die Arbeitsgruppe um Marx berichtete erstmals 2003 von einem Zusammenhang zwischen der Einnahme von Zolendronat und Pamidronat und dem Auftreten von Kiefernekrosen. Es wurden insgesamt 36 Fälle von schmerzhafter Knochenfreilegung im Unterkiefer und Oberkiefer beschrieben, die auf chirurgische oder medikamentöse Behandlungen nicht ansprachen (Marx 2003). Sieben Jahre später deutete der erste Case Report auf eine Kiefernekrose in Zusammenhang mit der Gabe von Denosumab hin (Aghaloo et al. 2010).



Die klinische Manifestation ist der einer Osteoradionekrose sehr ähnlich und muss von dieser abgegrenzt werden. Nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) ist die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose durch mindestens vier pathognomische Zeichen definiert.

Tabelle 2: Definition der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose

<b>Definition der ARONJ</b>
mehr als 8 Wochen freiliegender oder sondierbarer Kieferknochen
Antiresorptive Medikation des Patienten
Ausschluss einer Radiation im Kopf-Hals-Bereich in der Eigenanamnese
Ausschluss von Knochenmetastasen im Ober- oder Unterkiefer

Bezüglich der Pathogenese gibt es keine einheitliche Theorie, sondern eher unterschiedliche Ansätze. Auf Grund der hohen mechanischen und mikrobiellen Belastung, unterliegt der Kieferknochen einem kontinuierlichen Umbauprozess und zeigt die höchsten Remodellierungsraten im menschlichen Organismus (Allen und Burr 2008). AR sind in der Lage Osteoklasten direkt und indirekt zu inhibieren, dadurch kommt es zu Störung des „Reparaturmechanismus“. Als Folge kann der Knochen geschwächt werden und Mikrofrakturen entstehen (Bartl et al. 2006). Ein anderer Aspekt stellt die Störung der intraossären Angiogenese dar, welche durch eine verminderte endotheliale Zellproliferation und gesteigerte Apoptose gefördert wird. Dies erklärt möglicherweise den hauptsächlich Befall des Unterkiefers gegenüber dem Oberkiefer, da im Unterkiefer durch die verminderte Spongiosa eine ohnehin geringe Blutversorgung besteht. Untersuchungen deuten darauf hin, dass Bisphosphonate nicht nur Osteoklasten beeinflussen, sondern auch andere Zelllinien (Makrophagen, Granulozyten, etc.) inhibieren. Durch ihre antiproliferative und zytotoxische Potenz kommt es zu einer vermehrten Schädigung der Endothelzellen von Gefäßen und Mukosa, was zu einer Verschlechterung der Wundheilung führen kann (Santini et al. 2002). Ein verminderter Heilungsprozess und die reduzierte vaskulären Versorgung der Kiefer stellen günstige Bedingungen für die Etablierung einer infektiösen Erkrankung dar. Ein früheres Dogma, dass die Erkrankung mit einer sterilen Nekrose des Kieferknochens beginnt, wurde im Laufe der Zeit revidiert, Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Erkrankung nicht als eine Form der klassischen Osteonekrose beginnt, sondern von Anfang an eine Osteomyelitis ist (Rasmusson und Abtahi 2014). Man nimmt an, dass *Actinomyces* spezieis einer der Hauptakteure bei der Entstehung von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose ist, jedoch spielen auch andere für die orale Mundflora typische Bakterien wie *Streptococcus* spezieis und saure Bakterien bei der Knochenkolonisierung eine wichtige Rolle (Russmueller et al. 2016). Untersuchungen an Ratten unterstützen diese These. 120 Tiere unterzogen sich einer Zahnextraktion und erhielten eine Kombination aus Dexamethason

und Pamidronat während verschiedener Zeiträume. Tiere, die die gleiche Behandlung mit Zugabe von Penicillin erhielten, zeigten viermal weniger nekrotische Läsionen als die Kontrollgruppe (López-Jornet et al. 2011). Unklar ist jedoch, warum die Antiresorptivaassoziierte Kiefernekrose vor allem den Kiefer betrifft. Die Arbeitsgruppe um S. Otto sieht als mögliche Ursache den intraoral schwankenden pH-Wert. Bisphosphonate binden im Allgemeinen bei neutralem pH-Wert, im sauren Milieu lösen sie sich heraus und werden aktiviert. Auch apoptotische Osteoklasten sezernieren Bisphosphonate, wodurch es zusätzlich zu einer Akkumulation der Bisphosphonate kommt. Sie induzieren durch ihre Zytotoxizität eine Entzündungsreaktion. Als Folge kann ein „Teufelskreis“ mit fortschreitender Entzündung und freiliegendem Kieferknochen entstehen (Otto et al. 2010).

Klinisch bedarf es neben einer korrekten Diagnose ein etabliertes Staging-System, anhand dessen geeignete Behandlungsstrategien etabliert werden können. Zu den Optionen gehören das Staging-System der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons von 2014, die Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 und das Staging-System der International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw von 2017 für ARONJ (Yarom et al. 2019). Diagnostische Bildgebung (intraorale Röntgenaufnahmen, Panoramaschichtaufnahmen, digitale Volumentomographie oder CT-Untersuchungen) sollten ergänzend eingesetzt werden, um eine Über- oder Unterdiagnostizierung zu vermeiden.

Im Stadium 0 (siehe Abbildung 3) lässt sich noch kein freiliegender Kieferknochen sondieren, jedoch können Schwellungen der Mundschleimhaut, nicht odontogene Kieferschmerzen, Hypästhesie der Unterlippe oder unspezifische Zahnlockerung auftreten. Röntgenologisch zeigt sich meist sklerotischer Alveolarknochen, persistierende Zahnextraktionsalveolen, Alveolarknochenverlust oder -resorption, die nicht auf eine chronische Parodontalerkrankung mit Veränderungen des trabekulären Musters zurückzuführen sind. Zudem kann eine Verdickung oder Verdunkelung des parodontalen Ligaments (Verdickung der Lamina dura, Sklerose und ein verringerter Raum des parodontalen Ligaments) beobachtet werden. Eine Untersuchung von Fedele et al. zeigte anhand von 332 Patienten, dass ca. 50 % der Studienteilnehmer innerhalb von ca. 4,6 Monaten in ein höheres Stadium (1, 2 oder 3) wechselten.

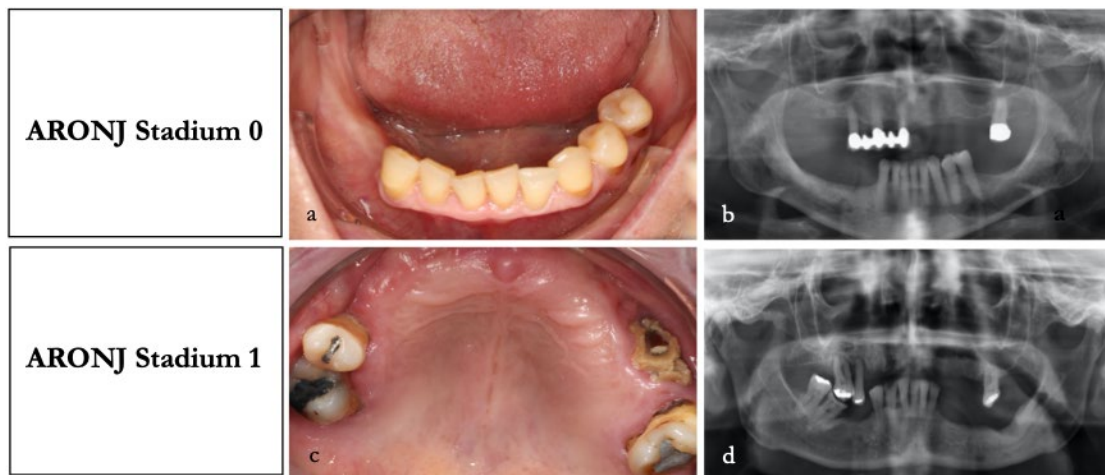


Abbildung 3: ARONJ-Stadien 0-1, a: ARONJ-Stadium 0 (intraorale Aufnahme) kein freiliegender Knochen, b: ARONJ-Stadium 0 (Panoramaschichtaufnahme) sklerotische Veränderung, c: ARONJ-Stadium 1 (intraorale Aufnahme) freiliegender Knochen ohne Infektionszeichen, d: ARONJ-Stadium 1 (Panoramaschichtaufnahme), Aufnahme von Studienpatienten

Im Stadium 1 (Abbildung 3) lässt sich asymptomatischer Kieferknochen sondieren, wobei keine Infektionszeichen zu diagnostizieren sind. Kiefernekrosen des Stadium 2 (Abbildung 4) sind gekennzeichnet durch eine aktive Infektion, mit Rötung, Schmerzen, Pusaustritt oder intraorale Fistelbildung. Im Stadium 3 (siehe Abbildung 4) zeigt sich zudem eine ausgedehnte Nekrose mit Ausbildung einer pathologischen Fraktur oder extraoralen Fistel. Die Osteolysen können sich dabei bis in die Kieferhöhlen oder den Unterkiefertrand erstrecken (Kawahara et al. 2021).

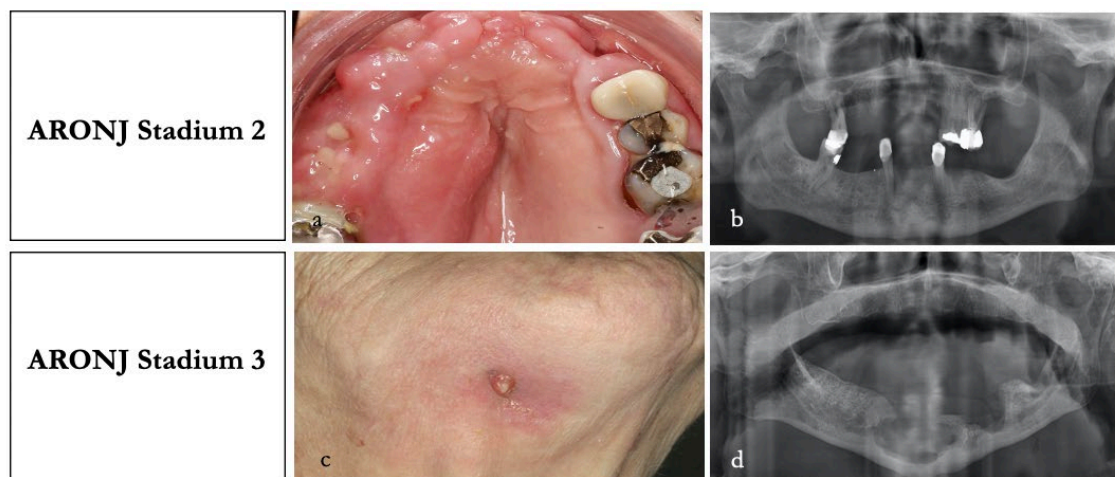


Abbildung 4: ARONJ-Stadien 2-3, a: ARONJ-Stadium 2 (intraorale Aufnahme) mit Infektionszeichen, b: ARONJ-Stadium 2 (Panoramaschichtaufnahme), c: ARONJ-Stadium 3 (extraorale Aufnahme) mit Fistelbildung und Infektionszeichen, d: ARONJ-Stadium 3 (Panoramaschichtaufnahme), Aufnahme von Studienpatienten

### 1.3.1 Risikofaktoren

Es wurden einige Risikofaktoren identifiziert, welche die Entstehung von Kiefernekrosen begünstigen, dabei werden allgemeine Risikofaktoren und lokale Risikofaktoren unterschieden.

In einer Studie mit 2674 Patienten, bei denen eine ARONJ diagnostiziert wurde, wiesen die Patienten folgende Komorbiditäten und Ko-Medikation auf: Chemotherapie (39,7 %), Kortikosteroidtherapie (24,6 %), Diabetes mellitus (11,2 %), Bluthochdruck (8,0 %), Nikotinabusus (8,0 %), Thrombin-Koagulopathien (4,0 %) (Fliefel et al. 2015). Darüber hinaus wurden Angiogenese-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren, monoklonale Antikörper, mTOR-Inhibitoren und Immunsuppressiva als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose beschrieben (King et al. 2019). Zu den lokalen Risikofaktoren zählen anatomische Gegebenheiten, die eine Kiefernekrose fördern können, wie scharfe Kanten mit dünner Schleimhaut oder Schleimhautdefekte, wie sie nach Zahnextraktionen entstehen können. In mehreren Studien wurde berichtet, dass Zahnextraktion, schlechte Mundhygiene oder herausnehmbarer Zahnersatz zu den potenziellen Auslösefaktoren für ARONJ gehören (Stopeck et al. 2010; Fizazi et al. 2011). Daneben scheint auch die Dauer der Exposition und die kumulative Dosis von AR (Hoff et al. 2008) ein Risiko darzustellen, je nach Art der Antiresorptiva wird eine Spanne von 1,6 – 4,7 Jahren bis zum Auftreten von Komplikationen angegeben (Woo et al. 2006). Im Allgemeinen weisen intravenös applizierte, hochpotente Antiresorptiva ein höheres Potential für die Entstehung von Kiefernekrosen auf. Auch genetische Prädispositionen werden diskutiert, einige Studien fanden statistisch signifikante Assoziationen zwischen einem oder mehreren Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) und dem Auftreten von ARONJ. Jedoch konnten keine Gene identifiziert werden, die eine Assoziation aufwiesen (Bastida-Lertxundi et al. 2019).

### 1.3.2 Therapieoptionen

Aufgrund des noch unzureichenden Verständnisses des Pathomechanismus wurden die derzeitigen Behandlungsstrategien für die ARONJ eher auf der Grundlage klinischer Aspekte als auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten entwickelt (Kawahara et al. 2021). Es konnte noch kein Nachweis erbracht werden, dass eine Beendigung der Applikation von Antiresorptiva ausreichend ist. Zwar berichteten Studien von einem positiven Effekt (Wutzl et al. 2012; Martins et al. 2017), jedoch zeigten andere Untersuchungen keinen Einfluss auf die Outcome Parameter (Van den Wyngaert et al. 2009; Bodem et al. 2016). Es wird ein multidisziplinärer Teamansatz für die Bewertung und Behandlung der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose empfohlen, an dem ein Zahnarzt, ein Mund-Kiefer-Gesichtschirurg und ein Onkologe beteiligt sind. In Anlehnung an die aktuelle S3 Leitlinie für ARONJ orientiert sich die Therapie an der klinischen Stadieneinteilung. In der Klassifikation von der AAOMS wird neben den gängigen Stadien 0 – 3, zusätzlich Patienten

mit einem erhöhten Risiko für die Ausprägung einer ARONJ miteingeschlossen. Dazu zählen Patienten, welche mit intravenösen oder oralen antiresorptiven oder antiangiogenen Medikamenten behandelt wurden, jedoch noch keine Nekrose vorliegt. Hier ist keine kausale Therapie erforderlich. Jedoch steht die Aufklärung der Patienten über die ARONJ (Risiken, Prävalenz und Symptome) und die Prävention im Vordergrund. In diesem Stadium und Stadium 0 ist die Optimierung und Aufrechterhaltung einer guten Mundhygiene essentiell, außerdem sollten modifizierbare Risikofaktoren reduziert werden (Ruggiero et al. 2014). Im Stadium 1 wird zunächst ein konservatives Behandlungsregime mit Anwendung von antiseptischen Mundspüllösungen (Chlorhexidin), ein vierwöchiges Recall-Intervall und Patientenaufklärung (s. o.) empfohlen. Ein sofortiger chirurgischer Eingriff ist nicht indiziert. Jedoch können kleinere chirurgische Eingriffe (Sequesterektomie, Glättung scharfer Knochenkanten) durchgeführt werden, um eine weitere Weichgewebsirritation zu vermeiden (Khan et al. 2017). Ab Stadium 2 wird eine chirurgische Therapie empfohlen, welche aus Debridement, Kürettage, Sequesterektomie und Resektion mit oder ohne mikrovaskuläre Rekonstruktion bestehen kann (Schiegnitz, Eik et al. 2017).

#### 1.3.2.1 Medikamentöse Therapie

Vor allem in frühen Stadien der ARONJ (Stadium 0 – 1) können Patienten von einer medikamentösen Behandlung mit systemischen Antibiotika und antiseptischen Mundspüllösungen (Chlorhexidin) profitieren. Sie stellen einen konservativen Ansatzpunkt dar und werden auch bei Patienten im Stadium 2 – 3 bei infektiösem Geschehen als adjuvante Therapie eingesetzt. So wird empfohlen dass invasive Maßnahmen unter antibiotischer Therapie erfolgen sollte (Schiegnitz, Eik et al. 2017). Die vorrangig applizierten Antibiotika sind Penicillin, Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Metronidazol oder eine Kombination. Bei Penicillin Allergie erfolgt die Gabe von Clindamycin (Bermúdez-Bejarano et al. 2017). Eine konservative Therapie führt oft zu einer Besserung der Krankheits-symptome, wie Linderung der Entzündungszeichen und Schmerzreduktion, jedoch wird trotz langandauernder Behandlung in den meisten Fällen, bei alleiniger Gaben von Antibiotika keine vollständige Remission erreicht (Hoff et al. 2008). Obwohl die medikamentöse Behandlung in den fortgeschrittenen Stadien eine geringere Erfolgsquote aufwies, zeigten 13 ausgewählte Studien in der Übersichtsarbeit von Ramaglia et al. Erfolgsquoten von 63,6 – 100 % in Stadium 2 und 73 % in Stadium 3 (Ramaglia et al. 2018). Jedoch weist die medikamentöse Therapie auch Limitationen auf, zum einen herrscht Uneinigkeit welches Antibiotikum die höchste Wirksamkeit aufweist, zum anderen gibt es keinen Konsens über die Behandlungsdauer.

Als weitere molekulare Therapiestrategie wurde seit 2002 Teriparatid untersucht. Dies ist ein Analog des menschlichen Parathormons und wurde initial als Osteoporose-Therapeutikum zugelassen. Bei intermittierender Gabe von geringen Dosen hat Teriparatide einen osteoanabolen Effekt, während bei Applikation von kontinuierlich hohen Dosen eine osteokatabole Wirkung zu erwarten ist (Capriani et al. 2012). Es zeigte neben einer

Frakturminderung auch eine besonders effektive Wirkung bei niedrigem Knochenumsatz. Bei der ARONJ könnten die erwarteten Wirkungen von Teriparatid darin bestehen, den Knochenumbau zu aktivieren und die Knochenbildung zu steigern, wodurch die Knochenheilung und die Beseitigung nekrotischer Knochen eingeleitet wird (Capriani et al. 2012). Eine im Jahr 2020 durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie zeigte vielversprechende Ansätze. Es erhielten 34 Patienten mit insgesamt 47 ARONJ-Läsionen nach dem Zufallsprinzip acht Wochen lang eine Injektion von Teriparatid (20 µg/Tag) oder Placebo und wurden zwölf Monate lang nachbeobachtet. Teriparatid heilte nach 52 Wochen 45,4 % der Läsionen und zeigte damit eine höhere Heilungsrate als die Placebogruppe, in der 33,3 % der Läsionen geheilt waren. Teriparatid vergrößerte auch das Knochenvolumen und reduzierte die Größe des Knochendefekts bei einem größeren Anteil der Patienten nach 52 Wochen (80,0 % Teriparatid gegenüber 31,3 % Placebo) (Sim et al. 2020)

### 1.3.2.2 Chirurgische Therapie

Als Ziel einer chirurgischen Therapie wird die vollständige Entfernung von nekrotischem Knochen, sowie eine sichere gut vaskularisierte plastische Deckung angesehen (Schiegnitz, Eik et al. 2017). Wie bereits erwähnt stellt diese Therapie die Standard Therapie dar, wobei die Wirksamkeit vor allem in Stadium 2 bis 3 nachgewiesen wurde (Lacey et al. 1998; Carlson und Basile 2009). In einer Untersuchung mit 129 Patienten, welche eine chirurgische Therapie bereits im Stadium 1 – 2 erhielten konnte zudem gezeigt werden, dass eine frühe chirurgische Intervention Vorteile in Bezug auf Ergebnisse wie Schleimhautintegrität und Läsionsverkleinerung, Verbesserung der Lebensqualität und schnellere Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie aufwies (Giudice et al. 2020). Jedoch sind bei der Behandlung der Umfang und die geeignete chirurgische Intervention nicht eindeutig definiert. Zur Sicherung einer gut vaskularisierten Knochenabdeckung kann die Verwendung des Bichat-Fettkörpers im Oberkiefer und des Musculus Mylohyoideus im Unterkiefer hilfreich sein. In Fortgeschrittenen Stadien kann die ausgedehnte Kiefernekrose eine Kontinuitätsresektion erforderlich machen, dies hat weitreichende funktionelle und ästhetische Folgen. Hier deuten Studien darauf hin, dass eine Rekonstruktion z.B. durch mikrovaskulär chirurgische Maßnahmen zu einer Heilung führen kann (Sacco et al. 2018). Auch zeigt die Anwendung durch zusätzliche chirurgische Instrumente, wie das Piezo-Osteotom einen positiven Effekt auf die Therapie. Ein Vorteil der Ultraschall-Knochenchirurgie ist die atraumatische Resektion des Knochens unter Schonung des oralen Weichgewebes. Eine Untersuchung (n = 18) zeigte einen vollständigen Weichgewebsverschluss nach einem Monat und kein Auftreten von Rezidiven in einem Beobachtungszeitraum von 10 bis 54 Monaten (Blus et al. 2017). Als weitere supportive Alternative zu herkömmlichen rotierenden Instrumenten wird die Verwendung eines YAG-Lasers beschrieben (Vescovi et al. 2009).

Eine besondere Herausforderung besteht in der vollständigen Entfernung des nekrotischen Knochens. Auf Grund fehlender zuverlässiger Bildgebungsmodalitäten ist ein Erfolg weitestgehend abhängig von der Expertise des Operateurs. In einer Pilotstudie von Pautke

et. al wurde die Eignung und Reproduzierbarkeit von einer fluoreszenzgesteuerten Knochenresektion untersucht. 20 Patienten mit einer manifesten ARONJ (Stadium 2 und 3) erhielten zehn Tage präoperativ Doxycyclin (2 x 100 mg), dieses Antibiotikum lagert sich vor allem an vitalem Knochengewebe mit aktiven Knochenumbau an und kann mittels Fluoreszenzlichtquelle sichtbar gemacht werden. So sei eine präzisere Identifikation der Knochenresektionsrändern möglich. Bei der vierwöchigen postoperativen Nachuntersuchung wurde bei 17 von 20 Läsionen (85 %) ein Schleimhautverschluss festgestellt. Diese Patienten waren frei von jeglichen Symptomen. Bei 3 von 20 Läsionen (15 %) wurde ein Versagen, definiert durch Schleimhautdehiszenz und freiliegenden Knochen, beobachtet (Pautke et al. 2011). Hingegen zeigte eine andere Untersuchung jedoch keine besseren Ergebnisse als die konventionelle Operation in Bezug auf die Schleimhautheilung und die Lebensqualität (Giudice et al. 2018).

Neben einer standardisierten Resektion werden weitere supportive Maßnahmen zur Regeneration untersucht. Unter den vorgeschlagenen therapeutischen Protokollen ist autologes Thrombozytenkonzentrat (APC) als wirksame Ergänzung bei der Behandlung der ARONJ beschrieben. Thrombozyten sind in der Lage große Mengen von Wachstumsfaktoren zu sezernieren, darunter der transformierende Wachstumsfaktor B, der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor und der endotheliale Wachstumsfaktor (Marx 2004). Aufgrund des hohen regenerativen Potentials rückte die Verwendung von APC in den Fokus zahlreicher Studien. APC wird je nach Leukozyten- oder Fibringehalt in vier Gruppen unterteilt (Ehrenfest et al. 2009), wobei zur Behandlung der ARONJ vor allem plättchenreiches Plasma (PRP) aber auch leukozyten- und plättchenreiches Fibrin (L-PRF) Verwendung findet (Lopez-Jornet et al. 2016). Als Vorteil von L-PRF wird die längere Freisetzung von Wachstumsfaktoren (ca. eine Woche) im Vergleich zu PRP (ca. 1 Std) beschrieben (Dohan et al. 2006). In einer klinischen Studie mit 101 Patienten zeigte die Verwendung von L-PRF eine signifikante Verbesserung des Nekrose- Stadiums, der Heilungs- und der Rezidivrate im Vergleich zur Gruppe ohne L-PRF (Szentpeteri et al. 2020). Jedoch wird die Wirksamkeit auch kontrovers diskutiert, da die ARONJ als Knochen-erkrankung angesehen wird und APC keine knochenmorphologischen Proteine enthalte (Marx 2004). Als knochenmorphologisches Protein wird BMP-2 (*Bone Morphogenetic Proteins*), untersucht. Es gehört zur Familie des transformierenden Wachstumsfaktors- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und hat die Fähigkeit, eine Knochenneubildung selbst in normalerweise nicht ossifizierenden Geweben zu induzieren (Lecoeur und Ouhayoun 1997). Man nimmt an, dass BMP-2 eine potenzielle Wirkung auf die Umkehrung der Remodellierungsunterdrückung bei ARONJ hat (Ciccì et al. 2012). BMP-2 wird in Kombination mit chirurgischen Eingriffen via resorbierbaren Kollagenschwämmchen in den Knochendefekt eingebracht. In einer Studie (n = 55) wurde die Anwendung von BMP-2 und L-PRF mit der alleinigen Anwendung von L-PRF verglichen, dabei zeigte sich, dass eine Kombination von BMP-2 und L-PRF zu einer signifikant frühzeitigeren Ausheilung der ARONJ führte (Park et al. 2017). Jedoch wurden

auch dosisabhängige relevante Nebenwirkungen, wie Schwellungen, Entzündungen, Serome und Karzinogenität beschrieben (Carreira et al. 2014).

## **1.4 Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit ist es weitere Erkenntnisse über die Risikofaktoren und Therapie der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose zu erlangen. Mit Hilfe einer retrospektiven Betrachtung sollen in einem definierten Zeitraum Patienten, welche in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Göttingen vorstellig wurden untersucht werden. Dabei soll auf folgende Fragen eingegangen werden: Wie ist die Risikoprofilverteilung des Patientenkollektivs? Können die bestehenden Prädiktoren für die Entstehung einer ARONJ auf die untersuchten Patienten übertragen werden? Wie ist der Therapieerfolg der chirurgischen Therapie im Vergleich zur konservativen Therapie? Gibt es Unterschiede im Therapieerfolg einzelner Indikationsgruppen?



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienablauf und Patientenkollektiv

Bei der hier durchgeführten Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie. Im Zeitraum von Oktober 2012 bis April 2021 erfolgte die Rekrutierung der Patienten aus der Antiresorptiva- Spezialsprechstunde der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Göttingen. Eine Genehmigung durch die Ethikkommission (31/3/20) unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki lag vor. Tabelle 3 gibt einen Überblick über den Studienablauf.

Tabelle 3: Studienablauf

<b>n = 144 Patienten</b> aus der Antiresorptiva-Sprechstunde		<b>n = 16 Patienten</b> Ausschluss	
<b>n = 128 Patienten</b> Querschnittsanalyse: Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, Begleitmedikation, Antiresorptiva (Dosis, Monate, Applikationshäufigkeit), Risikoprofil, Charlson-Komorbiditätsindex			
<b>n = 40 Patienten</b> <u>keine</u> ARONJ			
<b>n = 88 Patienten</b> manifeste ARONJ			
<b>n = 61 Patienten:</b> Beobachtungszeitraum über 12 Monate Nekrose-Stadium bei Erstvorstellung?			
<b>Konservative Therapie</b>	<b>Chirurgische Therapie</b>	<b>Gemischte Therapie</b>	
Nekrose-Stadium nach 3, 6 und 12 Monaten?	Nekrose-Stadium nach 3, 6 und 12 Monaten?	Nekrose-Stadium nach 3, 6 und 12 Monaten?	
Therapieerfolg? Downstaging?	Therapieerfolg? Downstaging?	Therapieerfolg? Downstaging?	

Therapieerfolg definiert als Nekrose-Stadium 0, Downstaging (Wechsel in ein niedrigeres Nekrose-Stadium)

Die Studiengruppe ging aus 144 Patientinnen und Patienten, welche sich im Rahmen der Antiresorptivasprechstunde vorstellten, hervor. Um mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer ARONJ zu identifizieren, erfolgte eine Querschnittsanalyse von allen

Patienten (mit ARONJ und ohne manifeste ARONJ). In Tabelle 3 sind die Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst.

Tabelle 4: Einschluss- und Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Alter > 18 Jahre	Alter < 18 Jahre
Antiresorptiva Therapie (aktuell oder bis vor 6 Monaten)	Metastasen im Bereich des Ober- oder Unterkiefers  anamnestisch Strahlentherapie im Kopf- Halsbereich

Jeder eingeschlossene Patient wurde vor Durchführung der Studie ausführlich über die Datenerhebung, Absichten und Ablauf der Studie aufgeklärt. Zudem erfolgte die Auswertung anonymisiert durch Vergabe einer fortlaufenden Studiennummer. Die Datenerfassung erfolgte über klinische Untersuchungen, Fragebögen und analoge sowie digitale Patientenakten. Zur Erfassung der Therapie wurden Operationsberichte herangezogen, bei fehlenden oder unklaren Patientenangaben erfolgte die Kontaktaufnahme mit den Haus- oder Fachärzten.

## **2.2 Klinisches Staging**

Das klinische Staging umfasst einen Antiresorptiva-Erhebungsbogen (siehe Anhang) zu Beginn der Studie und einen Follow-up Erfassungsbogen nach drei Monaten, sechs Monaten und zwölf Monaten nach eingeleiteter Therapie. Der Basis-Erhebungsbogen umfasste neben dem Stadium der Nekrose, die Lokalisation der Nekrose, Alter, Geschlecht, Grunderkrankung auch Nebendiagnosen (Metastasen, Radiatio, Stammzelltransplantation, Diabetes mellitus), sowie Antiresorptiva- Medikation (Präparat, Beginn und Dauer der Einnahme, kumulative Dosis, Applikationsintervall). Zusätzlich wurden relevante Begleitmedikationen (z. B. Chemotherapeutika, Immunsuppressiva, Hormontherapien) und die geplante Intervention (keine Intervention, chirurgisch und konservative Therapie) erfasst. Zur Beurteilung der Komorbidität (Tabelle 5) wurde bei allen Patienten die altersadjustierte Variante des Charlson-Komorbiditätsindex verwendet (Charlson et al. 1987).

Tabelle 5: Charlson-Komorbiditätsindex

Erkrankung	Erläuterungen	Ausprägung	Punktwert
<b>STEMI/NSTEMI</b>	EKG-Veränderungen und/oder Enzymveränderungen		1
<b>Herzinsuffizienz</b>			1
<b>Periphere vaskuläre Verschlusskrankheit</b>	Claudicatio intermittens, Gangrän oder akute arterielle Insuffizienz in oder unbehandeltes thorakales oder abdominales Aneurysma ( $\geq 6$ cm)		1
<b>Cerebrovaskuläre Erkrankungen</b>	Z. n. Apoplex oder TIA		1
<b>Demenz</b>	Chronisch kognitives Defizit		1
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung		1
<b>Bindegewebserkrankungen</b>			1
<b>Ulcus ventriculi</b>			1
<b>Lebererkrankungen</b>	Schwer = Zirrhose mit Varizenblutung, Moderat = Zirrhose ohne Varizenblutung, Mild = chronische Hepatitis (oder Zirrhose)	Mild  Moderat bis Schwer	1  3
<b>Diabetes mellitus</b>		Ohne Komplikationen mit Endorganschäden	1 2
<b>Hemiplegie</b>			2
<b>Niereninsuffizienz</b>			2
<b>Tumorerkrankung</b>		Lokalisiert  Metastasiert	2 6
<b>Leukämie</b>			2
<b>Lymphom</b>			2
<b>AIDS</b>			6

Erkrankung	Erläuterungen	Ausprägung	Punktwert
Alter	< 50 Jahre		0
	50 – 59 Jahre		1
	60 – 69 Jahre		2
	70 – 79 Jahre		3
	≥ 80 Jahre		4

STEMI/NSTEMI (ST-Hebungsinfarkt/nicht ST-Hebungsinfarkt), TIA (Transitorische ischämische Attacke)

Der Charlson-Komorbiditätsindex stellt einen Summenscore dar, der zur Abschätzung der Morbidität und Mortalität genutzt wird. Die Punkte werden addiert und ergeben einen Index, welche eine Aussage zum Mortalitätsrisiko treffen kann. Patienten mit einem hohen Charlson-Index zeigen ein erhöhtes Risiko für Operationskomplikationen mit längerer Rekonvaleszenz.

Der Follow-up Erfassungsbogen dokumentierte die Nekrose-Stadien, die Nekrose Lokalisation, mögliche Veränderung in der Medikation und die durchgeführte Therapie.

Die klinische Nekrose-Einteilung der Patienten wurde in Anlehnung an Ruggiero et al (siehe Tabelle 6) durchgeführt, wobei die Patienten jeweils unabhängig von zwei Fachärzten untersucht und eingestuft wurden. Neben der klinischen Untersuchung wurden zur Diagnostik Röntgenuntersuchungen (Panoramaschichtaufnahme, digitale Volumentomographie oder Computertomographie) herangezogen.

Tabelle 6: ARONJ Stadien

ARONJ Stadien	Klinische Symptome
0	Unspezifische klinische Befunde und Symptome wie Kieferschmerzen oder Osteosklerose, jedoch ohne Vorhandensein von freiliegenden Kieferknochen
1	Freiliegender Kieferknochen oder intraorale Fistel jedoch <b>ohne</b> Anzeichen von Infektionen
2	Freiliegender Kieferknochen <b>mit</b> Infektionszeichen
3	Freiliegender Kieferknochen mit Infektionszeichen, zusätzlich Extraorale Fisteln, Ausdehnung in die Kieferhöhlen oder pathologische Frakturen

In Anlehnung an die S3 Leitlinie wurden die Antiresorptiva-assoziierten Nekrose Ereignissraten der Patienten, Risikoprofilen zugeordnet (Tabelle 7). Diese setzen sich aus anamnestisch erhobenen Parametern, wie Grunderkrankung, Applikationsform der

Antiresorptiva, Applikationshäufigkeit und kompromittierende Begleiterkrankungen sowie Medikamente zusammen.

Tabelle 7: Risikoprofil der ARONJ

Risikoprofil	Charakteristika
<b>Niedriges Risikoprofil</b>	<p>Patienten mit primärer Osteoporose</p> <p><u>Medikation</u> oral: Alendronat, Ibandronat, Risendronat; i. v. Zolendronat 5 mg alle zwölf Monate oder Denosumab-Medikation (60 mg alle 6 Monate s. c.)</p>
<b>Mittleres Risikoprofil</b>	<p>Patienten mit sekundärer Osteoporose oder Antiresorptiva als Prophylaxe skelettbezogener Komplikationen bei Tumorerkrankungen, Co-Medikation (MTX, Rheumamedikamente), Grunderkrankungen mit negativer Wundheilung (Diabetes, Anämie)</p> <p><u>Medikation:</u> i. v. Zolendronat 4 mg alle sechs Monate, i. v. Zolendronat (1/Jahr) oder orale Bisphosphonate zusammen mit Immunmodulatoren oder Grunderkrankungen mit negativer Wundheilungstendenz</p>
<b>Hohes Risikoprofil</b>	<p>Patienten mit therapeutischen onkologischen Indikationen (z. B. Knochenmetastasen) und monatlicher i. v. Bisphosphonat-Medikation oder monatlicher s. c. Denosumab-Medikation (120 mg)</p>

## 2.3 Therapieoptionen

Die Therapie wurden nach der Standard Operation Procedure (SOP) der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Nach der Anamnese und klinischen Untersuchung, sowie der Röntgendiagnostik erfolgte bei Bedarf eine Vorstellung im Tagesdienst der Poliklinik für zahnärztliche Prothetik oder im Schmerzdienst der Poliklinik für präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie. Nach Dokumentation der Befunde und Indikationsstellung erfolgte die Planung weiterer Therapieschritte. Berücksichtigung fand zudem die Ablehnung einer Therapie durch den Patienten selbst oder aufgrund von reduziertem Allgemeinzustand.

### 2.3.1 Konservative Therapie

Patienten im Nekrose Stadium 0 – 1 erhielten eine konservative Therapie, welche anti-septische Spülungen dreimal täglich mit 0,2 % Chlorhexidin beinhalteten. Bei neuauftretenden Schmerzen oder Wechsel in das Nekrose Stadium 2 wurden neben lokal-

desinfizierenden Maßnahmen zunächst eine orale Antibiose mit Amoxiclav 875/125 mg 1-0-1 (bei Penicillin- Allergie: Clindamycin 600 mg 1-0-1) über sieben Tage verabreicht. Die Patienten wurden über allgemeine Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt, dazu zählten die Intensivierung der Mundhygiene, absolute Prothesenkarenz (ggf. Anpassung der Prothesenbasis und Überprüfung auf Druckstellen), weiche Kost, Nikotin- und Alkoholkarenz. Zudem wurden die Patienten im selbstständigen Spülen des Wundareals instruiert.

### **2.3.2 Chirurgische Therapie**

Patienten im Nekrose-Stadium 2 oder persistierendem Nekrose-Stadium 1 wurden einer chirurgischen Therapie zugeführt. Dies fand im stationären Setting statt. Ein Tag präoperativ erhielten die Patienten eine intravenöse antibiotische Therapie mit Unacid (Ampicillin+Sulbactam 3 g, dreimal täglich, bei Penicillin-Allergie: Clindamycin 600 mg 1-1-1) dies wurde bis zum Entlassungszeitpunkt fortgeführt und bis zur Entfernung des Nahtmaterials am zehnten postoperativen Tag in oralisierter Form (Amoxiclav 875/125 mg, 1- 0- 1) verordnet. Bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz wurden die Dosen angepasst.

Ziel der chirurgischen Therapie bestand in der möglichst vollständigen Entfernung nekrotischer Knochenanteile unter Schonung vitalen Knochengewebes, sowie der Schonung umgebender Gewebe, wie Nerven, Schleimhaut und erhaltungsfähiger Zähne. Intraoperativ erhielten die Patienten 3 g Unacid und 40 mg Dexamethason intravenös.

Die chirurgischen Interventionen umfassten Zahnextraktionen, Glättung scharfer Knochenkanten (modellierende Osteotomien) und Sequesterektomie. Alle Wundareale wurden plastisch mehrschichtig gedeckt. Je nach Ausdehnung der Nekrose erfolgte dies im Oberkiefer u. a. durch Mobilisation des Bichat Fettkörpers und einem mehrschichtigen mukoperiostalen Wundverschluss, im Unterkiefer wurde bei ausgedehnten Nekrosen der Musculus Mylohyoideus sowie ein mukoperiostaler Wundverschluss verwendet. Supportiv wurde bei einigen Studienteilnehmern A-PRF verwendet. Bei Patienten, welche das Nekrosen Stadium 3 aufwiesen, erfolgte nach ausführlicher Prüfung der Operabilität und vor dem Hintergrund des Allgemeinzustands eine Kontinuitätsresektion mit Stabilisierung durch Plattenosteosynthese oder durch mikrovaskuläre chirurgisch, rekonstruktive Verfahren. Zudem erfolgte bei Patienten mit ausgedehnten Abszessen die chirurgische Eröffnung von extraoral mit Insertion von Drainagen und zunächst kontinuierliche Spülungen der Abszeshöhle mit Natriumchlorid. Nach Abklingen der akuten Symptomatik erfolgte im Anschluss die chirurgische Dekortikation und der plastische Wundverschluss.

Postoperativ fanden tägliche Wundinspektionen und antiseptische Spülungen mit 0,2 % Chlorhexidin statt. Die Patienten erhielten drei Tage flüssige Kost und wurden über eine Prothesenkarenz bis zehn Tage postoperativ aufgeklärt. Zudem wurde auf eine Nikotin- und Alkoholkarenz hingewiesen. Die Entlassung erfolgt mit stabilen Wundverhältnissen und die

Patienten wurden in ein enges Recall-System von 14 Tagen bis im Verlauf von vier Wochen eingegliedert.

Als Therapieerfolg war das „primäre Ziel, sofern dies vor dem Hintergrund des Allgemeinzustandes des Patienten und seinem onkologischen bzw. osteologischen Status möglich erscheint, die vollständige schleimhäutige Abheilung der Läsion und die Beschwerdefreiheit des Patienten“ (Schiegnitz, Eik et al. 2017). Dies wurde als Stadium 0 definiert.

## **2.4 Statistik**

Die Datenerfassung der Studie erfolgte zunächst in Excel Tabellen, zur Auswertung wurden sie in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) übertragen. Grafiken wurden mit Hilfe von Graphpad Prism 9 for Mac (Version 9.2.0) erstellt.

Zur Analyse wurden nachfolgende statistische Methoden genutzt. Deskriptive Analysen wurden für normalverteilte Daten mit Mittelwert und 95 %-Konfidenzintervall realisiert. Nicht-normalverteilte Daten wurden über den Median mit Interquartilsabstand dargestellt. Die Prüfung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte visuell über Box-Plots, Histogramme und QQ-Plots. Unterschiede zwischen Gruppen für kategorialen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet. Dabei wurde bei Zellohäufigkeiten über fünf der Chi Quadrat- Test nach Pearson verwendet, für Zellohäufigkeiten unter fünf der exakte Test nach Fisher. Die Effektstärke des Zusammenhangs wurde bei dichotomen Variablen (2 x 2 Kreuztabellen) mit dem Phi-Koeffizient ( $\phi$ ) und für mehr Variablen mit dem Cramér's ( $V$ ) angegeben. Beide Effektstärkenmaße können ähnlich einer Korrelation interpretiert werden (Cohen 1988). Ein kleiner Effekt besteht bei  $\phi, V = 0,1$ ; ein mittlerer Effekt bei  $\phi, V = 0,3$  und ein großer Effekt bei  $\phi, V = 0,5$ .

Unterschiede zwischen Gruppen für metrischen Variablen wurden mittels einfaktorieller ANOVA auf Signifikanz getestet. Dabei wurden zunächst die Voraussetzungen überprüft, so bestand eine Unabhängigkeit der Messungen, die abhängige Variablen waren intervallskaliert, die unabhängigen Variablen waren nominalskaliert, und die Varianzen in jeder Gruppe in etwa gleich.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Die Zusammensetzung der untersuchten Patienten ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Zusammenfassung des Patientenkollektivs

<b>Patientenkollektiv</b>	<b>n = Anzahl</b>
<b><u>Gesamt untersucht</u></b>	144
<b>Ausschluss:</b> Patienten vor Antiresorptiva-Therapie Radiatio im Kopfbereich Behandlung abgelehnt	16
<b><u>Patienten ohne ARONJ</u></b>	40
<b><u>Patienten mit ARONJ:</u></b> Beobachtungszeitraum < 12 Monate Beobachtungszeitraum > 12 Monate	27 61
<b>Verstorben</b>	21

Es wurden insgesamt 144 Patienten untersucht, dabei stellten sich 16 Patienten zur Begutachtung vor Beginn einer Antiresorptiva-Therapie vor. 40 Patienten zeigten keine antiresorptivaassoziierte Kiefernekrose. 27 Patienten hatten weniger als zwölf Monate Beobachtungszeitraum, weshalb sie in der Auswertung der Therapie nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt wurden 61 Patienten vollständig über einen Zeitraum von zwölf Monaten reevaluiert. Zur Darstellung der deskriptiven Statistik wurden 128 Patienten miteingeschlossen. Zwei Patienten lehnten eine Behandlung trotz Indikation ab, diese zwei Patienten wurden für die Erhebung der deskriptiven Statistik und Beurteilung der Antiresorptiva assoziierten Kiefernekrose mit einbezogen. Im Untersuchungszeitraum verstarben 21 Probanden, diese Patienten wurden in die Querschnittsanalyse miteingeschlossen Die Geschlechtsverteilung ist in Abbildung 5 ersichtlich, von den 128 Patienten waren 79 Frauen (61,7 %) und 49 Männer (38,3 %), über die Hälfte der Studienteilnehmer waren dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen.



Die Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Antiresorptiva-assoziiierter Kiefernekrose ergab 47 Frauen (53,4 %) und 41 Männer (46,6 %) und zeigte eine homogene Verteilung. Das Patientenkollektiv ohne ARONJ ergab eine Verteilung von 32 Frauen (25 %) und acht Männer (6,3 %).

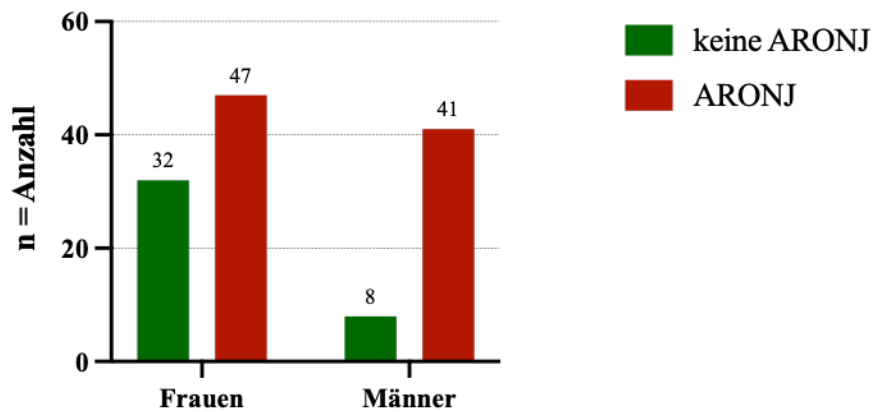


Abbildung 5 Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n = 128), keine ARONJ (n = 40), ARONJ (n = 88)

In Abbildung 6 wurde die Altersverteilung in Zusammenhang mit der Geschlechterverteilung dargestellt. Im Gesamtkollektiv (n = 128) hatten die Patienten im Mittelwert ein Alter von 72,17 Jahren (Frauen: 72, 54 Jahre, Männer: 72, 33 Jahre), wobei das minimale Alter 49 Jahre (Frauen: 49 Jahre, Männer: 50 Jahre) und das maximale Alter 96 Jahre mit einer SD von 9,84 Jahren betrug. Die Altersverteilung spiegelte sich auch bei Patienten mit einer ARONJ (n = 88, MW: 72,77; Min: 50; Max. 96; SD: 10,47) wider.

Mit 40,7 % stellte Osteoporose im Gesamtkollektiv (n = 128) die häufigste Indikation für die Einnahme von Antiresorptiva dar (Abbildung 7). Dabei zeigten 22,7 % (n = 29) keine ARONJ, wobei 18,0 % (n = 23) eine ARONJ ausgebildet hatten.

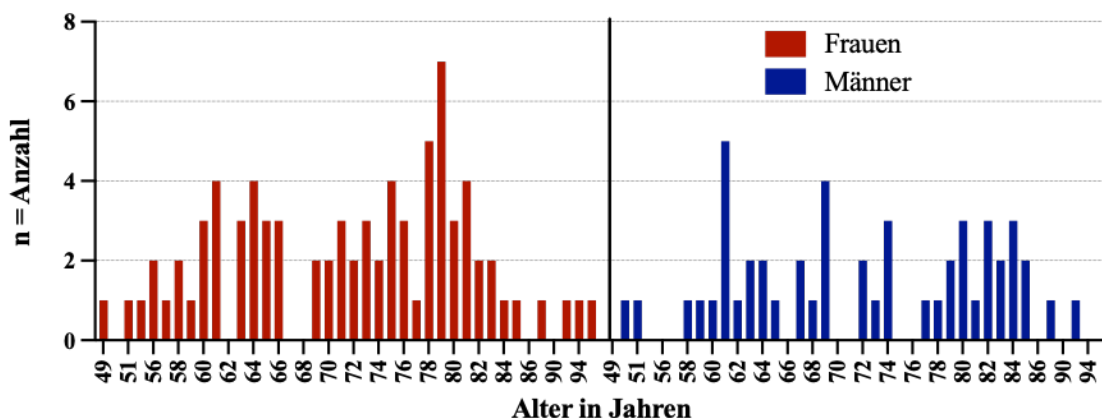


Abbildung 6 Altersverteilung des Gesamtkollektivs (n = 128)

Die zweithäufigste Indikation war das Prostata-Ca mit 18 %, davon zeigten 0,8 % (n = 1) keine ARONJ und 17,2 % (n = 22) hatten eine ARONJ, gefolgt von dem Mamma-Ca mit 15,6 %, wobei 3,1 % keine ARONJ (n = 4) und 12,5 % (n = 16) eine ARONJ aufwiesen.

Als weitere Hauptindikation war das Multiple Myelom (11,7 %; n = 15) vertreten. Hier zeigten 3,1 % (n = 4) keine ARONJ und 8,6 % (n = 11) eine ARONJ.

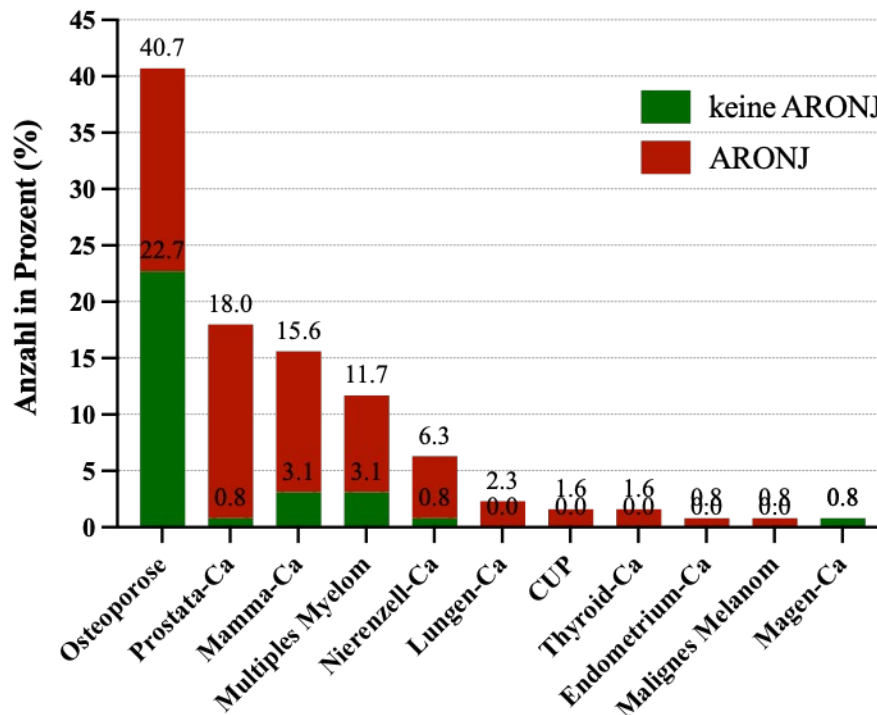


Abbildung 7: Hauptindikation für AR des Gesamtkollektivs (n = 128), Patienten mit ARONJ und ohne ARONJ

Bei Patienten, welche ein Nierenzell-Ca (6,3 %) hatten, wiesen 0,8 % (n = 1) keine ARONJ und 5,5 % (n = 7) Probanden eine ARONJ auf. Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen traten zudem bei Patienten mit Lungen-Ca (2,3 %; n= 3), CUP (1,6 %; n = 2), Thyroid-Ca (1,6 %; n = 2), Endometrium-Ca (0,8 %; n = 1) und Malignem Melanom (0,8 %; n = 1) auf. Keine Nekrose hatte ein Patient (0,8 %) mit Magen-Ca.

Der durchgeführte Chi-Quadrat- Test (Tabelle 9) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Hauptdiagnosen für eine Antiresorptiva-Therapie und dem Vorhandensein einer ARONJ,  $\chi^2 (1) = 31,224; p = 0,01; V = 0,494$ .

Tabelle 9: Chi-Quadrat-Test (nach Pearson) der Hauptindikation und Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose

Keine ARONJ / ARONJ	Anzahl gültiger Fälle	Chi- Quadrat nach Pearson (Wert)	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakter Test nach Fisher (Exakte Signifikanz, zweiseitig)
<b>Hauptdiagnosen</b>	128	31,224	10	<b>0,01*</b>	<b>0,01*</b>

Hauptdiagnosen der Patienten ohne ARONJ (n = 40) und mit ARONJ (n = 88), df: Freiheitsgrad, \* signifikant p < 0,05

### 3.1.1 Relevante Nebendiagnosen und Begleitmedikationen

Bezüglich der Nebendiagnosen (Abbildung 8) zeigten 54,7 % (n = 60) mit einer ARONJ Metastasen, ohne ARONJ waren es 7,8 % (n = 10). An kardialen Vorerkrankungen litten 49,2 % Probanden (n = 46) mit einer ARONJ und 13,3 % Patienten (n = 17) ohne ARONJ. Eine Raucheranamnese hatten 39,9 % der Studienteilnehmer (n = 39) mit einer ARONJ, dem gegenüber waren 9,4 % (n = 12) Raucher ohne eine ARONJ. Chronische Lungenerkrankungen waren bei 13,3 % (n = 12) Patienten mit ARONJ und bei 3,9 % (n = 5) ohne eine Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose vorhanden. Zwölf Patienten mit ARONJ (11,0 %) litten an Diabetes mellitus, dem gegenüber standen 1,6 % (n = 2) aus der Gruppe ohne eine ARONJ. Von den 5,5 % mit einer Niereninsuffizienz hatten 7 Probanden eine ARONJ. An rheumatoider Arthritis waren 2,3 % (n = 2) Patienten ohne ARONJ und 6,2 % (n = 5) mit ARONJ erkrankt. Anamnestisch hatten 2,3 % der Probanden (n = 3) ohne ARONJ eine Lungenarterienembolie, bei Patienten mit einer ARONJ betrug die Ereignisrate 6,2 % (n = 7).

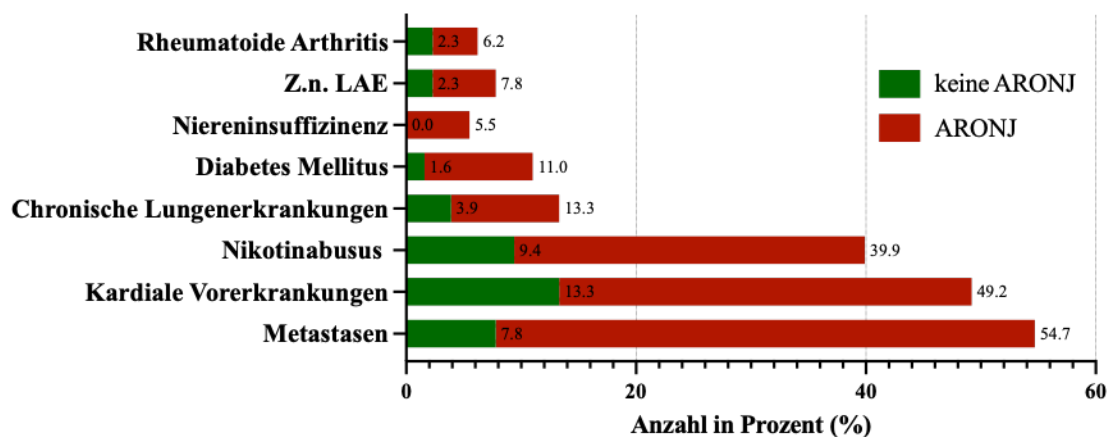


Abbildung 8: Nebendiagnosen des Gesamtkollektivs (n = 128), Patienten mit ARONJ (n = 88), Patienten ohne ARONJ (n = 40), kardiale Vorerkrankungen (arterieller Hypertonus, Herzrhythmusstörungen, Z. n. Herzinfarkt), LAE (Lungenarterienembolie)

Tabelle 10 zeigt den Zusammenhang der vorhandenen Nebendiagnosen bei Patienten ohne ARONJ und mit ARONJ. Ein Chi-Quadrat- Test wurde zwischen der Nebendiagnose Metastasen und ARONJ durchgeführt. Keine erwarteten Häufigkeiten waren kleiner als fünf. Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Metastasen und dem Auftreten einer ARONJ,  $\chi^2 (1) = 20,693$ ,  $p < 0,0001$ ,  $\varphi = 0,402$ . Alle anderen Nebendiagnosen wiesen keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Tabelle 10: Chi-Quadrat-Test der Nebendiagnosen (n = 128)

Nebendiagnosen	Anzahl gültiger Fälle	Chi-Quadrat nach Pearson (Wert)	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakter Test nach Fisher (Exakte Signifikanz zweiseitig)
<b>Metastasen</b>	128	20,693	1	<b>0,0001**</b>	<b>0,0001**</b>
<b>Kardiale Vorerkrankungen</b>	128	1,051	1	0,305	0,344
<b>Chronische Lungenerkrankungen</b>	128	0,031	1	0,861	1,00
<b>Diabetes mellitus</b>	128	2,106	1	0,147	0,223
<b>Niereninsuffizienz</b>	128	3,366	1	0,067	0,098
<b>Rheumatoide Arthritis</b>	128	0,155	1	0,694	0,704
<b>Z. n. LAE</b>	128	0,008	1	0,929	1,00
<b>Nikotinabusus</b>	128	2,352	1	0,125	0,089

ARONJ (n = 88), keine ARONJ (n = 40), LAE (Lungenarterienembolie), df: Freiheitsgrad \*\* signifikant  $p < 0,005$

Die relevanten Begleitmedikationen und Therapien sind in der Abbildung 9 ersichtlich. 11,7 % der Patienten (n = 15) ohne ARONJ und 51,6 % der Probanden (n = 66) erhielten eine Chemotherapie. Eine zusätzliche Bestrahlung (ausgenommen Kopf/Hals) hatten 10,2 % (n = 13) ohne ARONJ und 41,4 % (n = 53) mit einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose. Drei Patienten ohne ARONJ (2,3 %) unterzogen sich einer Stammzelltransplantation, in der Gruppe mit einer ARONJ waren es 6 Patienten (4,7 %). Bezüglich der Begleitmedikation erhielten 3,1 % (n = 4) der Patienten ohne ARONJ Angiogenesehemmer, in der Gruppe mit einer ARONJ waren es 8,6 % (n = 11). Glukokortikoide erhielten sieben Patienten ohne ARONJ (5,5 %), und 26 Probanden mit einer ARONJ (20,3 %). Immunsuppressiva hatten 3 Probanden ohne eine ARONJ (2,3 %) und mit einer ARONJ 4 Patienten (3,1 %). Monoklonale Antikörper erhielt in der Gruppe ohne ARONJ ein Patient (0,8 %) und sieben Patienten mit einer ARONJ (5,5 %).

Eine adjuvante antihormonelle Therapie hatten zwei Probanden in der Gruppe ohne ARONJ (1,6 %) und 22 Patienten mit einer ARONJ (17,2 %).

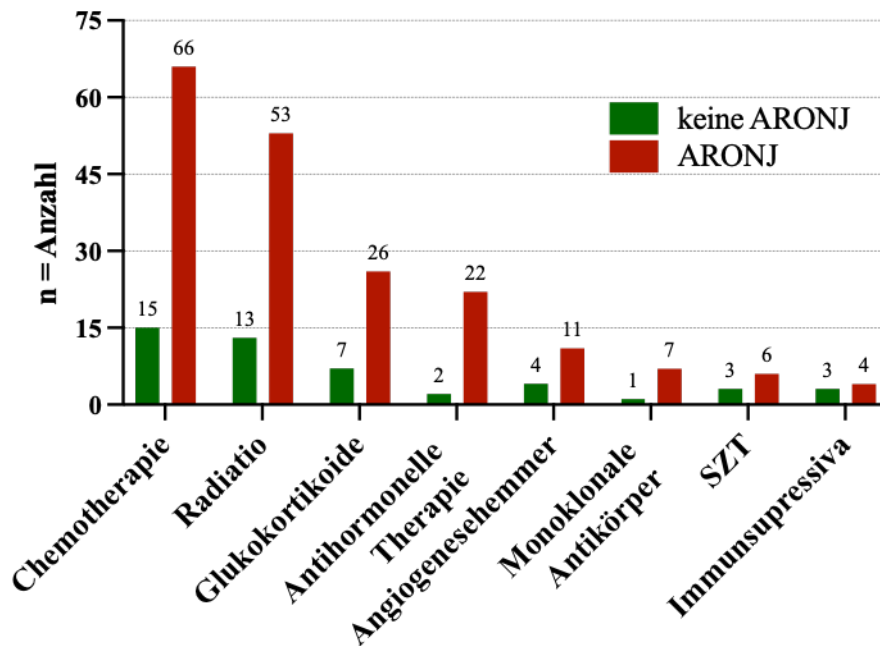


Abbildung 9: Relevante Begleitmedikation und Therapien (n = 128), ARONJ (n = 88), keine ARONJ (n = 40), Stammzelltransplantation (SZT)

Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der supportiven Chemotherapie und ARONJ,  $\chi^2 (1) = 16,643, p < 0,0001, \varphi = 0,361$  (Tabelle 11). Dabei war keine erwartete Häufigkeit kleiner als 5. Darüber hinaus wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patienten, welche eine adjuvanten Radiatio erhielten und eine ARONJ aufwiesen nachgewiesen,  $\chi^2 (1) = 8,465, p = 0,004, \varphi = 0,257$ . Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang  $\chi^2 (1) = 7,221, p = 0,007, \varphi = 0,238$  zwischen Patienten mit einer antihormonellen Therapie und der ARONJ, dabei wies eine Häufigkeit eine Anzahl von unter 5 auf, weshalb der exakte Test nach Fisher verwendet wurde. Alle anderen Therapien zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit einer ARONJ.

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test nach Pearson der relevante Begleitmedikation und Therapien für das Gesamtkollektiv

Relevante Begleitmedikationen und Therapien	Anzahl gültiger Fälle	Chi-Quadrat nach Pearson (Wert)	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakter Test nach Fisher (Exakte Signifikanz, zweiseitig)
Chemotherapie	128	16,643	1	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>
Radiatio	128	8,465	1	<b>0,004**</b>	<b>0,004**</b>
SZT	128	0,029	1	0,889	1.00

Relevante Begleitmedikationen und Therapien	Anzahl gültiger Fälle	Chi-Quadrat nach Pearson (Wert)	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakter Test nach Fisher (Exakte Signifikanz, zweiseitig)
Angiogenesehemmer	128	0,166	1	0,684	0,775
Glukokortikoide	128	2,085	1	0,149	0,192
Immunsuppressiva	128	0,464	1	0,496	0,677
Monoklonale Antikörper	128	1,396	1	0,237	0,434
Antihormonelle Therapie	128	7,221	1	<b>0,007**</b>	<b>0,007**</b>

Relevante Begleitmedikation und Therapien der Patienten mit ARONJ (n = 88) und ohne ARONJ (n = 40), df: Freiheitsgrad, SZT (Stammzelltransplantation), \*\* signifikant  $p < 0,05$

### 3.1.2 Charlson-Komorbidityindex

Bei der Begutachtung des Charlson-Komorbidityindex betrug beim Gesamtkollektiv (n = 128) der Mittelwert 7,36 Punkte (SD:  $\pm 3,25$  Punkte), wobei der minimale Wert zwei Punkte und der Maximale Wert 14 Punkte annahmen. Patienten ohne ARONJ (n = 40) zeigten einen Mittelwert von 5,52 Punkte (SD:  $\pm 2,90$  Punkte; Median: fünf Punkte). Der Mittelwert der Patienten mit einer ARONJ (n = 88) betrug 8,19 Punkte (SD:  $\pm 3,06$  Punkte; Median: acht Punkte). Patienten mit einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose hatten einen signifikant höheren Charlson-Komorbidityindex als Patienten ohne ARONJ ( $p < 0,0001$ ).

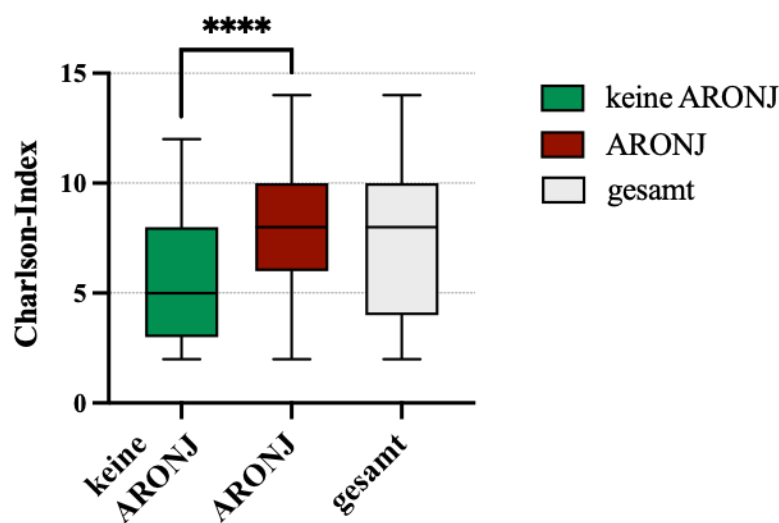


Abbildung 10: Charlson-Komorbidityindex in Bezug zur ARONJ, n = 128, Man-Whitney-U-Test ( $p < 0,0001$ )

### 3.2 Antiresorptiva Medikation

Die Verteilung der Antiresorptiva- Medikation im Patientenkollektiv wurde in Abbildung 11 dargestellt. 20 Patienten mit Osteoporose erhielten Alendronat, zehn Patienten Ibandronat, drei Patienten Risendronat, zwei Patienten Zolendronat und 17 Patienten Denosumab. Probanden mit einem Prostata-Ca bekamen Zolendronat (n = 19) und Denosumab (n = 9). Die Verteilung beim Mamma-Ca ergab für Alendronat eine Anzahl von zwei Patienten, für Pamidronat drei Patienten, Zolendronat 13 Patienten und für Denosumab zwei Patienten. Probanden mit einem Multiplen Myelom erhielten Pamidronat (n = 6), Zolendronat (n = 9) und Denosumab (n = 1). Beim Nierenzell-Ca setzte sich die Antiresorptiva Medikation aus Zolendronat (n = 4) und Denosumab (n = 4) zusammen. Drei Patienten mit Lungen- Ca erhielten Zolendronat. In der Untersuchung wiesen 2 Patienten ein CUP auf, wobei sie Pamidronat oder Zolendronat erhielten. Beim Thyroid-Ca (n = 2) wurde Zolendronat verabreicht. Eine Patientin mit einem Endometrium-Ca bekam Denosumab. Ein Patient mit einem malignen Melanom erhielt Pamidronat, wobei einem Patienten Zolendronat bei Magen-Ca verordnet wurde.

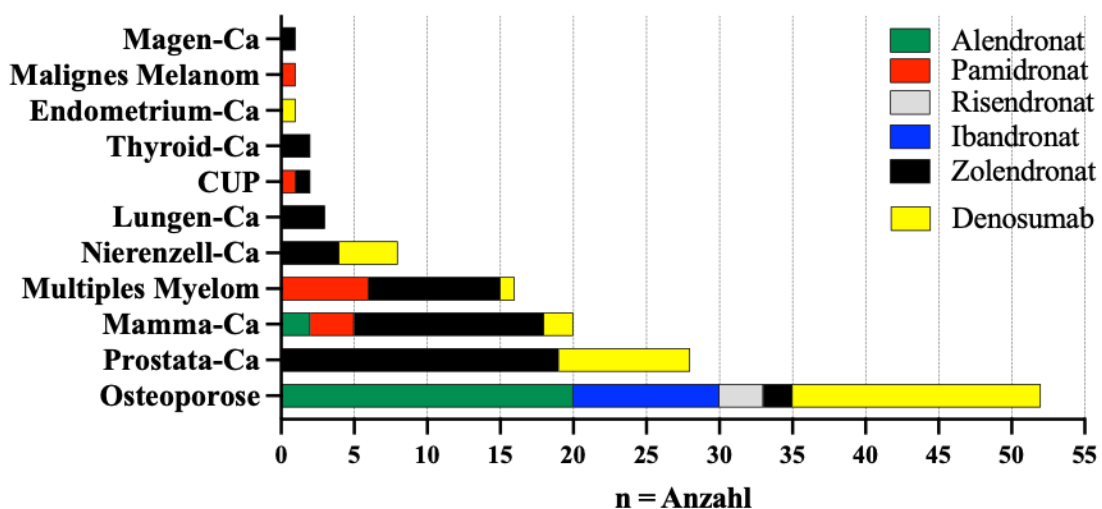


Abbildung 11: Antiresorptiva Medikation bezogen auf die Indikationsgruppen (n = 128)

Im direkten Vergleich zwischen den Gruppen ohne ARONJ und mit ARONJ (Abbildung 12) hatten in der Gruppe mit Alendronat 15 Probanden keine Antiresorptiva- assoziierte Kiefernekrose. Demgegenüber wiesen sieben Patienten eine ARONJ unter Alendronat auf. Bei Pamidronat zeigte sich ein Verhältnis von zwei Probanden ohne ARONJ zu neun Patienten mit ARONJ. Probanden die Ibandronat erhielten zeigten drei Probanden eine ARONJ, wobei sieben Probanden keine ARONJ aufwiesen. Bei Risendronat hatten zwei Probanden keine Nekrose und ein Proband eine ARONJ. Von den 48 Patienten die Zolendronat erhielten zeigten 40 Patienten eine ARONJ und acht Probanden hatten keine ARONJ. Unter Denosumab bildeten 28 Patienten eine Kiefernekrose aus, sechs Patienten zeigten keine Nekrose.

Der Chi-Quadrat Test nach Pearson zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Antiresorptiva-Medikation und dem Auftreten von einer ARONJ,  $\chi^2(1) = 31,262, p < 0,0001, V = 0,494$ .

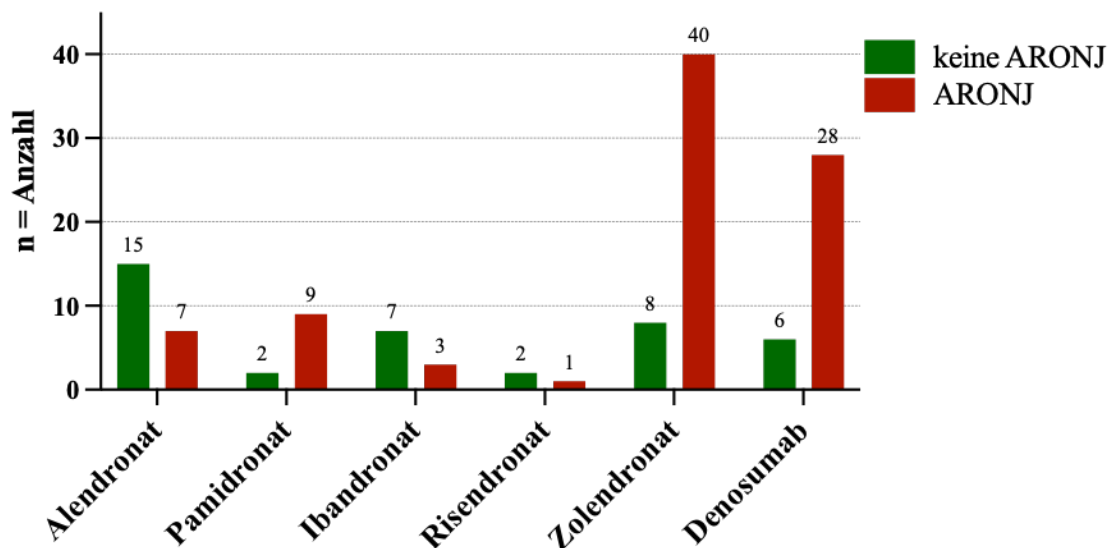


Abbildung 12: Verteilung der AR-Medikation für das Gesamtkollektiv (n = 128), Patienten mit ARONJ (n = 88), Patienten ohne ARONJ (n = 40)

Abbildung 13 gibt einen Überblick über die verwendeten Applikationsformen, dabei erhielten insgesamt 70 Probanden (54,7 %) die Antiresorptiva intravenös (i. v.) 34 Patienten (26,6 %) bekamen die Medikamente subkutan injiziert (s. c.), gefolgt von 24 Probanden (18,8 %), welche die Antiresorptiva in Tablettenform (p. o.) erhielten. Heterogen stellte sich dabei die Indikationsgruppe der Osteoporose dar, hier erhielten 23 Probanden eine orale Medikation (p. o.), zwölf Patienten intravenös applizierte und 17 Probanden subkutane (s. c.) Antiresorptiva.

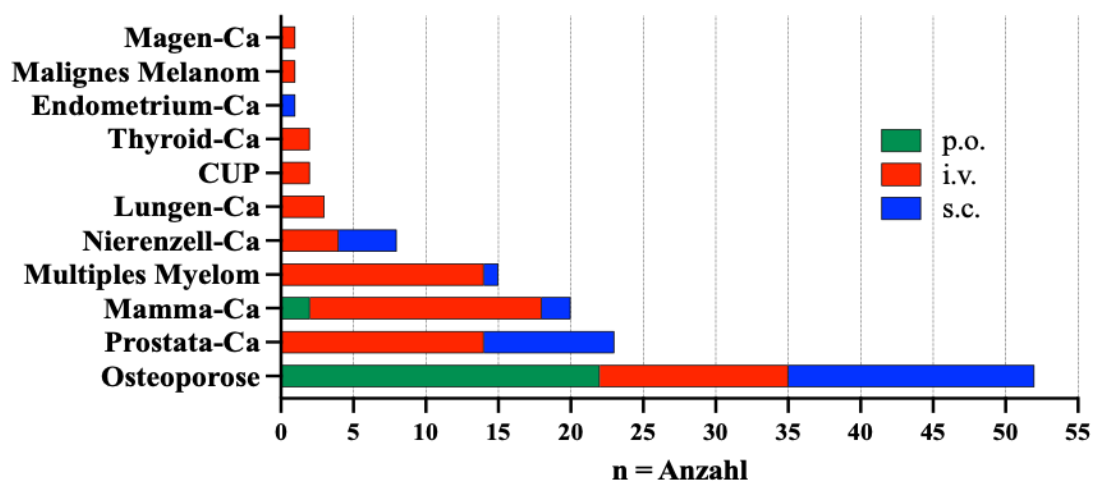


Abbildung 13: Darstellung der Applikationsformen von AR für das Gesamtkollektiv (n = 128), per os (p. o.), intravenös (i. v.), subkutan (s. c.)



Beim Prostata-Ca erhielten 14 Probanden eine intravenöse und neun Patienten eine subkutane Medikation. Beim Mamma-Ca bekamen zwei Patienten eine orale Medikation und zwei Patienten eine subkutane Antiresorptiva-Medikation, intravenös erhielten 14 Patientinnen intravenöse Bisphosphonate. Beim Multiplen Myelom bekamen 14 Patienten eine intravenöse Therapie und ein Patient erhielt Denosumab.

### 3.2.1 Kumulative Dosis, Anzahl der Applikationen und Zeitraum der Einnahme von Antiresorptiva für das Gesamtkollektiv

Tabelle 12: Kumulative Dosis von AR für das Gesamtkollektiv

Kumulative applizierte Dosis (mg)	N	MW	SD	SEM	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Min.	Max.
					Untergrenze	Obergrenze		
<b>Pamidronat</b>	11	2020,91	1530,00	461,37	992,91	3048,91	630	5850
<b>Alendronat</b>	22	11161,82	9519,57	2029,58	6941,07	15382,56	350	35280
<b>Risedronat</b>	3	4503,33	5589,52	3227,11	-9381,82	18388,49	1120	10955
<b>Ibandronat</b>	10	1623,00	5016,46	1586,34	-1965,56	5211,56	9	15900
<b>Zolendronat</b>	48	124,60	120,38	17,376	89,65	159,56	5	488
<b>Denosumab</b>	34	2546,47	3981,73	530,580	1157,18	3087,95	180	14460
<b>Gesamt</b>	128	3047,59	6047,52	428,540	1989,85	2719,18	5	35280

Gesamtkollektiv (n = 128), N = Anzahl, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, SEM: Standardfehler; Min.: Minimum (mg); Max.: Maximum (mg)

In Abbildung 14 sind die MW der kumulativen Dosen und die MW der Anzahl der Applikationen der einzelnen Antiresorptiva dargestellt.

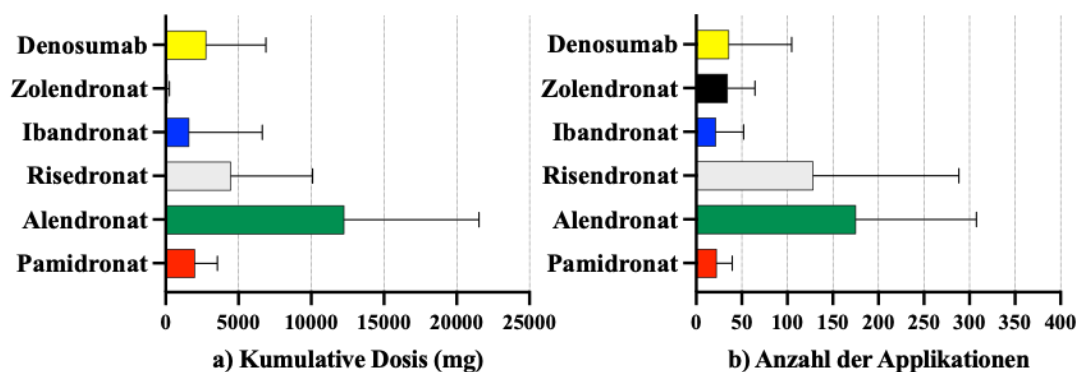


Abbildung 14: AR-Medikation des Gesamtkollektivs (n = 128), a) MW der kumulativen Dosis (mg), b) MW der Anzahl der Applikationen

Patienten welche Alendronat erhielten bekamen einmal wöchentlich 70 mg in Tablettenform, hier zeigte sich ein MW für die kumulative Dosis von 11161,82 mg und eine durchschnittliche Häufigkeit der Applikation von 175,4 (SD: ± 132,3; Min.: 5; Max.: 504).

Patienten welche Risendronat erhielten bekamen einmal wöchentlich 35 mg per os und hatten eine kumulative Dosis (MW) von 4503,33 mg, die Häufigkeit der Applikation betrug im Mittel 128,7 (SD: ± 159,7; Min.: 32; Max.: 313). Probanden welche Ibandronat erhielten bekamen 3 mg i. v. alle drei Monate. Der MW der kumulativen Dosis betrug dabei 1623 mg, wobei die Anzahl der Applikation (MW) 21,60 (SD: ± 30,35, Min.: 3; Max.: 106) betrug. Patienten welche Pamidronat bekamen erhielten alle 4 Wochen eine intravenöse Gabe von 90 mg, dabei lag der MW der kumulativen Dosis bei 2020,91 mg und der MW für die Anzahl der Applikationen bei 22,45 (SD: ± 17,0; Min.: 7; Max.: 65).

48 Patienten des Gesamtkollektivs (n = 118) bekamen Zolendronat intravenös. Wobei zwei Patienten auf Grund einer Osteoporose 5 mg einmal jährlich erhielten. Zwei Patienten bekamen 4 mg alle drei Wochen, 36 Probanden erhielten alle vier Wochen und acht Patienten alle drei Monate das Medikament infundiert. Der MW der kumulativen Dosis ergab 124,38 mg und die Applikationshäufigkeit betrug 34,74 (SD: ± 29,77; Min.: 1; Max.: 122). Der Rest der Probanden (n = 34) bekam Denosumab subkutan injiziert, davon zehn Patienten 120 mg in einem Abstand von einem Monat, sieben Probanden 120 mg in einem Zeitraum von drei Monaten und 17 Patienten 60 mg alle sechs Monate. Der MW für diese Patientengruppe ergab eine kumulative Dosis von 2546,47 mg und eine Applikationshäufigkeit von 36,03 (SD: ± 68,68; Min.: 3; Max.: 241).

Tabelle 13: Einnahme von AR in Monaten des Gesamtkollektivs (n = 118)

Monate AR	N	MW	SD	SEM	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Min.	Max.
					Untergrenze	Obergrenze		
<b>Pamidronat</b>	11	19,73	15,72	4,74	9,71	30,29	6	59
<b>Alendronat</b>	21	39,76	30,22	6,59	26,01	53,52	1	120
<b>Risendronat</b>	3	29,00	36,39	21,01	-61,39	119,39	7	71
<b>Ibandronat</b>	10	35,50	27,36	8,65	15,93	55,07	8	97
<b>Zolendronat</b>	45	35,50	27,41	4,08	27,12	43,59	1	146
<b>Denosumab</b>	28	31,14	20,35	3,84	23,25	39,03	5	104
<b>Gesamt</b>	118	33,53	25,76	2,37	28,84	38,23	1	146

AR (Antiresorptiva), MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM: Standardfehler, Min.: Minimum, Max.: Maximum

Tabelle 13 zeigt die durchschnittliche Einnahmedauer von AR in Monaten ( $n = 118$ ). Es wurde eine einfaktorische ANOVA berechnet um Unterschiede der einzelnen AR in Bezug zur kumulativen Dosis, der Applikationshäufigkeit und Einnahmedauer zu untersuchen.

Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test gegeben ( $p > 0,05$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen AR und der kumulativen Dosis  $F(5, 82) = 16,22$ ,  $p < 0,001$  und der Applikationshäufigkeit zwischen den eingenommenen Antiresorptiva  $F(5, 77) = 27,53$ ,  $p < 0,001$ . Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen der Einnahmedauer (Monaten) und den einzelnen AR  $F(5, 77) = 1,41$ ,  $p = 0,23$ .

### 3.2.2 Kumulative Dosis, Anzahl der Applikationen und Zeitraum der Einnahme von Antiresorptiva von Patienten mit einer ARONJ

Für die Berechnung der kumulativen Dosis (Tabelle 14), sowie die Dauer der Einnahme (Abbildung 15) wurde der Beginn der Antiresorptiva-Medikation und das Datum der Erstvorstellung verwendet.

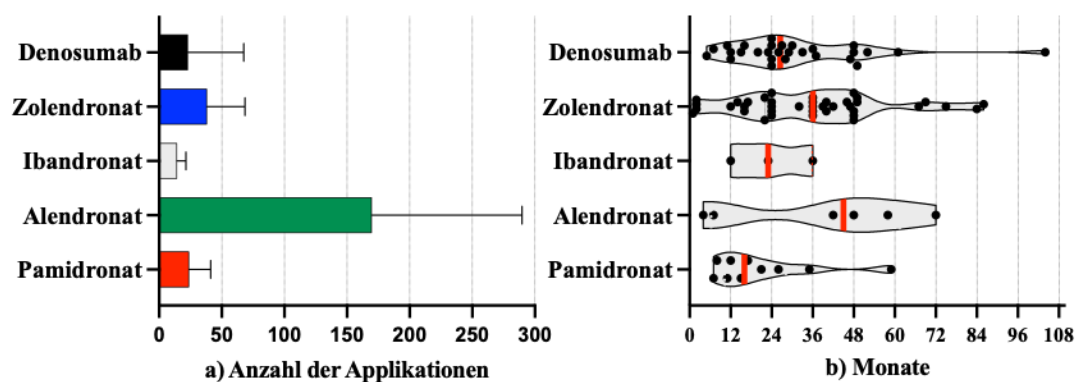


Abbildung 15: AR-Medikation der Patienten mit ARONJ ( $n = 88$ ), a) MW der Anzahl der Applikationen, b) Monate AR bis zum Auftreten einer ARONJ (rote Markierung: Median)

Zolendronat gehörte mit  $n = 40$  (gültige Fälle 36) zu dem am häufigsten vorkommenden Antiresorptiva in der Gruppe mit einer ARONJ. Dabei bekamen im Durchschnitt die Patienten eine kumulative Dosis von 153,0 mg (SD: 120 mg; Min.: 8 mg; Max.: 488 mg). Bis zum Auftreten einer ARONJ vergingen 35,37 Monate (MW; SD: 21,81 Monate, Min.: ein Monat; Max.: 86 Monate). Im Durchschnitt erhielten die Probanden 38,22 Applikationen (SD: 38,22; Min.: 2; Max.: 122). Denosumab nahmen 28 Patienten (gültige Fälle 27) und hatten im Durchschnitt eine kumulative Dosis von 2073 mg (SD: 2833 mg, Min.: 180 mg; Max.: 14340 mg). Das arithmetische Mittel betrug 35,37 Monate bis zum Auftreten einer ARONJ (SD: 32,50 Monate; Min.: fünf Monate, Max.: 104 Monate).

Die Applikationshäufigkeit bei Patienten mit Denosumab war im Durchschnitt 22,96 (SD: 44,58; Min.: 3; Max.: 239). Am dritthäufigsten war Pamidronat in der Gruppe der ARONJ vertreten ( $n = 9$ ), mit einer kumulativen Dosis von 2160 mg (MW; SD: 1538 mg;

Min. 810 mg; Max: 5850 mg). Bis zum Auftreten einer ARONJ vergingen 21,10 Monate (MW; SD: 15,86 Monate, Min.: sieben Monate; Max.: 59 Monate), mit einer Applikationshäufigkeit von 24 (MW; SD: 17,09; Min.: 9; Max.: 65). sieben Patienten (gültige Fälle: 6) bekamen Alendronat und hatten im Durchschnitt eine kumulative Dosis von 11888 mg, bis zum Auftreten einer Nekrose vergingen 38,50 Monate (MW, SD:  $\pm$  27,52 Monate, Min.: vier Monate, Max.: 72 Monate).

Bezüglich der Applikationshäufigkeit erhielten Patienten mit Alendronat 169,8 Applikationen (MW; SD:  $\pm$  119,90; Min.: 21; Max.: 317). 3 Probanden bekamen Ibandronat mit einer kumulativen Dosis von 43 mg (MW; SD: 21,28; Min.: 24 mg; Max.: 66 mg), bis zum Auftreten eine ARONJ vergingen im Durchschnitt 23,67 Monate (SD: 12,01 Monate; Min.: 12 Monate; Max.: 36 Monate). Die Applikationshäufigkeit wurde mit 14,33 (MW; SD: 7,09; Min.: 8; Max.: 22) angegeben.

Tabelle 14: Kumulative Dosis von AR bis zum Auftreten einer ARONJ

Kumulative Dosis (mg)	N	MW	SD	SEM	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Min.	Max.
					Untergrenze	Obergrenze		
<b>Pamidronat</b>	9	2270,00	1588,93	529,64	1048,63	3491,37	810	5850
<b>Alendronat</b>	7	10190,00	8881,89	3357,04	1975,61	18404,39	1470	22190
<b>Risendronat</b>	1	10955,00					10955	10955
<b>Ibandronat</b>	3	43,00	21,28	12,28	-9,87	95,87	24	66
<b>Zolendronat</b>	40	137,70	123,59	19,54	98,17	177,23	8	488
<b>Denosumab</b>	28	1999,29	2807,56	530,58	910,63	3087,95	180	14340
<b>Gesamt</b>	88	1867,41	4020,06	428,54	1015,64	2719,18	8	22190

MW (Mittelwert), SD (Standardabweichung), SEM: Standardfehler, Min.: Minimum, Max.: Maximum

Es wurde eine einfaktorische ANOVA berechnet um die Unterschiede der einzelnen AR in Bezug zur kumulativen Dosis, der Applikationshäufigkeit und der Einnahmedauer bis zur Entstehung einer ARONJ, zu untersuchen. Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test gegeben ( $p > 0,05$ ).

Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der einzelnen AR bei der kumulativen Dosis (mg)  $F(5, 82) = 16,21, p < 0,001$  und bei der Applikationshäufigkeit  $F(5, 77) = 27,52; p < 0,001$ . Es gab keinen statistischen Unterschied zwischen der Einnahmedauer bis zum Auftreten eine ARONJ und den einzelnen AR  $F(5, 77) = 1,41, p = 0,23$ .

### 3.2.3 Risikoprofilverteilung des Patientenkollektivs

Bei der Verteilung des Risikos (Abbildung 16) eine ARONJ auszubilden zeigte 57 % (n = 73) ein hohes Risiko, demgegenüber wiesen 26,6 % (n = 34) ein niedriges Risikoprofil auf, gefolgt von 16,4 % (n = 21) mit einem mittleren Risiko.

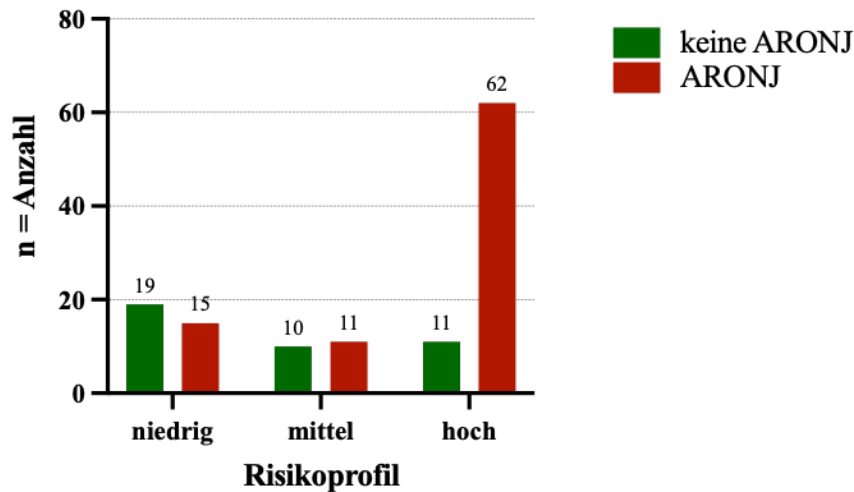


Abbildung 16: Risikoprofilverteilung für ARONJ des Gesamtkollektivs (n = 128)

Bei der Verteilung innerhalb der einzelnen Risikogruppen wiesen 62 Patienten mit einem hohen Risikoprofil eine ARONJ auf. 11 Probanden zeigten keine ARONJ. In der niedrigen Risikogruppe hatten 15 Patienten eine ARONJ ausgebildet, wobei 19 Patienten keine ARONJ aufwiesen. In der Gruppe des mittleren Risikoprofils litten elf Probanden an einer ARONJ. Zehn Studienteilnehmer hatten keine ARONJ. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson (Tabelle 16) zeigte einen signifikanten Unterschied  $\chi^2(2) = 21,118$ ,  $p < 0.001$   $\varphi = 0.40$ . Patienten, welche ein hohes Risikoprofil aufwiesen, hatten häufiger Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen als Patienten mit einem mittleren oder niedrigen Risikoprofil.

Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test nach Pearson der Risikoprofilverteilung für das Gesamtkollektiv

Patienten ohne ARONJ und mit ARONJ	Anzahl gültiger Fälle	Chi-Quadrat nach Pearson (Wert)	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakter Test nach Fisher (Exakte Signifikanz, zweiseitig)
<b>Risikoprofil</b>	128	21,118	2	<b>0,001**</b>	

Risikoprofilverteilung für Patienten mit einer ARONJ (n = 88) und ohne ARONJ (n = 40), df: Freiheitsgrad, \*\* signifikant  $p < 0,006$

### 3.2.4 Nekrose -Stadium bei Erstvorstellung

Die Verteilung der ARONJ-Stadien ist in Abbildung 17 ersichtlich. Von 88 Patienten mit einer ARONJ hatten zu Beginn der Untersuchung 11,4 % (n = 10) das Nekrose-Stadium 0.

31,8 % (n = 28) hatten das Nekrose-Stadium 1 und 44,3 % (n = 39) das Nekrose-Stadium 2. 12,5 % (n = 11) ließen sich dem Nekrose-Stadium 3 zuordnen.

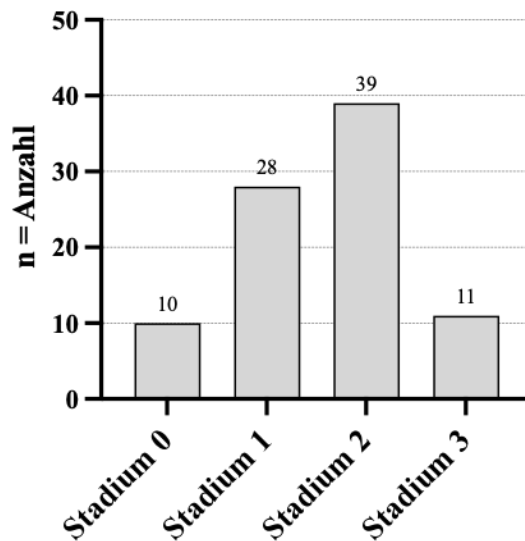


Abbildung 17: Nekrose-Stadium bei Erstvorstellung (n = 88)

### 3.2.5 Nekrose-Lokalisation

Bei Patienten mit ARONJ war die Nekrose bei Erstmanifestation (Abbildung 18) am häufigsten im Unterkiefer im dritten Quadranten (34,1,7 %; n = 29) lokalisiert, gefolgt von dem vierten Quadranten (18,8 %; n = 16) und dem ersten Quadranten mit 18,8 % (n = 16). Bei einer Zweitmanifestation war die Nekrose vermehrt im Unterkieferfrontbereich (32,6 %, n = 14) und im vierten Quadranten

Der Ausbildungsgrad der ARONJ bezogen auf die Lokalisation ist in Abbildung 19 ersichtlich. Das Stadium 0 zeigten zwei Patienten im ersten Quadranten, jeweils ein Patient in der Oberkieferfront und ein Patient im zweiten Quadranten unspezifische Symptome. Im Unterkiefer hatten drei Patienten im dritten Quadranten das Stadium 0. In der Unterkieferfront und im vierten Quadranten waren es jeweils zwei Patienten mit dem Stadium 0. Das Nekrose-Stadium 1 zeigten im ersten Quadranten vier Patienten, in der Oberkieferfront ein Patient und im zweiten Quadranten drei Patienten. Im Unterkiefer hatten im dritten Quadranten neun Patienten das Stadium 1, in der Unterkieferfront waren es drei Patienten (Stadium 1).

Sieben Patienten zeigten im vierten Quadranten das Stadium 1. Das am häufigsten vorkommende Stadium 2 (n = 38) hatten im ersten Quadranten acht Patienten, in der Oberkieferfront fünf Patienten und im zweiten Quadranten drei Studienteilnehmer.

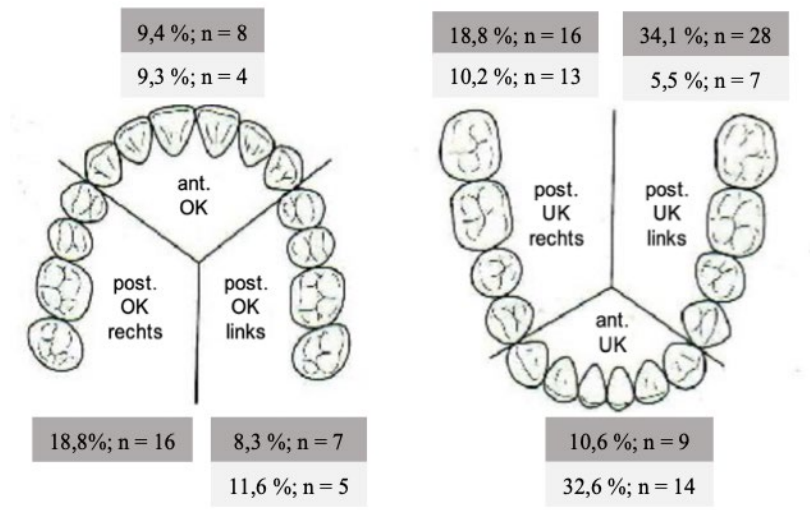


Abbildung 18: Darstellung der Nekrose-Lokalisation bei Erstmanifestation (grau) und Zweitmanifestation (hellgrau), n = 88

Im Unterkiefer war die Verteilung im dritten Quadranten mit 13 Patienten, in der Unterkieferfront mit vier Patienten und im vierten Quadranten mit fünf Probanden angegeben. Patienten mit dem Stadium 3 (n = 10) zeigten Nekrose-Lokalisation im ersten Quadranten (n = 2), in der Oberkieferfront (n = 1), im dritten Quadranten (n = 4) und im vierten Quadranten (n = 3).

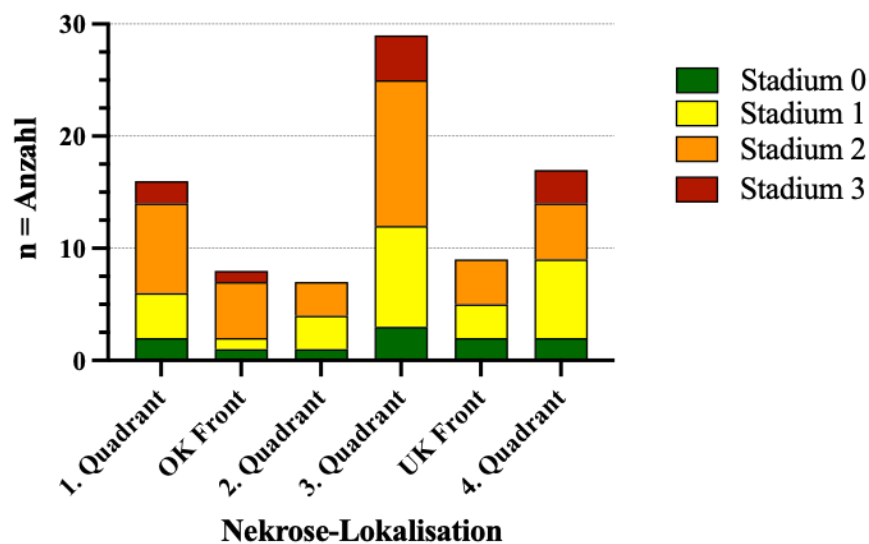


Abbildung 19: Darstellung der Nekrose-Stadien in Bezug zur Nekrose-Lokalisation (n = 88)

Von den 88 Probanden zeigten sechs Patienten als Komplikation der ARONJ (Tabelle 16) Abszesse, welche operativ von intra- oder extraoral eröffnet wurden. Zwölf Studienteilnehmer litten an einer extraoralen Fistel.

Tabelle 16: Komplikationen der ARONJ (n = 88)

Komplikationen der ARONJ	Anzahl	Prozent	Gültige Prozent	Gesamt (n = Anzahl)
Abszesse	6	4,7%	6,9%	88
Extraorale Fisteln	12	9,4%	13,6%	88

### 3.3 Therapie der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose

In der Untersuchung wurden insgesamt 61 Patienten über einen Zeitraum von zwölf Monaten bezüglich ihrer Therapie untersucht. Neun Probanden erhielten eine rein konservative Therapie, 31 Patienten wurden chirurgisch therapiert und 21 Probanden wurden im Wechsel konservativ und chirurgisch behandelt (Abbildung 20).

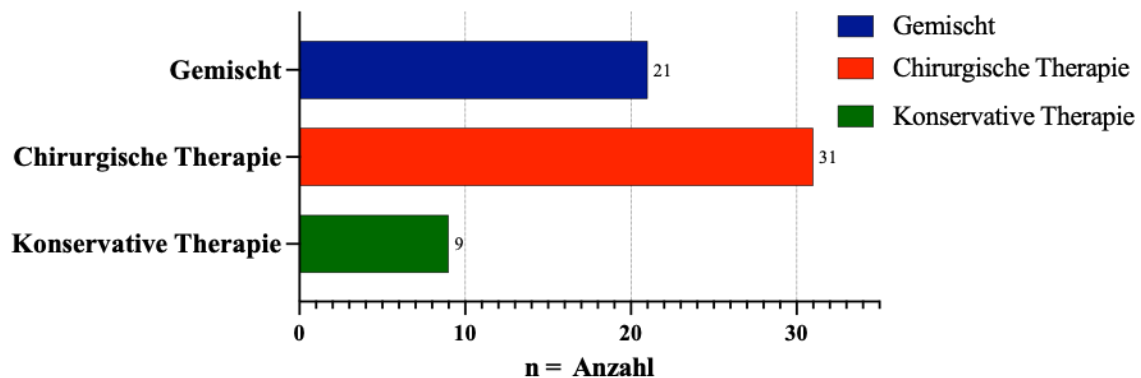


Abbildung 20: Darstellung der Verteilung der Therapien für das Patientenkollektiv (n = 61)

Chirurgische Besonderheiten sind in Tabelle 17 dargestellt. Zum plastischen Verschluss des Defektes wurde bei drei Probanden der Bichat-Fettkörper verwendet, dabei zeigten alle Studienteilnehmer eine komplette Schleimhautintegrität nach zwölf Monaten. Vier Probanden erhielten ergänzend zur Dekortikation A-PRF, wobei ein Therapieerfolg bei drei Probanden nach zwölf Monaten zu verzeichnen war. Als therapeutische Option wurde bei insgesamt fünf Probanden eine Kontinuitätsresektion durchgeführt, wobei vier Patienten ein Fibula-Transplantat erhielten. Ein Patient erhielt zur Rekonstruktion ein Submentalfap (Kontinuitätsresektion und Osteosynthese). Alle Patienten mit einem mikrovaskulären Transplantat zeigten nach zwölf Monaten einen Therapieerfolg. Fünf Patienten (aus der Therapiegruppe, n = 61) lehnten weitere Operationen ab.



Tabelle 17: Chirurgische Besonderheiten und deren Therapieerfolg (Stadium 0)

Chirurgische Besonderheiten	Anzahl	Therapieerfolg? JA(n)/NEIN(n)	Gesamt (n = Anzahl)
Lokalplastische Deckung mit Bichat-Fettkörper	3	3/0	61
Verwendung von A- PRF	4	3/1	61
<u>Kontinuitätsresektion mit:</u>			61
Fibulatransplantat	4	4/0	
Submentalfiap	1	1/0	

Im Vergleich der einzelnen Therapien (konservativ, chirurgisch und gemischt) zeigten die Probanden folgende Verteilung der Nekrose-Stadien im Verlauf (Abbildung 21).

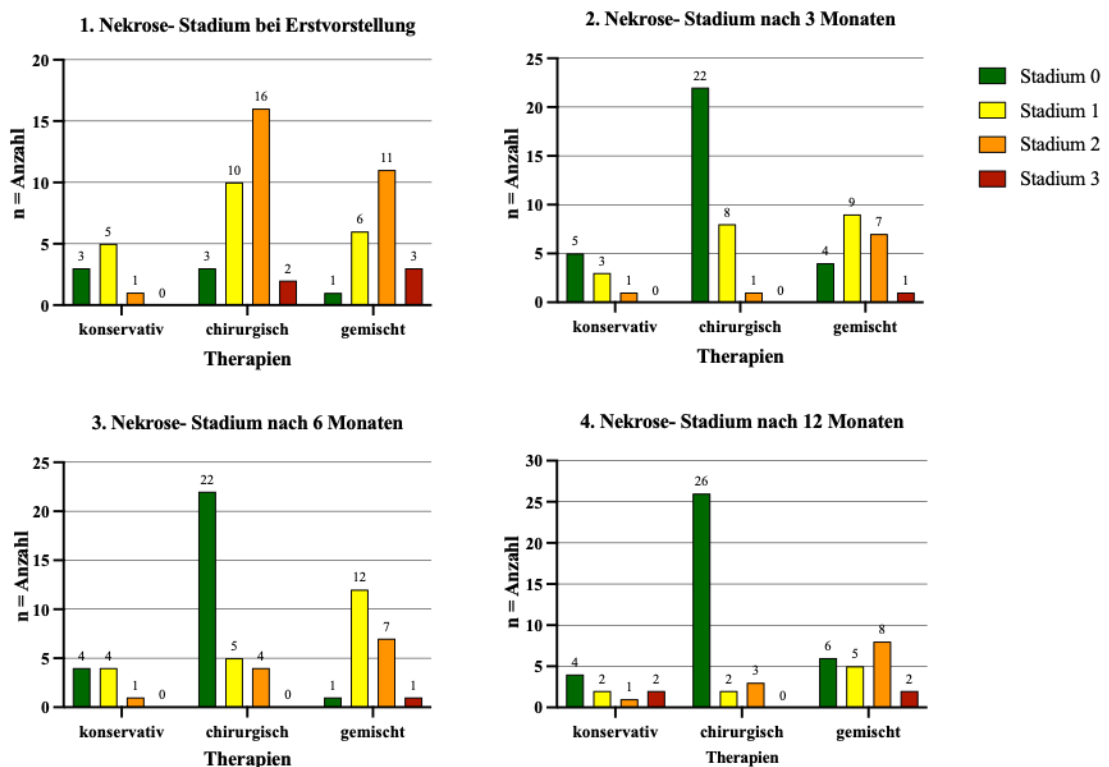


Abbildung 21: Nekrose-Stadien der einzelnen Therapien (konservativ, chirurgisch, gemischt) bei Erstvorstellung, nach drei, sechs und zwölf Monaten (n = 61)

Bei der Erstvorstellungen hatten in der Gruppe der konservativen Therapie drei Patienten das Nekrose- Stadium 0, fünf Probanden hatten das Nekrose-Stadium 1 und ein Patient das Nekrose-Stadium 2. Bei Patienten, welche eine rein chirurgische Therapie erhielten, hatten drei Probanden das Nekrose-Stadium 0, zehn Patienten das Nekrose-Stadium 1, 16

Probanden das Nekrose Stadium 2 und zwei Patienten das Nekrose-Stadium 3 bei der Erstvorstellung.

In der Gruppe der Patienten die teilweise chirurgische Interventionen und konservative Therapien (gemischt) erhielten zeigte ein Patient das Nekrose- Stadium 0, sechs Probanden hatte das Nekrose-Stadium 1, elf Patienten das Nekrose-Stadium 2 und drei Patienten das Nekrose- Stadium 3. Nach drei Monaten wiesen in der konservativen Therapiegruppe fünf Patienten das Nekrose-Stadium 0, nach sechs Monaten und zwölf Monaten waren es vier Patienten. Das Nekrose-Stadium 1 zeigten nach drei Monaten drei Patienten und nach sechs Monaten vier Patienten. Nach zwölf Monaten wiesen zwei Patienten das Nekrose-Stadium 2 auf, Nekrose- Stadium 2 hatte jeweils ein Patient, wobei nach zwei Patienten nach sechs und zwölf Monaten ein Nekrose-Stadium 3 hatten. Die Kohorte, welche eine rein chirurgische Therapie erhielten, entwickelten im Verlauf nach drei Monaten 22 Probanden das Nekrose-Stadium 0, nach zwölf Monaten waren es 26 Patienten. Keiner der Probanden aus dieser Gruppe hatte nach zwölf Monaten das Nekrose-Stadium 3. Das Nekrose-Stadium 1 hatten nach drei Monaten acht Patienten, nach sechs Monaten fünf Patienten und nach zwölf Monaten zwei Patienten. Probanden mit einem Nekrose-Stadium 2 wurden nach drei Monaten einem Patienten, nach sechs Monaten vier Patienten und nach zwölf Monaten drei Patienten zugeordnet. In der Therapiegruppe (gemischt) wiesen nach drei Monaten vier Probanden eine Nekrose-Stadium 0, nach sechs Monaten ein Patient und nach zwölf Monaten sechs Patienten. Das Stadium 1 entwickelten neun Patienten nach drei Monaten, zwölf Patienten nach sechs Monaten und fünf Patienten nach zwölf Monaten.

Tabelle 18: Exakter Test nach Fisher der Therapien (konservativ, chirurgisch, gemischt) und Nekrose-Stadien

<b>Nekrose- Stadien und Therapie: Konservativ chirurgisch, gemischt</b>	<b>Anzahl gültiger Fälle</b>	<b>Exakter Test nach Fisher (Wert)</b>	<b>Exakter Test nach Fisher (Exakte Signifikanz, zweiseitig)</b>
<b>Nekrose-Stadium bei Erstvorstellung</b>	61	9,49	0,108
<b>Nekrose-Stadium nach 3 Monaten</b>	61	17,70	<b>0,002**</b>
<b>Nekrose-Stadium nach 6 Monaten</b>	61	26,20	<b>0,001**</b>
<b>Nekrose- Stadium nach 12 Monaten</b>	61	20,36	<b>0,001**</b>

Exakter Test nach Fisher der Variablen: Therapien (konservativ, chirurgisch, gemischt) und der Stadien- Verteilung bei Erstvorstellung, nach drei Monaten, nach sechs Monaten und nach zwölf Monaten, \*\* signifikant  $p < 0,05$

Tabelle 18 gibt einen Überblick über die signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Therapien und den Nekrose-Stadien bei Erstvorstellung, nach drei, sechs und

zwölf Monaten. Da einzelne Häufigkeiten kleiner als fünf waren wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Stadien-Verteilung der einzelnen Therapiegruppen nach drei Monaten  $\chi^2 = 17,70$ ,  $p = 0,002$ ,  $V = 0,379$ , sowie nach sechs Monaten  $\chi^2 = 26,20$ ,  $p < 0.001$ ,  $V = 0,44$ . Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied nach zwölf Monaten  $\chi^2 = 20,36$ ,  $p = 0.000$ ,  $V = 0,41$ . Patienten in der chirurgischen Interventionsgruppe waren nach drei, sechs und zwölf Monaten einem geringeren Nekrose-Stadium zuzuordnen, gefolgt von der Gruppe mit einer gemischten Intervention und der Gruppe mit der rein konservativen Therapie

In Abbildung 22 ist der Therapieerfolg (nach zwölf Monaten) der einzelnen Therapiegruppen dargestellt, als Therapieerfolg wurde das Stadium 0 festgelegt. Nach zwölf Monaten zeigten zwei Probanden aus der Gruppe mit einer rein konservativen Therapie ein Nekrose-Stadium 0, gefolgt von sechs Probanden aus der Gruppe mit einer gemischten Therapie. 24 Patienten aus der Gruppe mit rein chirurgischen Interventionen wiesen nach zwölf Monaten einen Therapieerfolg auf. Da eine Zellohäufigkeit unter fünf Probanden betrug wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang  $\chi^2 = 15,80$ ,  $p < 0,001$ ,  $V = 0,51$ . Der Therapieerfolg war in der rein chirurgischen Interventionsgruppe am präsentesten gefolgt von der Gruppe mit der gemischten Therapie und der rein konservativen Therapie.

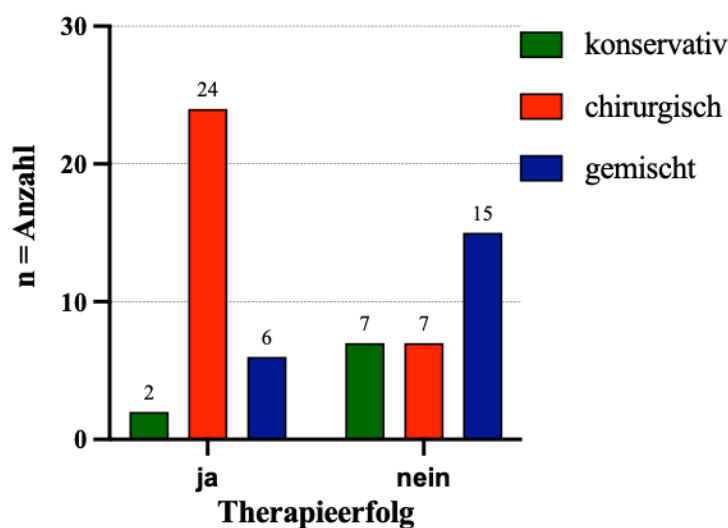


Abbildung 22: Therapieerfolg (Stadium 0) nach zwölf Monaten für die einzelnen Therapiegruppen (konservativ, chirurgisch, gemischt),  $n = 61$

Neben dem Therapieerfolg wurde das Downstaging, also der Wechsel in ein niedrigeres Nekrose-Stadium nach zwölf Monaten für die einzelnen Therapiegruppen untersucht (Abbildung 23). Dabei zeigten in der konservativen Therapiegruppe zwei Probanden, in der gemischten Gruppe zwölf Probanden und in der chirurgischen Gruppe 25 Probanden ein Downstaging. Dem gegenüber wiesen sieben Probanden mit einer rein konservativen

Therapie, neun Patienten in der gemischten Therapiegruppe und sechs Probanden in der chirurgischen Therapiegruppe kein Downstaging auf.

Da die Häufigkeit unter fünf Betrag kam der exakte Test nach Fisher zur Anwendung. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapien konservativ, gemischt und chirurgisch und dem Downstaging nach zwölf Monaten  $\chi^2 = 10,69$ ,  $p = 0,004$ ,  $V = 0,42$ .

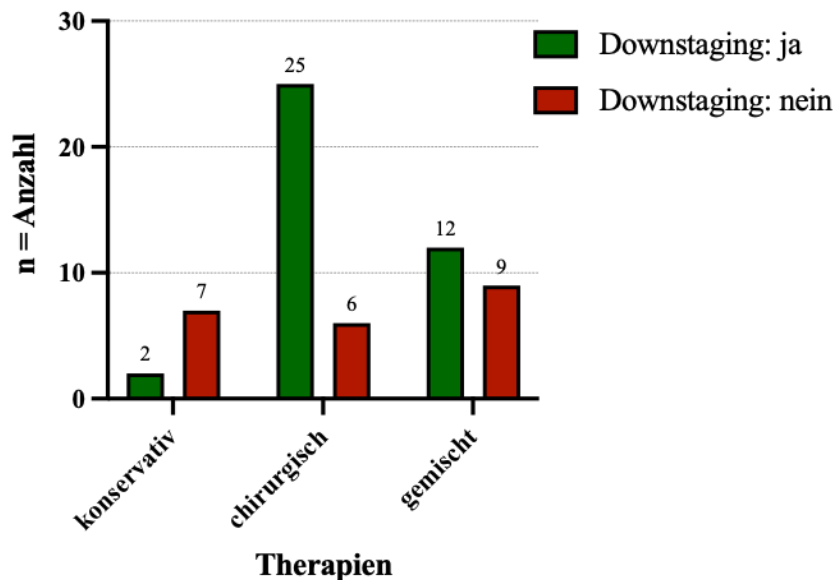


Abbildung 23: Downstaging nach zwölf Monaten für die einzelnen Therapiegruppen (konservativ, chirurgisch, gemischt),  $n = 61$

Das Downstaging war in der rein chirurgischen Therapiegruppe am ausgeprägtesten, gefolgt von der Kohorte mit einer gemischten (chirurgisch und konservativen) Therapie und der rein konservativen Therapiegruppe.

### 3.3.1 Therapie einzelner Indikationsgruppen

Bei der Betrachtung der Verteilung der einzelnen Indikationsgruppen (Abbildung 24), setzte sich das Patientenkollektiv wie folgt zusammen, mit jeweils 14 Probanden war die Indikationsgruppe Osteoporose und Prostata-Ca am häufigsten vertreten. Gefolgt von dem Mamma-Ca ( $n = 11$ ) und dem Multiplen Myelom ( $n = 8$ ). Sieben Probanden hatten ein Nierenzell- Ca. Jeweils zwei Patienten hatten ein Lungen-Ca, ein Thyroid-Ca und ein CUP. Eine Patientin litt an einem Endometrium-Ca. Exemplarisch wurden im Anschluss die fünf häufigsten Indikationsgruppen bezüglich der Therapieverteilung (konservativ, chirurgisch, gemischt) und die Entwicklung der Nekrose-Stadien von der Erstvorstellung, nach drei, sechs und zwölf Monaten nach eingeleiteter Therapie untersucht.

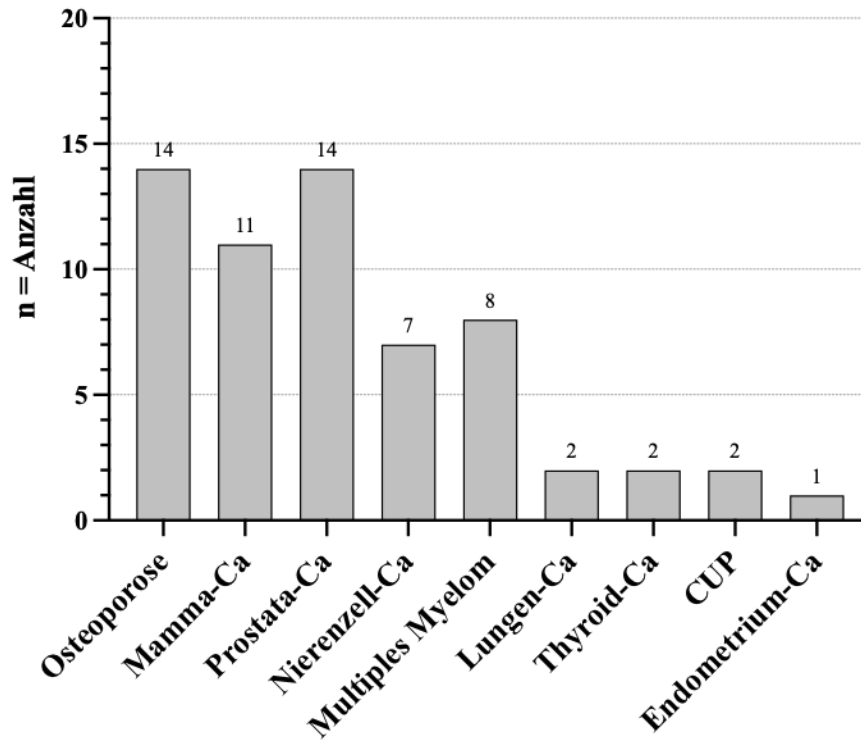


Abbildung 24: Verteilung der AR-Indikationsgruppen der Therapiegruppe (n = 61)

### 3.3.1.1 Indikationsgruppe Osteoporose

In der Indikationsgruppe Osteoporose (n = 14) erhielten fünf Probanden eine konservative Therapie, acht Probanden wurden rein chirurgisch therapiert und ein Proband wurde konservativ und chirurgisch (gemischt) behandelt (Abbildung 25).

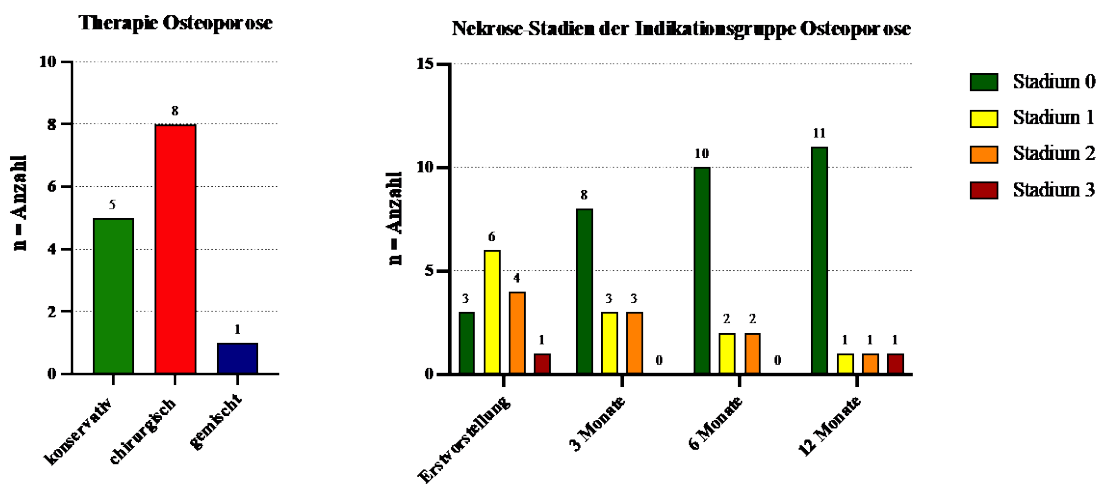


Abbildung 25: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Osteoporose (n = 14)

Bei Erstvorstellung hatten drei Probanden das Nekrose-Stadium 0 und sechs Probanden das Nekrose-Stadium 1. Nekrose-Stadium 2 hatten vier Probanden und ein Nekrose-Stadium 3 ein Studienteilnehmer.

Nach drei Monaten zeigten acht Probanden das Nekrose-Stadium 0 und jeweils drei Patienten ein Nekrose-Stadium 1 und 2. Nach sechs Monaten wiesen zehn Probanden das Nekrose- Stadium 0 und jeweils zwei Probanden die Nekrose-Stadien 1 und 2 auf. Nach einem Recall-Intervall von zwölf Monaten zeigten elf Probanden das Nekrose-Stadium 0, jeweils ein Studienteilnehmer hatte das Stadium 1,2 und 3.

### 3.3.1.2 Indikationsgruppe Prostata-Ca

In der Indikationsgruppe Prostata-Ca (Abbildung 26) erhielten drei Probanden eine rein konservative Therapie, fünf Patienten bekamen eine chirurgische Intervention und sechs Probanden erhielten eine Kombination aus chirurgisch und konservativer Therapie (gemischt). Bei der Erstvorstellung war das Nekrose-Stadium 1 am häufigsten vertreten (n = 7), gefolgt von dem Nekrose-Stadium 0 und 2 mit jeweils drei Probanden. Ein Patient hatte das Nekrose-Stadium 3. Nach drei Monaten hatten acht Patienten das Nekrose-Stadium 1 und vier Probanden das Nekrose- Stadium 0. Zwei Patienten wiesen das Nekrose-Stadium 2 auf. Nach sechs Monaten zeigte das Nekrose-Stadium 1 weiterhin die häufigste Ausprägung (n = 7), gefolgt von dem Nekrose- Stadium 2 (n = 5). Das Nekrose-Stadium 0 hatten zwei Patienten.

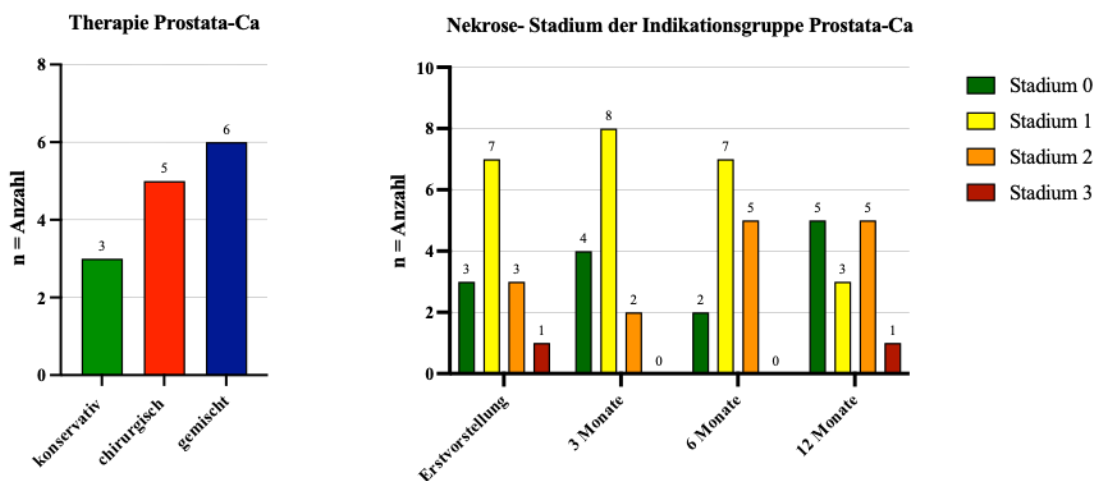


Abbildung 26: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Prostata-Ca (n = 4)

Nach einem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten verteilten sich die Nekrose-Stadien auf fünf Patienten im Stadium 0 und fünf Patienten im Nekrose-Stadium 2. Drei Probanden wiesen das Stadium 1 auf und ein Proband hatte das Nekrose-Stadium 3.

### 3.3.1.3 Indikationsgruppe Mamma-Ca

In der Indikationsgruppe Mamma-Ca erhielt eine Patientin eine rein konservative Therapie, Sechs Patientinnen wurden chirurgisch therapiert und vier Probandinnen bekamen eine Kombination aus chirurgischer und konservativer Therapie (Abbildung 27).

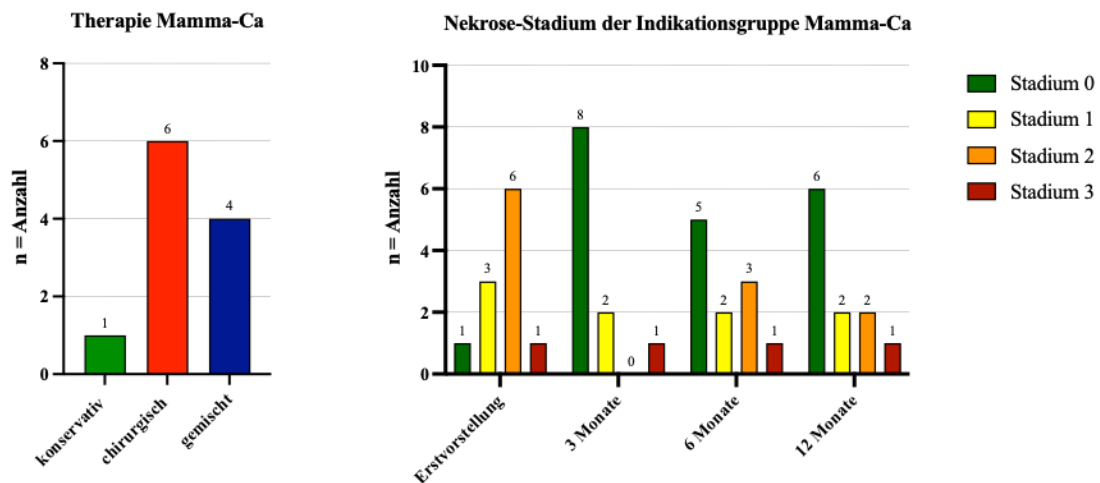


Abbildung 27: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und die Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Mamma-Ca (n = 11)

Das bei der Erstvorstellung am häufigsten vorkommende Nekrose-Stadium war das Stadium 2 (n = 6), gefolgt von dem Nekrose-Stadium 1 (n = 3), Nekrose Stadium 0 (n = 1) und Nekrose-Stadium 3 (n = 1). Nach drei Monaten wies das Nekrose-Stadium 0 acht Probandinnen auf, gefolgt von zwei Probandinnen im Nekrose-Stadium 1. Eine Patientin hatte das Nekrose-Stadium 3, keine Patientinnen hatte das Nekrose-Stadium 2. Nach sechs Monaten zeigte das Nekrose-Stadium 0 weiterhin die meisten Patientinnen (n = 5). Drei Probanden wiesen das Nekrose-Stadium 2 auf und zwei Patientinnen das Nekrose-Stadium 1. Eine Patientin hatte das Nekrose-Stadium 3. Nach zwölf Monaten konnten sechs Probanden dem Nekrose-Stadium 0 zugeordnet werden, gefolgt von jeweils zwei Patientinnen im Nekrose-Stadium 1 und 2. Eine Patientin hatte das Nekrose-Stadium 3.

### 3.3.1.4 Indikationsgruppe Multiples Myelom

In der Indikationsgruppe Multiples Myelom (Abbildung 28) erhielten drei Probanden eine rein chirurgische Intervention und fünf Probanden eine gemischte Therapie (konservativ und chirurgisch). Bei der Erstvorstellung war das Nekrose-Stadium 2 mit vier Probanden am häufigsten vertreten, gefolgt von dem Stadium 1 (n = 3). Ein Studienteilnehmer/in hatte das Nekrose-Stadium 3. Nach drei Monaten wurden drei Probanden dem Stadium 0 und drei Patienten dem Stadium 1 zugeordnet. Zwei Patienten hatten das Stadium 2. Nach sechs Monaten zeigten fünf Probanden das Stadium 1 und 3 Probanden das Stadium 0. Keine Patienten hatten das Nekrose-Stadium 2 oder 3. Im Recall-Intervall nach zwölf Monaten

wiesen die Mehrzahl der Studienteilnehmer das Stadium 0 auf ( $n = 6$ ) und jeweils ein Proband hatte das Nekrose-Stadium 2 und 3.

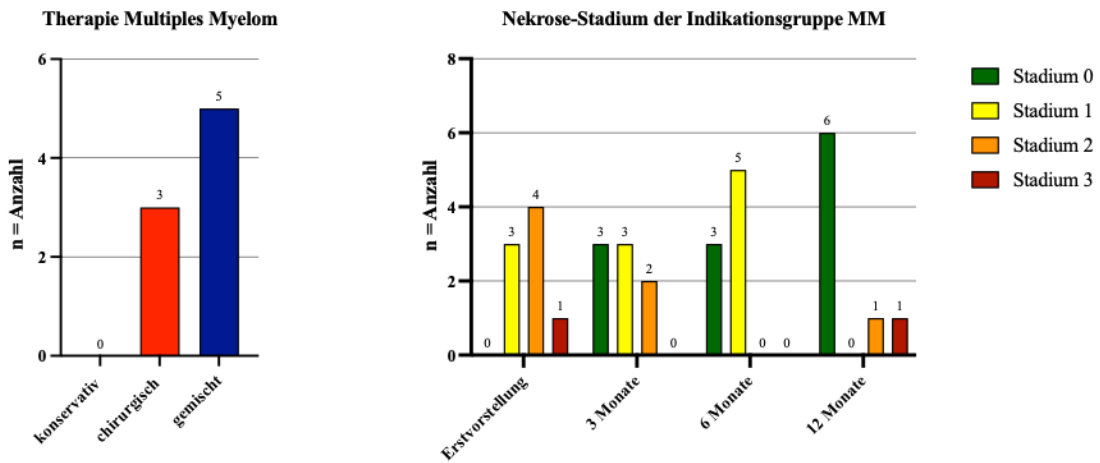


Abbildung 28: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und die Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Multiples Myelom ( $n = 8$ )

### 3.3.1.5 Indikationsgruppe Nierenzell-Ca

In der Indikationsgruppe Nierenzell-Ca (Abbildung 29) erhielten fünf Probanden eine chirurgische Intervention und zwei Probanden eine gemischte (konservativ und chirurgische) Therapie.

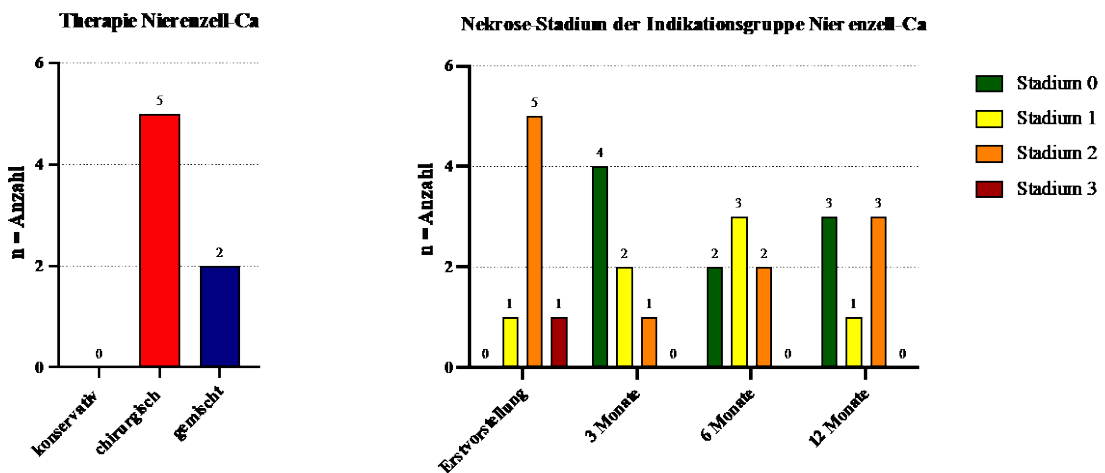


Abbildung 29: Verteilung der Therapie (konservativ, chirurgisch, gemischt) und die Entwicklung der Nekrose-Stadien für die Indikationsgruppe: Nierenzell-Ca ( $n = 7$ )

Bei der Erstvorstellung war das Nekrose- Stadium 2 am häufigsten vertreten ( $n = 5$ ), gefolgt von dem Nekrose-Stadium 1 ( $n = 1$ ) und 3 ( $n = 1$ ). Nach drei Monaten wiesen vier Probanden das Stadium 0, zwei Patienten das Stadium 1 und ein Proband das Stadium 2 auf. Nach sechs Monaten zeigte sich eine Verteilung von zwei Probanden im Nekrose-Stadium



0), drei Probanden im Nekrose-Stadium 1 und 2 Studienteilnehmer im Nekrose-Stadium 2. Im Recall nach zwölf Monaten wiesen drei Probanden das Nekrose-Stadium 0 auf, ebenso waren drei Probanden dem Nekrose-Stadium 2 zuzuordnen. Ein Proband hatte das Nekrose-Stadium 1

Abbildung 30 gibt einen Überblick über den Therapieerfolg (Stadium 0) der einzelnen Indikationsgruppen, dabei wiesen zehn Probanden mit einer Osteoporose einen Therapieerfolg (Stadium 0) nach zwölf Monaten auf. In der Indikationsgruppe des Mamma-Ca (n = 11) waren es fünf Patientinnen und beim Prostata-Ca (n = 14) vier Patienten. Probanden mit einem Nierenzell-Ca (n = 7) hatten drei Probanden einen Therapieerfolg und mit einem Multiplen Myelom (n = 8) sechs Studienteilnehmer. Ebenso wies ein Patient mit einem Thyroid-Ca einen Therapieerfolg auf. zwei Patienten mit einem CUP hatten einen Therapieerfolg.

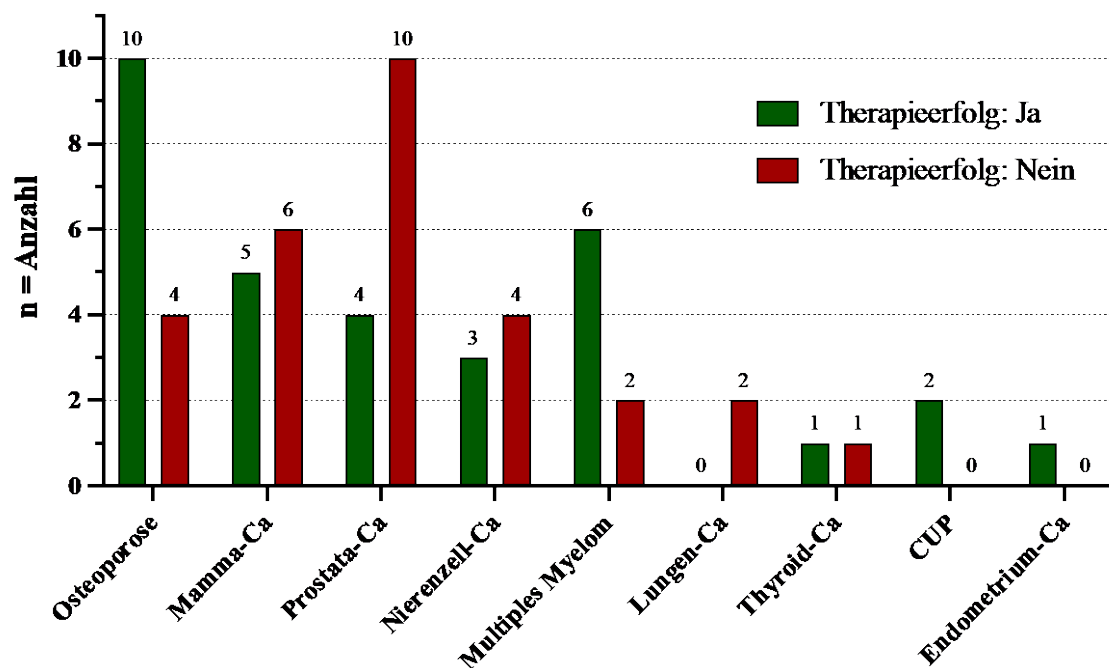


Abbildung 30: Therapieerfolg (Nekrose-Stadium 0) der einzelnen Indikationsgruppen (n = 61)

Bezüglich eines Downstaging (Abbildung 31), also dem Wechsel in ein niedrigeres Nekrose-Stadium nach zwölf Monaten, hatten in der Indikationsgruppe der Osteoporose acht Patienten ein niedrigeres Nekrose-Stadium erreicht. Beim Mamma-Ca waren es sechs Probandinnen und beim Prostata-Ca sieben Patienten. In der Indikationsgruppe Nierenzell-Ca zeigten vier Probanden und in der Indikationsgruppe Multipl. Myelom sieben Probanden ein Downstaging. In den anderen Untergruppen (Lungen-Ca, Thyroid-Ca, CUP und Endometrium-Ca) wiesen alle Studienteilnehmer ein Downstaging auf.

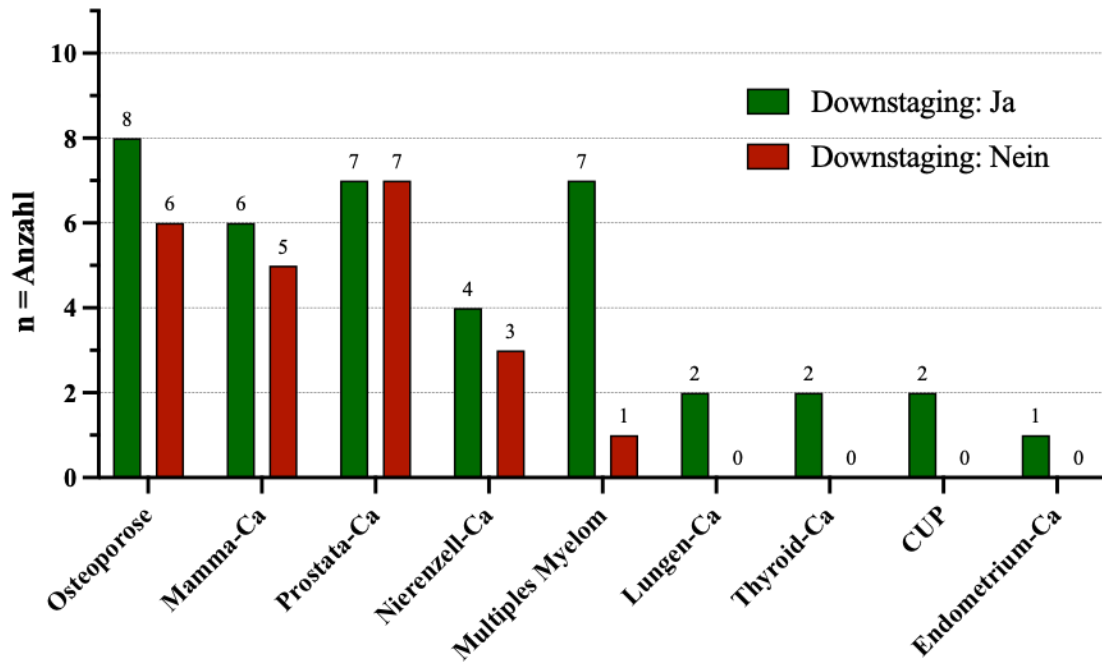


Abbildung 31: Downstaging der einzelnen Indikationsgruppen (n = 61)

Bezüglich des Therapieerfolgs konnte kein signifikanter Unterschied  $\chi^2 = 11,69$ ,  $p = 0,112$ ;  $V = 0,448$  zwischen den einzelnen Indikationsgruppen nachgewiesen werden (Tabelle 19). Auch für die Variable Downstaging nach zwölf Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Indikationsgruppen  $\chi^2 = 6,77$ ,  $p = 0,582$ ;  $V = 0,360$ .

Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test (Exakter Test nach Fisher) für den Therapieerfolg und Downstaging

Therapieerfolg und Downstaging der einzelnen Indikationsgruppen	Anzahl gültiger Fälle	Exakter Test nach Fisher (Wert)	Exakter Test nach Fisher (Exakte Signifikanz, zweiseitig)
Therapieerfolg (Stadium 0)	61	11,51	0,112
Downstaging	61	6,77	0,582

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation unterschiedlicher Behandlungsstrategien von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen in einem Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Insbesondere fand dabei eine Betrachtung des Therapieerfolgs einzelner Indikationsgruppen statt. Es wurden Erkenntnisse über mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung einer ARONJ erfasst. Dazu zählten relevante Nebendiagnosen und Begleitmedikationen, welche zusätzlich standardisiert im Charlson-Komorbiditätsindex zusammengefasst wurden, aber auch die Art der Antiresorptiva und deren kumulativen Dosen, die Anzahl der Applikationen und die Monate bis zum Auftreten einer ARONJ wurden analysiert.

### 4.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 128 Patienten retrospektiv untersucht, wobei 40 Patienten keine manifeste Nekrose hatten und 88 Probanden eine ARONJ aufwiesen. Die Geschlechterverteilung ergab für das Gesamtkollektiv eine Verteilung zugunsten des weiblichen Geschlechts mit  $n = 79$ . Das männliche Geschlecht war mit einer Anzahl von  $n = 49$  vertreten. Jedoch zeigten die Probanden, welche eine ARONJ hatten, eine homogene Geschlechterverteilung mit 47 weiblich und 41 männlichen Patienten. In der Literatur wird eine Verteilung von 2:1 für das weibliche Geschlecht beschrieben (Urade et al. 2011; Jacobsen et al. 2012; Fliefel et al. 2015). Wobei das weibliche Geschlecht als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer ARONJ angesehen wird (Toriumi et al. 2020). Des Weiteren zählt ein höheres Patientenalter als potentieller Faktor für die Entstehung einer ARONJ. In einer großen Studie mit 4597 Patienten ergab im Mittel ein Alter von  $71,4 \pm 11,5$  Jahre bis zur Erstmanifestation einer ARONJ (Toriumi et al. 2020), dies steht im Einklang mit unserer Beobachtung, wobei die Patienten im Durchschnitt ein Alter von  $72,7 \pm 10,4$  Jahren aufwiesen. Die Alters- und Geschlechterverteilung spiegelt dabei in dieser Studie die Heterogenität der Hauptindikationen für die Einnahme von Antiresorptiva wider. Am häufigsten vertreten waren Patienten, die aufgrund einer Osteoporose mit Antiresorptiva behandelt wurden ( $n = 53$ ). Von diesen hatten lediglich 23 eine manifeste Antiresorptiva-Nekrose. Osteoporose als einzige benigne Erkrankung des Studienkollektivs ist eine Entität welche im hohen Alter auftritt und vermehrt das weibliche Geschlecht betrifft (Hadjji et al. 2013). Als zweithäufigste Hauptindikation für die Einnahme von Antiresorptiva bei Patienten mit einer ARONJ war das Prostata-Ca ( $n = 22$ ), gefolgt von dem Mamma-Ca ( $n = 16$ ), diese beiden geschlechtsspezifischen Tumorerkrankungen gehören zu den in der industrialisierten Welt präsentesten Erkrankungen. Untersuchungen des Robert-Koch Instituts ergaben rund 71600 Neuerkrankungen pro Jahr für das Mamma-Ca und 59.600 Neuerkrankungen für das Prostata-Ca (Fitzmaurice et al. 2018; Koch-Institut). Auch hier wird das Erkrankungsalter zwischen der fünften und siebenten Lebensdekade beschrieben.

Als weitere Hauptindikation für die Einnahme von Antiresorptiva war das Multiple Myelom (n = 11), sowie das Nierenzell-Ca. (n = 7) vertreten. In dieser Untersuchung litten zusammengefasst 73,9 % der Patienten mit einer ARONJ an einer malignen Grunderkrankung. In den meisten Studien wird eine noch höhere Fallzahl beschrieben (Urade et al. 2011; Vescovi et al. 2012; Lerman et al. 2013). Ungewöhnlich scheint die hohe Anzahl von Osteoporose-Patienten, welche sich im Rahmen der Studie vorstellten. Dies kann womöglich auf die zunehmende Spezialisierung und Kompetenzsteigerung in der Betreuung von Patienten mit Antiresorptiva-Medikation zurückzuführen sein. Über die Jahre wurde an der Universitätsmedizin Göttingen ein interdisziplinäres Zentrum etabliert und die einzelnen Fachdisziplinen über das Krankheitsbild der ARONJ informiert und sensibilisiert. So das routinemäßige Vorstellungen von Patienten unter Antiresorptiva-Therapie in der Spezialsprechstunde der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie erfolgten. Daneben gehört Osteoporose zu einer „Volkskrankheit“, welche den hohen Anteil der Patienten zudem erklären kann.

## **4.2 Relevante Nebendiagnosen, Therapien und Begleitmedikation als Risikofaktoren einer ARONJ**

Für die Entstehung der ARONJ werden unterschiedlichste Risikofaktoren diskutiert, Einigkeit herrscht in der Annahme das es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, welches durch systemische und lokale Risikofaktoren potenziert wird. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung möglicher Risikofaktoren beziehen sich auf das ausgewertete Patientenkollektiv von n = 128.

Ein Zusammenhang zwischen am häufigsten in Studien publizierten systemischen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen (Hypertonie, KHK und Hyperproteinämie), Niereninsuffizienz und Nikotinabusus konnte in dieser Studie statistisch nicht nachgewiesen werden. Jedoch ließ sich ein Trend erkennen, 9,3 % der Patienten mit ARONJ litten an Diabetes mellitus Typ II, dies deckt sich mit anderen Studien (Vescovi et al. 2012; Anavi-Lev et al. 2013; Peer und Khamaisi 2015) welche einen signifikanten Zusammenhang nachwiesen. Diabetes mellitus als eine Stoffwechselerkrankung gekennzeichnet durch Hyperglykämien (Roden 2016) wird dabei mit einer mikrovaskulären Ischämie des Knochens (Hill et al. 1999), einer Dysfunktion der Endothelzellen, einem verminderten Knochenumsatz und -umbau sowie einer induzierten Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten in Verbindung gebracht (Peer und Khamaisi 2015). Ein nicht behandelter Diabetes mellitus kann die Wundheilung zusätzlich negativ beeinflussen (Rohani 2019). Vor diesem Hintergrund scheint ein Zusammenhang zwischen dem Risiko einer ARONJ und Diabetes mellitus plausibel. Wobei andere Studien von keinem statistischen Zusammenhang berichteten (Wilkinson et al. 2007; Molcho et al. 2013). Mögliche Gründe für eine fehlende Signifikanz in unserer Untersuchung sind in dem retrospektiven Studiendesign zu sehen. Es wurden nur Patienten mit der Diagnose Diabetes

mellitus eingeschlossen. Wobei die Dunkelziffer weitaus höher einzuschätzen ist. Untersuchungen in Zusammenhang mit pathologischen Nüchtern- Glukosewerten, oder HbA1c-Werten würden dabei helfen, nicht diagnostizierte Patienten mit Diabetes mellitus zu identifizieren, so zeigte eine Studie von Rahimi-Nedjat et al zwar keinen Zusammenhang zwischen ARONJ und Diabetes mellitus, jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen abnormen Nüchtern-Glukosewerten und dem erhöhten Risiko eine Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose auszubilden (Rahimi-Nedjat et al. 2016).

Von den Onkologischen Patienten litten 46,9 % (n = 60) der Probanden an Metastasen, wobei 51,6 % der Patienten (n = 66) mit einer ARONJ im Rahmen ihrer Grunderkrankung eine Chemotherapie und 41,4 % eine adjuvante Strahlentherapie (ausgenommen im Kopf/Hals-Bereich) bekamen. In Zusammenschau der Ergebnisse der durchgeführten Studie, zeigte sich ein für onkologische Patienten erhöhtes Nekrose-Risiko, wenn sie Metastasen ( $p = 0,005$ ) aufwiesen und zusätzlich Therapien wie Radiatio ( $p = 0,004$ ) oder Chemotherapie ( $p = 0,0001$ ) erhielten. Dies steht in Einklang mit den Erkenntnissen aktueller Studien (Wessel et al. 2008; Zhou et al. 2020) und unterstreicht die Vulnerabilität dieses Patientenkollektivs. Die Einnahme von Antiresorptiva muss dabei natürlich in Korrelation mit der Behandlung von Knochenmetastasen gesehen werden. Bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen führen jene zu schwerwiegenden Komplikationen wie Schmerzen, pathologischen Frakturen, Rückenmarksdekompressionen oder Hyperkalzämien (Coleman 2001). Zur Behandlung skelettbezogener Ereignisse werden in erster Linie hochpotente intravenöse Antiresorptiva wie Zolendronat oder Denosumab eingesetzt, welche dafür bekannt sind, im Vergleich zu oralen Antiresorptiva, ein höheres Potential für ARONJ zu besitzen (Khan et al. 2015). Die Inzidenz Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen von onkologischen Patientenpopulation kann durch das Therapieregime der malignen Grunderkrankung entscheidend beeinflusst werden. Adjuvante Chemotherapie, einzeln oder in Kombination mit Glukokortikoiden, könnten durch ihre zusätzliche immunsuppressive Wirkung einen negativen Effekt auf die Entstehung einer ARONJ haben (Nakai et al. 2021). Auch wurde eine direkte zytotoxischer Wirkung der Chemotherapie auf den Knochenmetabolismus und die Angiogenese beschrieben. Bi et. Al berichtete das Chemotherapeutika in einem ARONJ-Mausmodell zu einer Zunahme der Knochen-Sequesterbildung und Weichteildefekten führten (Bi et al. 2010). Es verfestigte sich die Hypothese das eine Kombination von Antiresorptiva und Chemotherapeutika den Verlauf einer ARONJ negativ beeinflussen können (Oteri et al. 2018).

Um den Einfluss von Multimorbidität auf das Risiko von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen zu untersuchen, kam in dieser Studie der Charlson-Komorbiditätsindex zur Anwendung, hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,0001$ ). Patienten mit einem hohen Charlson-Komorbiditätsindex entwickelten häufiger eine ARONJ als Patienten mit einem niedrigeren Index. Ein Vorteil bei der Verwendung dieses Index ist, dass er mehrere Komorbiditäten in einem einzigen numerischen Wert zusammenfasst und so die

Zahl der Kandidatenvariablen auf eine überschaubare Anzahl von Proxy-Variablen reduziert (Thygesen et al. 2011). Die präoperative Verwendung des Charlson-Komorbiditätsindex kann helfen eine Risikostratifizierung durchzuführen und geeignete präventive Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko einer ARONJ zu minimieren.

Weitere Medikamente werden mit Kiefernekrosen in Verbindung gebracht und stehen im Fokus aktueller Forschung. Dazu zählen Angiogenesehemmer wie VEGF-Inhibitoren (Aflibercept, Bevacizumab, Ranibizumab, Thalidomid) und VEGFR- Inhibitoren (Pazopanib, Sorafenib) Diese Medikamente werden ebenfalls in der Onkologie eingesetzt, da die Neoangiogenese ein wesentlicher Prozess, für das Wachstum von Tumoren und die Entwicklung von Metastasen bei einigen soliden Tumoren zu sein scheint (Mander und Finnie 2018). Der genaue Pathomechanismus der mit antiangiogenen Medikamenten assoziierten Kiefernekrose ist noch unklar. Am naheliegendsten scheint dabei, die durch die Hemmung der Angiogenese gestörte Knochenregeneration und die Erhöhung der Anfälligkeit für Superinfektionen (Pimolbutr et al. 2018). Darüber hinaus können Anti-VEGF Chemotaxis von Makrophagen und die Differenzierung von Osteoblasten hemmen (Aldridge et al. 2005). In dieser Studie ließ sich kein signifikanter Effekt von Angiogenesehemmern und deren Effekt auf die Entstehung von ARONJ nachweisen. Bei insgesamt 15 Patienten welche antiangiogene Medikamenten erhielten wiesen elf Patienten eine ARONJ auf. Größere Patientenkohorten sind von Nöten um repräsentative Aussagen treffen zu können, da auch die Effekte der Angiogenesehemmer je nach ihren Wirkmechanismen unterschiedliche Ausprägungen zeigen (Eguia et al. 2020). Weitere Medikamente werden mit der Entstehung von ARONJ in Verbindung gebracht (Kawahara et al. 2021), dazu zählen Glukokortikoide, Monoklonale Antikörper (Bevacitumab, Rituximab, Adalimumab, Infliximab, Romosozumab) und antihormonelle Therapie (Antiöstrogene, Antiandrogene). Die langfristige Einnahme von Glukokortikoiden kann die Entstehung einer avaskulären Knochennekrose begünstigen. Zudem wird durch die immunsuppressive Wirkung eine Beeinträchtigung der Wundheilung, sowie Veränderung der oralen Mundflora beobachtet, welche als Folge das Risiko oraler Infektionen und ARONJ erhöhen (Saad et al. 2012). In dieser Studie erhielten 34 Probanden Glukokortikoide, wovon insgesamt 26 Patienten eine ARONJ aufwiesen, jedoch konnte kein Nachweis erbracht werden, dass eine Glukokortikoid-Medikation als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von ARONJ gilt. Limitationen der Aussage könnten durch eine noch differenzierte Betrachtung der Glukokortikoid-Dosierung und Indikationen behoben werden. In dieser Untersuchung konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,007$ ) für Patienten mit einer antihormonellen Therapie und dem Risiko einer ARONJ aufgezeigt werden. Von den 24 Patienten mit einer antihormonellen Therapie hatten 22 Probanden eine ARONJ. Antihormonelle Therapien finden ihre Anwendung bei hormonsensitiven Tumoren, wie dem Prostata- oder dem Mammakarzinom. Die Wirkklassen bei den männlichen Probanden verteilten sich wie folgt: fünf Probanden erhielten Leuprorelin (GnRH-Analoga), zwölf Probanden bekamen Abirateron (Selektiver CYP17A1-Inhibitor)

und zwei Patienten erhielten Enzalutamid (Androgenrezeptor-Signalweginhibitor). Bei den weiblichen Studienteilnehmern bekamen vier Patientinnen Tamoxifen (Selektiver Östrogenrezeptormodulator) und zwei Probanden Letrozol (Aromatasehemmer). In der Literatur wird eine Antihormonelle Therapie als Risikofaktor für die Entstehung von ARONJ beschrieben (Toriumi et al. 2020; Wick et al. 2021). Antihormonelle Therapie bei Prostata-Ca führt durch einen induzierten Hypogonadismus zu einer vermehrten Knochenresorption (Mittan et al. 2002). GnRH-Agonisten senken den Serumtestosteronspiegel auf < 5 % des Normalwerts und den Serumöstradiolspiegel auf < 20 % (Leuprolide Study Group 1984) auch zeigen Aromatase-Inhibitoren auf Grund ihrer Wirkung auf Östrogen einen Einfluss auf die Knochendichte, sie führen zu einem starken Anstieg der Knochenumsatzmarker, einem erhöhten Knochenverlust und einem daraus resultierenden hohen Risiko für Knochenbrüche (Perez und Weilbaeher 2006). Jedoch sollten die Ergebnisse auch kritisch hinterfragt werden, so wies eine Studie von Neha et al. darauf hin, dass die Stärke des Zusammenhangs von Aromatase-Inhibitoren drastisch sank als der Co-Faktor der Antiresorptiven-Medikation entfernt wurde (Neha et al. 2020). Dies scheint zudem die Betrachtung der Begleitmedikation und deren Einfluss auf die Entstehung einer ARONJ zu erschweren. Vor allem onkologische Patienten erhalten eine Vielzahl von unterschiedlichen Medikamenten, welche komplexe Wechselwirkungen auf das Immunsystem und den Knochenstoffwechsel haben. Hier kommt der multimodale Ansatz zum Tragen. Durch die rasante Entwicklung der medikamentösen Behandlungsstrategien von Tumorpatienten ist zu erwarten, dass die Überlebensrate bei Patienten mit ossär- metastasierten Tumoren deutlich steigen und damit auch die Behandlungsdauer mit antiresorptiven Medikamenten zunehmen wird (Miller et al. 2019).

### **4.3 Antiresorptive Medikation und deren Einfluss auf die Entstehung einer ARONJ**

Bei Patienten mit einer ARONJ (n = 88) war Zolendronat (i. v.) das am häufigsten verabreichten Medikament mit 45,5 %, gefolgt von Denosumab (s. c.) mit 31,8 %. Als dritthäufigstes kam Pamidronat mit 10,2 % zur Anwendung. Alendronat (oral) hatte bei Patienten mit einer Antiresorptiva- assoziierten Kiefernekrose einen Anteil von 8,0 %. Dies steht im Einklang mit Erkenntnissen aus aktuellen Studien (Toriumi et al. 2020) und zeigt zum Einen das erhöhte Risiko für Kiefernekrosen auf Grund von i. v. und s. c. Applikation (Barasch et al. 2011; Hallmer et al. 2014; Kuroshima et al. 2019; Lee et al. 2021) und zum Anderen das vermehrte Auftreten von ARONJ durch stickstoffhaltige, hochpotente Antiresorptiva und Denosumab. Hauptgründe sind dabei die Unterschiede der einzelnen Antiresorptiva, in Bezug auf den Grad der Osteoklastenhemmung, der Proteinbindung und der Affinität für die Bindung an Hydroxylapatit (Rosini et al. 2015). Stickstoffhaltige Bisphosphonate haben eine deutlich höheren Aktivitätsgrad und führen durch ihre Hemmung der Farnesylpyrophosphatsynthase (FPPS) zu massiven Störungen der

osteoklastischen Zellfunktionen. Unter den Aminoderivaten gehört Zolendronat zu den Antiresorptiva mit der größten Affinität zu Hydroxylapatit und der geringsten Proteinbindung (22 %) (De Luca et al. 2011). Eine stärkere Bindung von Bisphosphonaten an Plasmaproteinen kann dazu beitragen, dass weniger aktive Metabolite durch den Osteoklasten aufgenommen werden. Im Vergleich dazu wird die Proteinbindung von Alendronat mit 78 % angegeben. (Lin et al. 1993).

Des Weiteren wurde in dieser Studie die kumulativen Dosen bis zum Auftreten einer ARONJ betrachtet, für Zolendronat lag der Mittelwert bei  $153,00 \text{ mg} \pm 120,90 \text{ mg}$  und für Denosumab bei  $2073,00 \text{ mg} \pm 2833,00 \text{ mg}$ . Patienten welche Alendronat erhielten hatten im Mittel eine kumulative Dosis von  $2160,00 \text{ mg} \pm 1538,00 \text{ mg}$ . Die Vergleichbarkeit der kumulativen Dosen gestaltet sich auf Grund der unterschiedlichen Wirkmechanismen der einzelnen Präparate als schwierig und kann nur geschätzt werden. Auch ist unklar ob für den Effekt von Antiresorptiva eher die kumulative Dosis oder ein kontinuierlicher Spiegel ausschlaggebend sind. So zeigte eine Studie von Osteoporose-Patienten die unterschiedliche Dosen Alendronat in einem Zeitraum von drei Jahre erhielten, dass die Modifikation der Knochendichte abhängig von der kontinuierlich gegebene Dosis, nicht auf die kumulative Dosis war (Lieberman et al. 1995). Auf der anderen Seite deutete eine Studie mit Osteoporose-Patienten welche unterschiedliche Dosen Zolendronat über einen Zeitraum von zwölf Monate erhielten auf einen dosisabhängigen Effekt auf die Knochenbauparameter  $\beta$ -CTX und P1NP hin (Durgia et al. 2021).

Im Allgemeinen scheint das Risiko für die Entstehung eine ARONJ bei langfristiger Einnahme von Antiresorptiva zuzunehmen (Badros et al. 2006). Bamias et al. berichteten, dass die Inzidenz von ARONJ bei einer Behandlungsdauer von vier bis zwölf Monaten 1,5 % und bei einer Behandlungsdauer von 37 bis 48 Monaten 7,7 % betrug (Bamias et al. 2005) In dieser Studie lag der Median bei Patienten welche Zolendronat ( $n = 38$ ) erhielten bei 36 Monaten bis zum Auftreten einer ARONJ und bei Studienteilnehmer mit Denosumab ( $n = 26$ ) bei 27,50 Monaten. Dies steht in Einklang mit anderen Untersuchungen, welche das Risiko für Kiefernekrosen unter Denosumab im Vergleich zu Zolendronat deutlich höher einschätzen (Ikesue et al. 2022). Im Kontrast dazu zeigten andere Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen Denosumab und Zolendronat (Stopeck et al. 2010; Lipton et al. 2012). Die Arbeitsgruppe um Rogers et al berichtet von dem vermehrten Auftreten von ARONJ für intravenöse Bisphosphonate ab einem Zeitraum von drei Jahren (ein bis sechs Jahre) und oralen Bisphosphonaten in einem Zeitraum von vier Jahren (zwei bis sechs Jahre) (Rogers et al. 2015). Diese Annahmen können auch für unser Patientenkollektiv übertragen werden, so zeigten Studienteilnehmer, welche oral Alendronat erhielten, im Median nach 45 Monaten, Zeichen einer ARONJ. Studienteilnehmer welche Pamidronat erhielten bildeten in dieser Studie im Median nach 21,10 Monaten eine Kiefernekrose aus. Der zeitliche Abstand ist hier deutlich kürzer als bei Zolendronat, obwohl Pamidronat eine geringe pharmakologische Potenz aufweist. Natürlich sollte man auf Grund



der geringen Fallzahl ( $n = 9$ ) die Bewertung des Ergebnisses kritisch sehen. Jedoch wies eine Studie bei der dosisabhängige Effekte von Zolendronat und Pamidronat auf die orale Mukosa untersucht wurde, darauf hin, dass Pamidronat zu einer höheren Caspase-Aktivität und höheren Apoptosewerten in den Fibrosblasten führte (Bullock et al. 2022).

Bei der Betrachtung des zeitabhängig steigenden Risikos von Kiefernekrosen, stellt sich natürlich die Fragen, ob womöglich ein Absetzen der Antiresorptiva oder Medikamentenwechsel eine mögliche Alternative darstellt. Die Studienlage ist in diesem Zusammenhang undurchsichtig. Die Schwierigkeit besteht in der individuellen Bewertung des Risikos und Nutzens für jede einzelne Hauptindikation (Osteoporose, ossär-metastasierte Tumorerkrankungen). So verwies eine Studie mit 1973 Osteoporose-Patienten welche über einen Zeitraum von vier Jahren Bisphosphonate erhielten (Alendronat, Ibandronat, Zolendronat, Risendronat), dass das Risiko für schwere osteoporotische Frakturen sich insgesamt nicht signifikant zwischen pausierten Antiresorptiva-Medikation und kontinuierlicher Bisphosphonat-Anwendung unterschied (Pfeilschifter et al. 2020). Trotz der kontrovers diskutierten Annahme das auf Grund der langen Halbwertszeit von Bisphosphonaten im Knochen ein Absetzen der Antiresorptiva keinen positiven Effekt habe, wird in einer Übersichtsarbeit von Bauer et al. bei Osteoporose-Patienten (ohne vorangegangene Hüft-, Wirbel- oder anderen Frakturen), die fünf Jahre lang erfolgreich mit oralen Bisphosphonaten behandelt werden (drei Jahre bei intravenöser Verabreichung), ein Medikamentenpause, zur Risikominimierung von Nebenwirkungen, empfohlen (Bauer und Abrahamsen 2021). Ein anderes Problem stellt die Anwendung von Denosumab dar, hier deuten Studien auf den „Reboundeffekt“ nach Absetzen von Denosumab hin, mit einem plötzlich vermehrten Anstieg von Knochenumbauparametern, Verminderung der Knochendichte und einem erhöhten Risiko für Wirbelkörperfrakturen (Tsourdi et al. 2017). Weitere Untersuchungen sind erforderlich um den Effekt des Absetzens von Antiresorptiva bei Patienten ohne eine manifeste Nekrose zu untersuchen. Aktuell konzentrieren sich Studien auf den Nutzen dieses als „Drug holidays“ genannten Procederes und der Frage, ob das Absetzen, von vor allem hochdosierten Antiresorptiva, vor und während chirurgisch- dentoalveolären Interventionen sinnvoll sei. Im klinischen Kontext sind dabei zwei Ansätze zu diskutieren. Zum einen sollte bei Patienten, welche noch keine ARONJ aufweisen vor chirurgischen Eingriffen eine prophylaktische Pause von Antiresorptiva erfolgen? Zum anderen hat das Absetzen von Antiresorptiva nach Auftreten einer ARONJ bis zum Behandlungsabschluss einen positiven Nutzen? Dabei empfehlen einige Studien das Pausieren der Medikation (Wutzl et al. 2012; Kim et al. 2014), wohingegen andere Untersuchungen keinen Benefit nachweisen konnten (Wilde et al. 2011; Bodem et al. 2015). Vielmehr wird ein individuelles Abwägen der einzelnen Patientenfälle empfohlen. Zukünftig sind weitere prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven von Nöten, um diese Fragestellung zu erörtern.

#### 4.4 Risikoprofilverteilung des Patientenkollektivs

Auf Grundlage von Ereignisraten, Prävalenzen und Inzidenzen wurde ein System zur Bewertung des Risikoprofils für Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen entwickelt. Dabei orientiert sich die Einteilung (niedrig, mittel, hoch) an den pharmakologischen Eigenschaften, Indikationen und der zu erwartenden Dosen der verabreichten Antiresorptiva sowie Begleitmedikationen (Schiegnitz, Eik et al. 2017). Im Rahmen der durchgeführten Studie sollte die Anwendbarkeit der Risikostratifizierung auf unser Patientenkollektiv untersucht werden. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,001$ ). Patienten welche dem hohen Risikoprofil zugeordnet ( $n = 76$ ) waren, hatten vermehrt Kiefernekrosen im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen und mittleren Risikoprofil. In dieser Studie waren 23,3 % ( $n = 34$ ) dem niedrigen Risikoprofil zugeordnet, also erhielten eine orale Bisphosphonattherapie, Denosumab (60 mg alle sechs Monate), Zolendronat (5 mg alle zwölf Monate) oder Ibandronat (3 mg alle drei Monate). Hauptindikation ist hierbei die Behandlung der primären Osteoporose. Von dieser Patientenkohorte hatten 15 Patienten eine ARONJ entwickelt. In der Literatur wird die Prävalenz für diese Patientengruppe bei 0 – 0,5 % (für Denosumab bei 0,13 – 0,21 %) angegeben (Lo et al. 2010; Papapoulos et al. 2015) und im allgemeinen als gering eingeschätzt. Jedoch fand in der Untersuchung von Lo et al. in der zwar 8572 Patienten eingeschlossen wurden, die Datenerhebung ohne klinische Untersuchung und nur durch Patientenumfragen statt. In unserer Studie scheint die Ereignisrate deutlich höher zu sein. Eine Erklärung könnte in der Betrachtung der zunehmenden Verschreibungen von Bisphosphonaten und Denosumab bei Osteoporosepatienten sein. In der BoneEVA- Studie wurde das medikamentöse Therapieregime in den Jahren 2000 – 2003 untersucht, insgesamt erhielten damals 10 % der Osteoporosepatienten ( $n = 743.727$ ) Antiresorptiva (Häussler et al. 2007), Bereits 2009 erhöhte sich der Anteil auf 15 % (Klein et al. 2014). Durch die Zulassung von Denosumab im Jahr 2010 ist ein weiterer Anstieg der medikamentösen Verordnung bei Osteoporosepatienten anzunehmen. Zudem weisen andere Studien mit ebenfalls kleineren Patientenkollektiven auf eine höhere Prävalenz hin (Taylor et al. 2013; Bagan et al. 2017). In der klinischen Praxis gilt es daher trotz geringer Prävalenz von Kiefernekrosen bei Osteoporosepatienten dieses Patientenkollektiv in ein engmaschiges Recallsystem einzugliedern und potentielle Risikofaktoren zu eliminieren. Dem mittleren Risikoprofil waren in dieser Untersuchung 16,4 % ( $n = 21$ ) zugeordnet, wobei elf Probanden eine Nekrose hatten. Diese Patienten erhielten orale Bisphosphonate und Zolendronat 5 mg alle zwölf Monate (mit zusätzlich immunkompromittierter Komedikation, wie Glukokortikoide) oder Zolendronat (i. v. 4 mg alle sechs Monate). Hauptindikation hierbei sind therapieinduzierte und sekundäre Osteoporose, sowie Indikation zur Vermeidung von SRE (*Skeletal Related Events*) auch werden Patienten mit einer zusätzlichen Grunderkrankung, die einen negativen Effekt auf die Wundheilung und Immunologische Lage haben (Bsp. Diabetes-mellitus, Niereninsuffizienz), hier mit eingeschlossen (Schiegnitz, Eik et al. 2017). In dieser Gruppe wird die Prävalenz bei 1 % angegeben. 57 % ( $n = 73$ ) der Probanden

in dieser Studie hatten ein hohes Risiko an einer Kiefernekrose zu erkranken, tatsächlich litten davon 62 Studienteilnehmer an einer ARONJ. Diese Patienten erhielten hoch-dosiert Antiresorptiva (Zolendronat, 4 mg alle vier Wochen oder Denosumab 120 mg alle vier Wochen). Hauptindikation waren ossäre Metastasen und das Multiple Myelom. Die Prävalenz für diese Patientengruppe schwankt je nach Studientyp und Untersuchungsmodi von 1-21 % (Schiegnitz, Eik et al. 2017).

#### **4.5 Nekrose-Stadien bei Erstvorstellung und Nekrose-Lokalisation**

Bei der Betrachtung des Nekrose-Stadiums bei der Erstvorstellung wies der Hauptanteil der Studienteilnehmer das Nekrose-Stadium 2 auf (n = 39, 44,3 %), gefolgt von dem Nekrose-Stadium 1 (n = 28, 31,8 %) und dem Nekrose-Stadium 3 (n = 11, 12,5 %). Das Nekrose-Stadium 0 hatten zehn Probanden (11,4 %). Diese Verteilung deckt sich mit Beobachtungen aus anderen retrospektiven Studien (Choi et al. 2020; Kaibuchi et al. 2021; Otto et al. 2021; Sánchez-Gallego Albertos et al. 2021). Das vermehrte Auftreten von Patienten im Stadium 2 kann möglicherweise durch die Annahme erklärt werden, dass Patienten auf Grund von Schmerzen und Pusaustritt eher eine Konsultation suchen als allein durch asymptomatisch freiliegenden Knochen, welcher von Patienten meist unbemerkt bleibt.

Bezüglich der Nekrose-Lokalisation waren die meisten Läsionen bei der Erstmanifestation im dritten Quadranten (n = 29, 34,1 %), gefolgt von dem vierten (n = 16, 18,8 %) und ersten Quadranten (n = 16, 18,8 %) vorhanden. Zusammengefasst waren über die Hälfte (63,5 %) der Kiefernekrosen im Unterkiefer lokalisiert. Dies geht konform mit der allgemeinen Annahme, dass die Mandibular gefährdeter für ARONJ sei, als die Maxilla (Petrovic et al. 2019; Lee et al. 2021). Erklärungsgrundlage scheint dabei in biomechanischen, morphologischen und embryonalen Besonderheiten der Mandibular zu sein. Der Unterkiefer, als Teil des mastikatorischen Systems ist mit seiner spangenartigen Form enormen mechanischen Kräften ausgesetzt, im Vergleich zur Maxilla ist der Anteil der Compacta ausgeprägter und der Spongiosa-Anteil geringer. Die Mandibula gilt als schlechter vaskularisiert, was sich negativ auf die Remodellierung und Reparaturfähigkeit auswirken kann. Ein weiterer Aspekt stellt die embryologische Entwicklung der Kieferknochen dar, welche aus der Neuralleiste abstammen und eine intramembranöse Knochenbildung aufweisen (Chai und Maxson 2006). Im Vergleich dazu zeigen z.B. Röhrenknochen (Ursprung aus dem Mesoderm) eine endochondrale Knochenbildung (Lee et al. 2015). In vivo und in vitro Studien unterstützen die Annahme das Knochenzellen unterschiedlichen Ursprungs zwar eine ähnliche Morphologie aufweisen, aber sich in ihrem Zellverhalten unterscheiden. So enthält der Unterkieferknochen weniger hämatopoetische Zellen und weist eine höhere Proliferationsrate und ein höheres osteoblastisches Differenzierungspotenzial auf, im Vergleich zu Röhrenknochen (Akintoye et al. 2006). Hierbei scheint es auch plausibel, dass Medikamente, wie z. B. Bisphosphonate andere Effekte auf unterschiedliche

embryonale Knochenarten ausüben. Eine Studie mit Minipigs konnte aufzeigen, dass Osteoblasten-ähnliche Zellen aus der Neuralrinde des Unterkiefers von Schweinen empfindlicher auf hohe Zolendronat-Konzentrationen reagierten als osteoblasten-ähnliche Zellen aus dem dermalen Mesenchym des Beckenkamms (Kauffmann et al. 2017). Weitere Grundlagenforschung ist von Nöten, um diesen Aspekt zu entschlüsseln.

#### **4.6 Evaluation der Therapie von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen für das Gesamtkollektiv**

In dieser Studie wurden insgesamt 61 Patienten retrospektiv bezüglich ihrer Therapie in einem Zeitraum von zwölf Monaten untersucht. Dabei erhielten 31 Probanden eine rein chirurgische Therapie und 21 Studienteilnehmer eine gemischte (konservativ und chirurgische) Intervention. Neun Patienten bekamen eine konservative Therapie. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg der chirurgischen Kohorte im Vergleich zur konservativen Studiengruppe nachgewiesen werden ( $p < 0,0001$ ). In der chirurgischen Gruppe erlangten mehr Probanden das Nekrose Stadium 0 als in der konservativen Gruppe. Auch wiesen Patienten welche chirurgisch therapiert wurden eher ein Downstaging auf ( $p = 0,004$ ), gefolgt von der gemischten Gruppe (chirurgisch und konservativ) und der konservativen Kohorte. Andere Studien (Eguchi et al. 2017; Hoefert et al. 2017; Favia et al. 2018) und Übersichtsarbeiten (Goker et al. 2021, S. 2021; Lobekk et al. 2021), welche konservative und chirurgische Therapien verglichen deuten auf ähnliche Ergebnisse hin. So zeigte eine Untersuchung von Favia et al. welche insgesamt 131 Läsionen bei 106 Patienten behandelten, dass es in der chirurgischen Kohorte (107 Läsionen) zu einer vollständigen Heilung mit Ausnahme von 13,5 % kam. Bei den Therapieversagern handelte es sich um Patienten, welche das Nekrose-Stadium 3 aufwiesen und nach Abschluss der Intervention in das Nekrose-Stadium 1 wechselten. Dem gegenüber zeigte die Kohorte, welche eine rein konservative Therapie erhielt (24 Läsionen) keine Heilungstendenz. Unsere Studie bestätigt die aktuelle Fachmeinung, dass vor dem Hintergrund des Allgemeinzustands des Patienten, zur Behandlung der ARONJ eine chirurgische Intervention das Mittel der Wahl sei. Dabei sollte man jedoch differenzieren, nach Ansicht der AAOM wird, soweit vertretbar ein konservatives Verfahren empfohlen und elektive chirurgische Eingriffe sollten, wenn möglich, vermieden werden. Jede chirurgische Intervention birgt das Risiko von neu freiliegenden Knochenarealen und dem Progress der ARONJ mit Verschlimmerung der Symptome (Ruggiero und Kohn 2015; Goker et al. 2021, S. 2021). Jedoch wies unsere Studie eine Tendenz auf, dass eine chirurgische Therapie in frühen Nekrose-Stadien (1) bereits einen positiven Nutzen aufweisen kann, von den zehn Probanden (Nekrose-Stadium 1) zeigten nach chirurgischer Therapie sechs Probanden das Nekrose-Stadium 0. In der konservativen Kohorte mit jeweils fünf Probanden im Stadium 1, zeigten nach zwölf Monaten zwei Probanden einen Therapieerfolg. Bezüglich der chirurgischen Therapie gibt

es heterogene Untersuchungen des Behandlungsprotokolls und supportiven Maßnahmen (Lobekk et al. 2021).

Im Rahmen der hier durchgeführten chirurgischen Intervention wurden neben der Entfernung von nekrotischem Knochen ein lokalplastischer Verschluss durchgeführt, hierbei wurde zusätzlich bei drei Probanden der Bichat-Fettkörper (bukkales Fettpolster) verwendet, alle Patienten zeigten nach zwölf Monaten einen Therapieerfolg (Stadium 0). Trotz der sehr kleinen Probandenzahl deuten auch andere Untersuchungen auf den positiven Nutzen dieser Technik hin (Rotaru et al. 2015; Jose et al. 2022). Der Bichat-Fettkörper ist ein seit vielen Jahrzehnten erfolgreich verwendeter lokaler Lappen, der unter anderem zur Deckung oro-antraler Verbindungen oder Schleimhautdefekte genutzt werden kann. Er besteht aus einem zentralen Körper und vier Ausläufern (temporal, bukkal, pterygomandibulär und retromaxillär) und zeichnet sich durch seine robuste Vaskularisation, der Nähe zum Operationsgebiet und seinen relativ einfachen operativen Zugangsweg aus. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass das bukkale Fettpolster 30 % adipozytäre Stammzellen enthalten, welche in der Lage sind sich in Osteoblasten, Chondroblasten und Adipozyten zu differenzieren und die Reparatur von Knochendefekten positiv unterstützen und beeinflussen können (Farré-Guasch et al. 2010). Jedoch weist diese lokale Lappenplastik auch Limitationen auf, so können anteriore Oberkiefer-Läsionen oder Defekte größer als 5 cm meist nicht adäquat verschlossen werden, da es zu einer Fragmentierung mit teilweise oder vollständiger Lappennekrose kommen kann (Ristow et al. 2018). Auch ist die Verwendung bei kleineren Defekten abzuwägen, da der einmalige Gebrauch des Bichat Fettkörpers eine nochmalige Deckung an gleicher Lokalisation meist unmöglich macht.

Supportiv wurde bei vier Probanden A-PRF verwendet, wobei es bei drei Studienteilnehmern zu einem Therapieerfolg kam. Die geringe Probandenzahl stellt dabei eine entscheidende Limitation dar, wobei in einigen Studien ebenfalls auf einen positiven Effekt von A-PRF bei der Therapie der ARONJ hingewiesen wurde (Bocanegra-Pérez et al. 2012; Dincă et al. 2014; Nørholt und Hartlev 2016). Dabei scheint zum einen A-PRF eine ergänzende physiologische Maßnahme zu sein, die eine mehrschichtige Abdeckung des Knochens ermöglicht zum anderen weißt A-PRF durch die Sezernierung von Wachstumsfaktoren die Tendenz auf Heilungsprozesse zu fördern (Longo et al. 2014). Weitere fallkontrollierte Studien sind hierfür notwendig, um einen therapeutischen Nutzen zu erörtern.

Des Weiteren zeigte unsere Untersuchung, dass in fortgeschrittenen Nekrose-Stadien (Stadium 3) ein radikal chirurgisches Vorgehen mit Kontinuitätsresektion und Rekonstruktion mittels mikrovaskulärem Transplantat (Fibula- Transplantat), sowie Kontinuitätsresektion mit lokal-plastisches Verschluss (Osteosynthese und Submental-flap) zu einer vollständigen Ausheilung führte. Zu beachten ist jedoch die geringe Fallzahl (n = 5) und kurze Nachbeobachtungszeit von lediglich einem Jahr. In der Literatur sind jedoch ähnliche Beobachtungen beschrieben worden (Hanasono et al. 2013; Caldrony et al. 2017;

Kaoutzanis et al. 2020). Auch scheint es erwiesen das eine rein medikamentöse Therapie des Nekrose-Stadium 3, bei dem extraorale Fisteln und pathologische Frakturen auftreten, unwirksam ist (Ruggiero et al. 2014). Jedoch stellen diese radikalen Therapiemaßnahmen vor dem Hintergrund der Invasivität, des Operationsrisikos und der Operationsdauer keine routinemäßige Option dar. Hier gilt es individuell für jeden Patienten die Risiken und Nutzen abzuwägen und im interdisziplinären Austausch, sowie nach sorgfältiger Planung, ein Therapiekonzept zu erstellen.

#### **4.7 Evaluation der Therapie von Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen einzelner Indikationsgruppen**

Im Rahmen dieser Studie wurde zusätzlich der Therapieerfolg einzelner Indikationsgruppen betrachtet. Auf Grund der geringen Fallzahl erfolgte nur die Auswertung der fünf häufigsten Entitäten. Von den 61 Probanden hatten 14 Probanden Osteoporose, 14 Patienten ein Prostata-Ca. Elf Patientinnen ein Mamma-Ca, acht Probanden ein multiples Myelom und sieben Studienteilnehmer ein Nierenzell-Ca. Es konnte statistisch kein Nachweis erbracht werden, das bezüglich des Therapieerfolgs oder eines Downstaging ein Unterschied zwischen den einzelnen Indikationsgruppen bestand. Jedoch zeigte sich ein Trend. Von den 14 Patienten, welche an Osteoporose litten, wiesen nach zwölf Monaten Nachbeobachtungszeit, zehn Probanden das Nekrose-Stadium 0 auf, wobei fünf Probanden rein konservativ therapiert wurden. In der Literatur wird die Behandlungsprognose der vor allem durch orale Antiresorptiva verursachten ARONJ als deutlich besser angesehen als bei Patienten mit malignen Grunderkrankungen (Lee et al. 2021), wobei auch ein besseres Ansprechen auf konservative Therapien zu erwarten sei (Silva et al. 2016). Dabei zeigte eine Studie von Shintani et al. (n = 59) das > 90% der Probanden mit oraler Bisphosphonattherapie geheilt werden konnten, wobei bei Probanden mit intravenöser Bisphosphonattherapie die Heilungsrate bei 50 % lag (Shintani et al. 2015). Trotz des in der Literatur beschriebenen geringen Risikos für eine ARONJ bei Osteoporosepatienten (Lo et al. 2010) zeigte in dieser Studie eine Probandin die Maximalvariante, das Nekrose-Stadiums 3 mit pathologischer Fraktur und extraoraler Fistel. Dies verdeutlicht, dass der Verlauf der ARONJ, mit seiner starken Einschränkung der Lebensqualität, unabhängig vom Risikoprofil und Art der Antiresorptiva sein kann.

Die Therapieergebnisse der Patienten mit einem Prostata-Ca unterstützen die oben genannten Beobachtungen, von den 14 Patienten wiesen nur fünf Patienten einen Therapieerfolg auf, ähnlich bei Patientinnen mit Mamma-Ca hier zeigten von den elf Probandinnen nach zwölf Monaten, sechs Studienteilnehmerinnen einen Therapieerfolg. Anders verhielt es sich bei Probanden mit einem multiplen Myelom, hier stellte sich ein Therapieerfolg bei sechs von acht Patienten ein, wobei alle Probanden eine chirurgische oder gemischte Therapie erhielten. Diese Beobachtung überrascht und wirft die Frage auf, warum Patienten mit Osteoporose und multiplen Myelom ein besseres Ansprechen auf eine

Therapie zeigen als Patienten mit Mamma- oder Prostata-Ca. Ähnliche Beobachtungen konnten in einer anderen Studie aufgezeigt werden (Wutzl et al. 2012), wohingegen andere Untersuchungen keinen Unterschied nachwiesen (Vahtsevanos et al. 2009). In einer kürzlich durchgeführten retrospektiven Arbeit (n = 150 Läsionen) wurde die Heilungstendenz nach chirurgischer Intervention von Tumorpatienten verglichen. Hier zeigten 79,2 % aus der Multiplen Myelom-Kohorte eine Heilung, in der Mamma-Ca Kohorte und Prostata-Ca Gruppe fielen die Heilungsraten mit 55,1 % und 62,3 % schlechter aus. Die Beobachtungszeit lag bei 24 Monaten. Jedoch wurde festgestellt (obwohl nicht statistisch signifikant), dass die für die Heilung der ARONJ benötigte Zeit bei Patienten mit multiplen Myelom tendenziell länger sei, als bei Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs und dass die Kaplan-Meier-Analyse eine geringere Heilungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit multiplen Myelom ergab (Wei et al. 2021). Unter Berücksichtigung des kleinen Patientenkollektivs muss man in der hier durchgeführten Studie das durchschnittliche Patientenalter beachten, Studienteilnehmer mit einem Multiplen Myelom waren im Durchschnitt deutlich jünger ( $\pm 59,5$  Jahre) als Patienten mit einem Prostata-Ca oder Mamma-Ca. Das bessere Therapieansprechen von ARONJ bei Patienten mit multiplen Myelom könnte auf die biologischen Merkmale dieser Krebsart zurückzuführen sein. Anders als beim Prostata -Ca ist dies eine Erkrankung des Knochenmarks. Dabei kommt es zu einer Plasmazeldyskrasie, welche durch eine überschießende Proliferation von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. In der Folge kommt es zu einer Verdrängung, Dysregulation und Dysfunktion von knochenspezifischen Zellen (Hemmung von Osteoblasten) und Lymphozyten (Al-Farsi 2013). Eine Theorie könnte sein, dass durch den Einfluss von Antiresorptiva eine Immunmodulation stattfindet, welche in gewissem Maße die lokalen Abwehrmechanismen der Mundhöhle verbessern.

## 5 Zusammenfassung

Antiresorptiva (Bisphosphonate und Denosumab) sind heutzutage fester Bestandteil in der Therapie und Prophylaxe von Osteoporose und ossär metastasierten Knochentumoren. Eine gefürchtete medikamentöse Nebenwirkung stellt die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ) dar, welche weitreichende lebensqualitative Einschränkungen für die Patienten bedeuten kann. Ziel dieser Arbeit war, durch ein retrospektiv angelegtes Studiendesign Risikofaktoren für die Entstehung einer ARONJ zu identifizieren und den Erfolg von einer konservativen Therapie und chirurgischen Therapie, insbesondere für einzelne Indikationsgruppen zu evaluieren. 128 Patienten (88 mit einer ARONJ) wurden von Oktober 2012 bis April 2021 aus der Antiresorptiva-Sprechstunde der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Göttingen rekrutiert und potentielle Risikofaktoren erfasst. Die Nekrose- Stadien wurden nach drei, sechs und zwölf Monaten nach eingeleiteter Therapie erhoben. Als Therapieerfolg galt das Stadium 0. Von den 88 Patienten mit ARONJ waren 53,4 % weiblich und 46,6 % männlich. Der Altersdurchschnitt lag bei 72,77 Jahren  $\pm$  10,47 Jahren. Hauptindikation für AR bei ARONJ-Patienten war Osteoporose (26,1 %), Prostata-Ca (25,0 %), Mamma-Ca (18,2 %), Multiples Myelom (12,5 %), Nierenzell-Ca (8,0 %), Lungen-Ca (3,4 %), Thyroid-Ca (2,3 %), CUP (2,3 %), Endometrium-Ca (1,1 %) und das Maligne Melanom (1,1 %). Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer ARONJ und dem Vorhandensein von Metastasen ( $p < 0,001$ ), Chemotherapie ( $p < 0,001$ ), Radiatio ( $p = 0,004$ ) und einer antihormonellen Therapie ( $p = 0,007$ ). Studienteilnehmer, welche einen höheren Charlson- Komorbiditätsindex aufwiesen hatten vermehrt eine ARONJ ( $p < 0,0001$ , Man- Whitney-U-Test). In der Gruppe der ARONJ war am häufigsten Zolendronat (45,5 %), gefolgt von Denosumab (31,8 %), Pamidronat (10,2 %), Alendronat (8 %), Ibandronat (3,4 %) und Risendronat (1,1 %) vertreten. Im Median entwickelten Patienten welche Zolendronat ( $n = 39$ ) erhielten nach 36 Monaten ( $\pm 21,53$  Mo), Denosumab ( $n = 28$ ) nach 26,50 Monaten ( $\pm 20,35$  Mo) und Alendronat ( $n = 6$ ) nach 45 Monaten ( $\pm 27,52$  Mo) eine ARONJ (nicht signifikant). Das Risikoprofil eine ARONJ auszubilden ( $p < 0,001$ ) zeigte für das Gesamtkollektiv ( $n = 128$ ) eine Verteilung von 57 % (hohes Risikoprofil), 26,6 % (mittleres Risikoprofil) und 16,4 % (niedriges Risikoprofil). Bezüglich der Nekrose-Läsionen waren 63,5 % im Unterkiefer lokalisiert. Im Zusammenhang mit der Therapie von ARONJ wurden die Probanden in drei Kohorten unterteilt: konservativ ( $n = 9$ ), chirurgisch ( $n = 31$ ) und gemischt ( $n = 21$ , chirurgisch und konservativ) Patienten, welche eine rein chirurgische Intervention erhielten, hatten eher einen Therapieerfolg und ein Downstaging als Probanden der gemischten oder konservativen Kohorte (lokaler Spülung, Antibiotikagabe). Diese Untersuchung unterstreicht den Stellenwert der Chirurgie für die Heilung einer ARONJ, um durch vollständige Entfernung nekrotischer Knochenareale den Therapieerfolg entscheidend zu beeinflussen.



## 6 Literaturverzeichnis

- Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S (2010): Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 68, 959–963
- 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
- Aldridge SE, Lennard TWJ, Williams JR, Birch MA (2005): Vascular endothelial growth factor receptors in osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun* 335, 793–798
- Al-Farsi K (2013): Multiple Myeloma: An Update. *Oman Med J* 28, 3–11
- Allen MR, Burr DB (2008): Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 987–994
- Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I (2013): Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 115, 660–666
- Anesi, Generali, Sandoni, Pozzi, Grande (2019): From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *Int J Mol Sci* 20, 4925
- Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T (2006): Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors. *J Clin Oncol* 24, 945–952
- Bagan L, Jiménez Y, Leopoldo M, Murillo-Cortes J, Bagan J (2017): Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 22, e582
- Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, et al. (2005): Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with Bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23, 8580–8587
- Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujuel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, et al. (2011): Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws. *J Dent Res* 90, 439–444
- Bartl R, von Tresckow E, Bartl C: *Bisphosphonat-Manual*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2006
- Bastida-Lertxundi N, Leizaola-Cardesa IO, Hernando-Vázquez J, Mugerza-Iraola R, Aguilar-Salvatierra A, Gómez-Moreno G, Crettaz JS (2019): Pharmacogenomics in medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23, 10184–10194
- Bauer DC, Abrahamsen B (2021): Bisphosphonate Drug Holidays in Primary Care: When and What to Do Next? *Curr Osteoporos Rep* 19, 182–188

- Bermúdez-Bejarano E-B, Serrera-Figallo M-Á, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz M-M, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez J-L, Torres-Lagares D (2017): Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 9, e141–e149
- Bi Y, Gao Y, Ehirchiou D, Cao C, Kikuiru T, Le A, Shi S, Zhang L (2010): Bisphosphonates Cause Osteonecrosis of the Jaw-Like Disease in Mice. *Am J Pathol* 177, 280–290
- Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G (2017): Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac Surg* 21, 41–48
- Bocanegra-Pérez S, Vicente-Barrero M, Knezevic M, Castellano-Navarro JM, Rodríguez-Bocanegra E, Rodríguez-Millares J, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macías A (2012): Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41, 1410–1415
- Bodem JP, Kargus S, Eckstein S, Saure D, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C (2015): Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Cranio-Maxillofac Surg* 43, 510–514
- Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C (2016): Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121, 367–372
- Bullock G, Miller CA, McKechnie A, Hearnden V (2022): A Review Into the Effects of Pamidronic Acid and Zoledronic Acid on the Oral Mucosa in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Oral Health* 2, 822411
- Caldrony S, Ghazali N, Dyalram D, Lubek JE (2017): Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46, 871–876
- Capriani C, Irani D, Bilezikian JP (2012): Safety of osteoanabolic therapy: A decade of experience. *J Bone Miner Res* 27, 2419–2428
- 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
- Carreira AC, Lojudice FH, Halcsik E, Navarro RD, Sogayar MC, Granjeiro JM (2014): Bone Morphogenetic Proteins: Facts, Challenges, and Future Perspectives. *J Dent Res* 93, 335–345
- Chai Y, Maxson RE (2006): Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat* 235, 2353–2375
- Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, Valentin-Opran A, Edouard CM, Meunier PJ (1983): Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. *Cancer* 51, 918–924
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40, 373–383

- Choi NR, Lee JH, Park JY, Hwang DS (2020): Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health* 17, 8801
- Cicciù M, Herford AS, Juodžbalys G, Stoffella E (2012): Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein Type 2 Application for a Possible Treatment of Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Craniofac Surg* 23, 784–788
- Cohen J: Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed; L. Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ 1988
- Coleman RE (2001): Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27, 165–176
- Cummings SR, Martin JS, 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 Luca A, Lamura L, Gallo M, Daniele G, D'Alessio A, Giordano P, Maiello MR, Pergameno M, Perrone F, Normanno N (2011): Pharmacokinetic evaluation of zoledronic acid. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7, 911–918
- Dincă O, Zurac S, Stăniceanu F, Bucur MB, Bodnar DC, Vlădan C, Bucur A (2014): Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol* 55, 961–964
- Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, Gogly B (2006): Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101, e45–e50
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ (2001): Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 296, 235–242
- Durgia H, Kamalanathan S, Ramkumar G, Sarkar S, Reddy SVB, Sahoo J, Palui R, Raj H (2021): Effect of 2 mg Versus 4 mg of Intravenous Zoledronic Acid on Bone Mineral Density at the Lumbar Spine in Indian Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Double-blind Parallel-arm Randomized Controlled Trial. *J Res Pharm Pract* 10, 71–77
- Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D (2016): Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD005088
- Eguchi T, Kanai I, Basugi A, Miyata Y, Inoue M, Hamada Y (2017): The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 22, e788–e795
- Eguía A, Bagán-Debón L, Cardona F (2020): Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal* 25, e71–e83

- Ehrenfest DMD, Rasmusson L, Albrektsson T (2009): Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 27, 158–167
- Farré-Guasch E, Martí-Pagè C, Hernández-Alfaro F, Klein-Nulend J, Casals N (2010): Buccal fat pad, an oral access source of human adipose stem cells with potential for osteochondral tissue engineering: an in vitro study. *Tissue Eng Part C Methods* 16, 1083–1094
- Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E (2018): Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* 24, 238–242
- Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, Alsharif U, Alvis-Guzman N, Amini E, Anderson BO, et al. (2018): Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 4, 1553–1568
- Fitzpatrick LA (2002): Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 77, 453–468
- 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
- Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S (2015): Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44, 568–585
- Fornetti J, Welm AL, Stewart SA (2018): Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res* 33, 2099–2113
- Gabbert TI, Hoffmeister B, Felsenberg D (2015): Risk factors influencing the duration of treatment with bisphosphonates until occurrence of an osteonecrosis of the jaw in 963 cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 141, 749–758
- Geusens P (2009): Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis – focus on denosumab. *Clin Interv Aging* 4, 241–250
- Giudice A, Bennardo F, Barone S, Antonelli A, Figliuzzi MM, Fortunato L (2018): Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *J Oral Maxillofac Surg* 76, 982–995
- 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
- Goker F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M (2021): Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25, 2662–2673
- Goldvaser H, Amir E (2019): Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol* 20, 26

- Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R (2013): The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arzteblatt Int* 110, 52–57
- 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
- Hanasono MM, Militsakh ON, Richmon JD, Rosenthal EL, Wax MK (2013): Mandibulectomy and Free Flap Reconstruction for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 139, 1135–1142
- Harris ST, Blumentals WA, Miller PD (2008): Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 24, 237–245
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, et al. (1999): Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282, 1344–1352
- Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, Nimphius S (2020): Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 20, 347–371
- Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2007): Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18, 77–84
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA (2013): Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8, 136
- Hill SL, Holtzman GI, Buse R (1999): The effects of peripheral vascular disease with osteomyelitis in the diabetic foot. *Am J Surg* 177, 282–286
- Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D (2005): Effect of Alendronate on the Age-Specific Incidence of Symptomatic Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 20, 971–976
- Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S (2017): Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Cranio-Maxillofac Surg* 45, 570–578
- 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

- Ikesue H, Doi K, Morimoto M, Hirabatake M, Muroi N, Yamamoto S, Takenobu T, Hashida T (2022): Risk evaluation of denosumab and zoledronic acid for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases: a propensity score–matched analysis. *Support Care Cancer* 30, 2341–2348
- Jacobsen C, Metzler P, Obwegeser JA, Zemann W, Graetz KW (2012): Osteopathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years? *Swiss Med Wkly* 142, w13605
- Jose A, Rawat A, Nagori SA, Arya S, Shukla D (2022): Outcomes of sequestrectomy and buccal fat pad reconstruction in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Maxillofac Surg* 26, 147–153
- Kaibuchi N, Hoshi K, Yamazaki A, Miyamoto-Sangu N, Akagi Y, Okamoto T (2021): The progress of medication-related osteonecrosis of the jaw with conservative initial treatment: A 12-year retrospective study of 129 patients. *Bone Rep* 14, 101072
- Kaoutzanis C, Yu JW, Lee Z-H, Davary A, Fleisher KE, Levine JP (2020): Mandibular Reconstruction with Free Fibula Flap for Medication-related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 8, e3186
- Kauffmann P, Hahn W, Sievers N, Troeltzsch M, Hohloch K, Brockmeyer P, Cordesmeyer R, Schliephake H, Gruber RM (2017): Osteoblast-like cells with different embryologic origins behave differently in increasing zoledronic acid concentrations: a pilot study in pigs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 123, 20–28
- Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T (2021): Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent* 7, 47
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, et al. (2015): Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus: Osteonecrosis of the jaw: report from the international ONJ task force. *J Bone Miner Res* 30, 3–23
- Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, et al. (2017): Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 20, 8–24
- Kim YH, Lee HK, Song SI, Lee JK (2014): Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 40, 206–210
- King R, Tanna N, Patel V (2019): Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 127, 289–299
- Klein S, Jessel S, Linder R, Verheyen F, Häussler B (2014): Frakturen und Versorgungskosten bei Osteoporose: Analyse von Krankenkassen-Routinedaten im Rahmen der Bone Evaluation Study (BEST). *J MINER STOFFWECHS* 121–125
- Koch-Institut R Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 274

- Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T (2019): Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci* 61, 99–104
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, et al. (1998): Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93, 165–176
- Lecoeur L, Ouhayoun JP (1997): In vitro induction of osteogenic differentiation from non-osteogenic mesenchymal cells. *Biomaterials* 18, 989–993
- Lee J-T, Choi S-Y, Kim H-L, Kim J-Y, Lee H-J, Kwon T-G (2015): Comparison of gene expression between mandibular and iliac bone-derived cells. *Clin Oral Investig* 19, 1223–1233
- Lee S-H, Choi S-Y, Bae M-S, Kwon T-G (2021): Characteristics of patients with osteonecrosis of the jaw with oral versus intravenous bisphosphonate treatment. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 43, 24
- Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo S-B (2013): Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Staging and treatment outcomes. *Oral Oncol* 49, 977–983
- Leuprolide Study Group (1984): Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 311, 1281–1286
- Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, et al. (1995): Effect of Oral Alendronate on Bone Mineral Density and the Incidence of Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 333, 1437–1444
- Lin JH (1996): Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18, 75–85
- Lin JH, Chen IW, deLuna FA, Hichens M (1993): Role of calcium in plasma protein binding and renal handling of alendronate in hypo- and hypercalcemic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 267, 670–675
- Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, Richardson GE, Siena S, Maroto P, Clemens M, et al. (2012): Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 48, 3082–3092
- 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
- Lobekk OK, Dijkstra W, Pedersen TØ (2021): Surgical vs conservative treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A complex systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 132, 671–679
- Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, Ionna F (2014): Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Personal Experience and Review of the Literature. *Int J Dent* 2014, e298945

- Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A (2016): Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Cranio-Maxillofac Surg* 44, 1067–1072
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martínez-Canovas A, Molina-Miñano F, Gómez-García F, Vicente-Ortega V (2011): Perioperative Antibiotic Regimen in Rats Treated With Pamidronate Plus Dexamethasone and Subjected to Dental Extraction: A Study of the Changes in the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 69, 2488–2493
- Mander K, Finnie J (2018): Tumour angiogenesis, anti-angiogenic therapy and chemotherapeutic resistance. *Aust Vet J* 96, 371–378
- Martins AS, Correia JA, Salvado F, Caldas C, Santos N, Capelo A, Palmela P (2017): Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws – A retrospective cohort study. *J Cranio-Maxillofac Surg* 45, 1736–1742
- Marx RE (2003): Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61, 1115–1117
- Marx RE (2004): Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62, 489–496
- Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, Jemal A, Kramer JL, Siegel RL (2019): Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69, 363–385
- Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM (2002): Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 3656–3661
- Miyazaki T, Tokimura F, Tanaka S (2014): A review of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 463
- Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M (2013): Diabetes Microvascular Disease and the Risk for bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: A Single Center Study. *J Clin Endocrinol Metab* 98, E1807–E1812
- Nakai Y, Kanaki T, Yamamoto A, Tanaka R, Yamamoto Y, Nagahara A, Nakayama M, Kakimoto K, Ishibashi M, Nishimura K (2021): Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastasis treated with bone-modifying agents. *J Bone Miner Metab* 39, 295–301
- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, et al. (2011): Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 17, 1231–1234
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RGG, Ebetino FH (2006): Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 38, 617–627



- Neha R, Beulah E, Anusha B, Vasista S, Stephy C, Subeesh V (2020): Aromatase inhibitors associated osteonecrosis of jaw: signal refining to identify pseudo safety signals. *Int J Clin Pharm* 42, 721–727
- Nørholt SE, Hartlev J (2016): Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 45, 1256–1260
- Oteri G, Campisi G, Panzarella V, Morreale I, Nucera R, Di Fede O, Picone A, Marcianò A (2018): Could the Combined Administration of Bone Antiresorptive Drug, Taxanes, and Corticosteroids Worsen Medication Related Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients? *BioMed Res Int* 2018, 1–6
- Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M (2010): Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 68, 2837–2845
- Otto S, Schnödt EM, Haidari S, Brunner TF, Aljohani S, Mosleh M, Ristow O, Troeltzsch M, Pautke C, Ehrenfeld M, Fliefel R (2021): Autofluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective single-center study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 131, 519–526
- 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
- Park J-H, Kim J-W, Kim S-J (2017): Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J Oral Maxillofac Surg* 75, 1176–1184
- Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff K-D, 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
- Peer A, Khamaisi M (2015): Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res* 94, 252–260
- Perez EA, Weilbaecher K (2006): Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncol Williston Park N* 20, 1029–1039; discussion 1039-1040, 1042, 1048
- Petrovic M, Jelovac DB, Antic S, Antunovic M, Lukic N, Sabani M, Mudrak J, Jezdic Z, Pucar A, Stefanovic A, et al. (2019): Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Two Center Retrospective Cohort Studies. *BioMed Res Int* 2019, 8345309
- Pfeilschifter J, Steinebach I, Trampisch HJ, Rudolf H (2020): Bisphosphonate drug holidays: Risk of fractures and mortality in a prospective cohort study. *Bone* 138, 115431

- Pimolbutr K, Porter S, Fedele S (2018): Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *BioMed Res Int* 2018, 1–14
- Rahimi-Nedjat R, Sagheb K, Pabst A, Olk L, Walter C (2016): Diabetes Mellitus and Its Association to the Occurrence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dent J* 4, 17
- Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A (2018): Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig* 22, 597–615
- Rasmusson L, Abtahi J (2014): Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment. *Int J Dent* 2014, 1–9
- Ristow O, Rückschloß T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C (2018): Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw – A single center cohort study. *J Cranio-Maxillofac Surg* 46, 815–824
- Roden M (2016): Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr* 128, 37–40
- 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
- Rohani B (2019): Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 10, 485–489
- Roodman GD (2004): Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med* 350, 1655–1664
- Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B (2015): Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19, 3309–3317
- Rotaru H, Kim M-K, Kim S-G, Park Y-W (2015): Pedicled Buccal Fat Pad Flap as a Reliable Surgical Strategy for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 73, 437–442
- Rotman M, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM (2019): Clinical and translational pharmacological aspects of the management of fibrous dysplasia of bone. *Br J Clin Pharmacol* 85, 1169–1179
- Ruggiero SL, Kohn N (2015): Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 73, S94–S100
- 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
- Russmueller G, Seemann R, Weiss K, Stadler V, Speiss M, Perisanidis C, Fuereder T, Willinger B, Sulzbacher I, Steininger C (2016): The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp . infection. *Sci Rep* 6, 31604

S3-Leitlinie Supportive Therapie (2020) 558

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

Sacco R, Sacco N, Hamid U, Ali SH, Singh M, Blythe JStJ (2018): Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique in Patients with Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review. *BioMed Res Int* 2018, 1–12

Sánchez-Gallego Albertos C, Del Castillo Pardo de Vera JI, Viejo Llorente A, Cebrián Carretero JI (2021): Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): Factors related to recurrence after treatment with surgery and platelet rich plasma (PRP) placement. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal* e684-690

Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G (2002): Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 8, 1080–1084

Scheidt-Nave C, Ziegler R, Raspe H (1998): [Epidemiology of osteoporosis]. *Med Klin Munich Ger* 1983 93 Suppl 2, 7–11

Schiegnitz, Eik E, El- Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Voss P, Grötz KA (2017): S3- Leitlinie, Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). 67

Schwarz P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Vestergaard P (2011): The Evidence for Efficacy of Osteoporosis Treatment in Men with Primary Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Antiresorptive and Anabolic Treatment in Men. *J Osteoporos* 2011, 1–9

Scriba GKE (2000): Bisphosphonate im Überblick. *Pharm Unserer Zeit* 1, 50–56

Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G (2013): Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 29, 1005–1014

Shim H, Rose J, Halle S, Shekane P (2019): Complex regional pain syndrome: a narrative review for the practising clinician. *BJA Br J Anaesth* 123, e424–e433

Shintani T, Hayashido Y, Mukasa H, Akagi E, Hoshino M, Ishida Y, Hamana T, Okamoto K, Kanda T, Koizumi K, et al. (2015): Comparison of the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw caused by oral and intravenous bisphosphonates. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44, 840–844

Silva LF, Curra C, Munerato MS, Deantoni CC, Matsumoto MA, Cardoso CL, Curi MM (2016): Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral Maxillofac Surg* 20, 9–17

Silvestris F, Lombardi L, De Matteo M, Bruno A, Dammacco F (2007): Myeloma bone disease: Pathogenetic mechanisms and clinical assessment. *Leuk Res* 31, 129–138

Sim I-W, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Papatziarnos Hjelle C, Siddique M, Cook GJR, Seymour JF, Ebeling PR (2020): Teriparatide Promotes Bone Healing in

- Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 38, 2971–2980
- Sousa S, Clézardin P (2018): Bone-Targeted Therapies in Cancer-Induced Bone Disease. *Calcif Tissue Int* 102, 227–250
- Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, 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
- Szentpeteri S, Schmidt L, Restar L, Csaki G, Szabo G, Vaszilko M (2020): The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 78, 738–748
- Tateiwa, Yoshikawa, Kaito (2019): Cartilage and Bone Destruction in Arthritis: Pathogenesis and Treatment Strategy: A Literature Review. *Cells* 8, 818
- Taylor T, Bryant C, Popat S (2013): A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital. *Br Dent J* 214, E18–E18
- Toriumi S, Kobayashi A, Uesawa Y (2020): Comprehensive Study of the Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Pharmaceuticals* 13, 467
- Tsourdí E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC (2017): Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 105, 11–17
- Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, Mizuno A, Itoh K, Ueno Y, Shinki T, Gillespie MT, Martin TJ, Higashio K, Suda T (2000): Osteoprotegerin Produced by Osteoblasts Is an Important Regulator in Osteoclast Development and Function. 141, 7
- Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, Yamamoto T, Ikebe T, Kitagawa Y, Fukuta J (2011): Nationwide Survey for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg* 69, e364–e371
- 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 den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E (2009): Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol* 20, 331–336
- Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S (2012): Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med* 41, 214–221

- Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca J-P, Nammour S (2009): Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 25, 101
- Wei L-Y, Kok S-H, Lee Y-C, Chiu W-Y, Wang J-J, Cheng S-J, Chang H-H, Lee J-J (2021): Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients using antiresorptive agent zoledronic acid. *J Formos Med Assoc* 120, 1572–1580
- Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI (2008): Zoledronate, Smoking, and Obesity Are Strong Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaw: A Case-Control Study. *J Oral Maxillofac Surg* 66, 625–631
- Wick A, Bankosegger P, Otto S, Hohlweg-Majert B, Steiner T, Probst F, Ristow O, Pautke C (2021): Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab. *Clin Oral Investig*
- Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A (2011): The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 111, 153–163
- Wilkinson GS, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS (2007): Intravenous Bisphosphonate Therapy and Inflammatory Conditions or Surgery of the Jaw: A Population-Based Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 99, 1016–1024
- Woo S-B, Hellstein J, Kalmar J (2006): Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med* 144, 753–61
- Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, Seemann R, Lauer G, Ewers R, Drach J, Klug C (2012): Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 34, 194–200
- Xu F, Teitelbaum SL (2013): Osteoclasts: New Insights. *Bone Res* 1, 11–26
- Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Poznak CHV, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, et al. (2019): Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*
- Yin JJ, Pollock CB, Kelly K (2005): Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Res* 15, 57–62
- Zhou Y, Yu Y, Shi Y, Li M, Yang C, Wang S (2020): Combined Administration of Bisphosphonates, Chemotherapeutic Agents, and/or Targeted Drugs Increases the Risk for Stage 3 Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A 4-Year Retrospective Study. *BioMed Res Int* 2020, 1–9