

Diplomarbeit

**Oralchirurgische Eingriffe unter antiresorptiver
Therapie
Aktueller Wissensstand**

eingereicht von

Maximilian Michael Thom

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinische Abteilung für orale Chirurgie und Kieferorthopädie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr Stephan Acham

Graz, am 24.07.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz am 24.07.2023

Maximilian Michael Thom eh.

Danksagungen

Herzlicher Dank gilt meinem Betreuer, Priv.-Dozent Dr. Stephan Acham, für seinen unkomplizierten und freundlichen Beistand beim Entstehen dieser Arbeit. Dabei möchte ich mich im Speziellen für sein stets offenes Ohr bei fachlichen Fragen und die Einbringung seiner Expertise bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, für die immerwährende und liebevolle Unterstützung.

Zu guter Letzt möchte ich all jenen danken, die meine Studienzeit unvergesslich gemacht haben: Meiner Freundin, meinen Freunden und meiner Familie. Vielen Dank!

Zusammenfassung

Einleitung

Ein physiologisches Zusammenspiel der Knochenzellen sowie lokaler Signalwege und endokriner Regulationsmechanismen ermöglichen einen adäquaten Knochenumbau. Dahingehend stellt der Knochenstoffwechsel die Grundlage für die Erklärung pathophysiologischer Prozesse dar.

Antiresorptive Medikamente werden zur Behandlung von Osteoporose, Morbus Paget, Riesenzelltumoren, tumorinduzierter Hyperkalzämie sowie zur Verhinderung pathologischer Knochenereignisse bei Metastasen eingesetzt.

Grundsätzlich unterscheidet man hierbei Bisphosphonate, Denosumab und Romosozumab. Weitere Medikamente, wie Angiogenese-Hemmer, können eine Medikamentenassoziierte Kiefernekrose (MRONJ) begünstigen.

Hauptteil

Medikamentenassoziierte Kiefernekrosen werden in vier Stadien eingeteilt. Die Ätiologie ist durch zahlreiche Risikofaktoren bedingt, multifaktoriell. Den zentralen Stellenwert hat diesbezüglich das verwendete Präparat und die zugrundeliegende Erkrankung. Zumeist handelt es sich dabei um antiresorptive Medikamente.

Im Zuge oralchirurgischer Eingriffe ist die Einteilung der PatientInnen in einzelne Risikogruppen für den klinischen Alltag sinnvoll.

Man unterscheidet allgemeine-, sowie spezielle prothetische- und chirurgische Prophylaxe-Maßnahmen. Das Ziel besteht in der Risikoreduktion der MRONJ-Entstehung.

Tritt die Komplikation MRONJ ein, gibt es konservative-, chirurgische- und adjuvante Therapieansätze. Diese sind in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung und dem medizinischen Allgemeinzustand der PatientInnen abzuwägen.

Material und Methoden

Es erfolgte eine aktuelle Literaturrecherche in mehreren Datenbanken und Bibliotheken. Letztlich wurden 106 Quellen in die Arbeit miteinbezogen.

Diskussion

Obwohl sich die Wissenschaft mit MRONJ in den letzten 20 Jahren intensiv beschäftigt hat, gibt es weiterhin Forschungsbedarf. Das kumulative MRONJ-Risiko bei Langzeit-Therapien, aber auch die MRONJ-Korrelation neuer Medikamente, wie den Angiogenese-Hemmern, bedarf weiterer Untersuchungen. Adjuvante Therapiekonzepte könnten das MRONJ-Risiko im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe reduzieren und die MRONJ-Therapie verbessern.

Abstract

Introduction

A physiological interplay of bone cells as well as local signaling pathways and endocrine regulatory mechanisms enable adequate bone remodeling. Therefore, bone metabolism is the basis for explaining pathophysiological processes.

Antiresorptive drugs are used to treat osteoporosis, Paget's disease, giant cell tumors, tumor-induced hypercalcemia, and to prevent pathological bone events in metastases.

A basic distinction is made here between bisphosphonates, denosumab and romosozumab. Other drugs, such as angiogenesis inhibitors, may also promote medication related osteonecrosis of the jaw. (MRONJ)

Main part

Medication related osteonecrosis of the jaw is divided into four stages. The etiology is multifactorial due to numerous risk factors. The central factor in this regard is the drug used and the underlying disease. In most cases, these are antiresorptive drugs.

In the course of oral surgery, it is useful to divide patients into individual risk groups for everyday clinical use.

A distinction is made between general and special prosthetic and surgical prophylactic measures. The aim is to reduce the risk of MRONJ developing.

If the complication MRONJ occurs, there are conservative, surgical and adjuvant therapy approaches. These have to be weighed up depending on the stage of the disease and the general medical condition of the patient.

Material and Methods

An up-to-date literature search was performed in several databases and libraries. Ultimately, 106 sources were included in the thesis.

Discussion

Although great research on MRONJ has been done over the past 20 years, there is still a need for further research. The cumulative MRONJ risk associated with long-term therapies, as well as the MRONJ correlation of new drugs, such as the angiogenesis inhibitors, requires further investigation. Adjuvant therapy approaches could reduce MRONJ risk in the setting of oral surgery and improve MRONJ therapy.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Der Knochenstoffwechsel	1
1.1.1 Histologie des Knochens	1
1.1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels.....	4
1.1.3 Biochemische Regulierung und Signalwege.....	4
1.2 Grunderkrankungen im Zusammenhang mit antiresorptiven Therapien.....	9
1.2.1 Osteoporose	9
1.2.2 Osteitis deformans/Morbus Paget.....	10
1.2.3 Tumorinduzierte Hyperkalzämie.....	11
1.2.4 Skelettmastasen	11
1.2.5 Plasmazellmyelom/Plasmozytom/Multiples Myelom.....	12
1.2.6 Riesenzelltumor	12
1.3 Medikamente mit einer Korrelation zur MRONJ.....	14
1.3.1 Bisphosphonate.....	14
1.3.2 Denosumab	21
1.3.3 Romosozumab	23
1.3.4 Medikamente ohne antiresorptive Wirkung, die im Zusammenhang mit MRONJ stehen	25
2 Material und Methoden	26
3 MRONJ als entscheidende medikamentöse Nebenwirkung in der Zahnmedizin	28
3.1 Historie	28
3.2 Ätiologie und Pathophysiologie	28
3.3 Definition und Stadieneinteilung.....	29
3.3.1 Definition der MRONJ	30
3.3.2 Stadium 0 – „at risk“	31
3.3.3 Stadium 1	32
3.3.4 Stadium 2.....	33
3.3.5 Stadium 3	34
3.4 Risikofaktoren	35
3.4.1 Risikofaktor Medikamente	35
3.4.2 Lokale Risikofaktoren	36
3.4.3 Systemische Risikofaktoren	37
3.4.4 Anatomische Risikofaktoren	37
3.5 Praxisorientierte Bewertung des Risikoprofils	37
3.5.1 Niedriges Risikoprofil	37
3.5.2 Mittleres Risikoprofil	37
3.5.3 Hohes Risikoprofil.....	38
3.6 Diagnostik.....	43
3.7 MRONJ bei Kindern und Jugendlichen	43
4 Zahnmedizinische Eingriffe unter antiresorptiver Therapie.....	45
4.1 Allgemeine MRONJ-Prophylaxe	45

4.2	Spezielle MRONJ-Prophylaxe unter antiresorptiver Therapie im Rahmen prothetisch-restaurativer und nicht chirurgischer parodontologischer Eingriffe.....	48
4.3	Spezielle MRONJ-Prophylaxe im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe	49
4.3.1	Dentale Implantate und Knochen-Augmentationen	50
5	Komplikation MRONJ – oralchirurgisches Management	52
5.1	Konservative Therapie.....	52
5.1.1	Stadium 0 – „at risk“	52
5.1.2	Stadium 1	52
5.1.3	Stadium 2 und 3	53
5.2	Chirurgische Therapie	54
5.2.1	Stadium 1	54
5.2.2	Stadium 2	55
5.2.3	Stadium 3	55
5.3	Adjuvante Therapiekonzepte	58
5.3.1	Ozontherapie.....	58
5.3.2	Hyperbare Sauerstofftherapie	58
5.3.3	Lasertherapie	58
5.3.4	Fluoreszenz orientierter Nekrose Abtrag.....	59
5.3.5	Teriparatid	59
5.3.6	PRF	59
5.3.7	Bovines Lactoferrin	60
5.3.8	Vitamin E und Pentoxifyllin.....	60
5.3.9	Postoperative Nahrungsadaptation	60
6	Diskussion	61
7	Literaturverzeichnis	65

Abkürzungsverzeichnis

BRONJ	bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw
MRONJ	medication related osteonecrosis of the jaw
RANK	rezeptor activator of NF-kB
RANKL	rezeptor activator of NF-kB ligand
UV-Licht	ultraviolettes Licht
TNF-Alpha	tumor necrosis factor alpha
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
CT	Computertomographie
DVT	Digitale Volumetomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emission-Tomographie
SPECT/CT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
DGI	Deutsche Gesellschaft für Implantologie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Literaturrecherche	27
Abbildung 2: Klinisches Bild MRONJ Stadium 1. 3. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]	32
Abbildung 3: Radiologisches Bild MRONJ Stadium 1. 3. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]	32
Abbildung 4: Klinisches Bild MRONJ Stadium 2. 4. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]	33
Abbildung 5: Radiologisches Bild MRONJ Stadium 2. 3. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]	33
Abbildung 6: Klinisches Bild MRONJ Stadium 3. 2. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]	34
Abbildung 7: Radiologisches Bild MRONJ Stadium 3. 2. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]	34
Abbildung 8: MRONJ-Risikostratifizierung [77].....	38
Abbildung 9: AGSMO-Laufzettel [76]	40
Abbildung 10: Laufzettel Risiko-Evaluation der DGI [77].....	42
Abbildung 11: Therapie Evaluation [54].....	56
Abbildung 12: Konservatives Therapiekonzept [54].....	56
Abbildung 13: Chirurgisches Therapiekonzept: Mandibula [54].....	57
Abbildung 14: Chirurgisches Therapiekonzept: Maxilla [54].....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Wirkpotenz der Bisphosphonate [38].....	15
Tabelle 2: Risikoevaluierung Zahnklinik Graz [83].....	46
Tabelle 3: Behandlungsschema lt. Risiko Zahnklinik Graz [83]	47
Tabelle 4: AAOMS Prophylaxe Management [54].....	48

1 Einleitung

1.1 Der Knochenstoffwechsel

Im folgenden Kapitel werden histologische und biochemische Aspekte des Knochenstoffwechsels erläutert, um spätere pathologische und pharmakologische Prozesse besser verstehen zu können.

1.1.1 Histologie des Knochens

Histologisch betrachtet unterscheidet man beim Menschen zwischen vier Gewebearten: Epithelgewebe, Binde- und Stützgewebe, Muskelgewebe sowie Nervengewebe.

Demnach ist sowohl Knochen- als auch Knorpelgewebe dem Stützgewebe zugehörig. Dieses ist gekennzeichnet durch eine reduzierte Zellzahl und einen großen Extrazellulärraum, der maßgeblich für die biomechanischen Eigenschaften verantwortlich ist.

Makroskopisch betrachtet unterscheidet man zwischen Spongiosa und Kompakta. Dabei stellt die Spongiosa ein gitterartiges, aus sogenannten Trabekeln bestehendes Konstrukt dar, welches mit Knochenmark ausgefüllt ist. Die Kompakta präsentiert sich dagegen als homogene, verdichtete Ummantelung der Spongiosa.

Mikroskopisch werden einzelne Knochenzellen von der extrazellulären Matrix (EZM) differenziert. Letztere besteht vorwiegend aus Kollagenfibrillen und Hydroxylapatit-Kristallen mit der chemischen Strukturformel $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}(\text{OH})_2$. Hydroxylapatit besteht folglich aus Hydroxid-Ionen, Kalzium und Phosphat.

Hinsichtlich der dreidimensionalen, räumlichen Anordnung wird Geflecht- von Lamellenknochen unterschieden. Geflechtknochen weist bündelartig miteinander verflochtene Kollagenfibrillen auf und ist durch eine rasche Neubildung charakterisiert. Er ist in Phasen der Knochenentwicklung sowie bei einer Frakturheilung vorzufinden. [1]

Der stetige Umbau des Knochengewebes in biomechanisch belastbarere längsausgerichtete Kollagenfibrillen führt schließlich, sowohl in Kompakta als auch in Spongiosa, zur Entstehung des Lamellenknochens. Dabei lagern sich die Hydroxylapatit Kristalle längsangeordnet an die Kollagenfibrillen an. Die Biegefestigkeit der Kollagenfibrillen in Kombination mit der Druckfestigkeit der Hydroxylapatit Kristalle lässt einen biomechanisch vorteilhaften Verbundwerkstoff entstehen, metaphorisch vergleichbar dem Stahlbeton und seinen aufgeschlüsselten Bestandteilen Stahl und Beton.

Die problematischen Folgezustände eines irregulären Knochenbaues werden zum Beispiel bei der Pathophysiologie der Osteogenesis imperfecta ersichtlich. Hier führt ein genetischer Fehler in der Kollagensynthese zu einer mangelnden Biegefestigkeit und weiter zu gehäuften Knochenbrüchen. [2]

Bezugnehmend auf den zellulären Bestandteil des Knochengewebes lassen sich Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten und nach aktuellem Wissensstand auch Chondrozyten voneinander unterscheiden.

Eine Sonderstellung nehmen sogenannte *bone lining cells* ein, bei denen es sich um gereifte Osteoblasten handelt, welche inaktive Knochenoberflächen bedecken. Jene Zellen sind in Aufgabe und Funktion noch nicht klärend erforscht. Chondrozyten fungieren neben noch nicht endgültig bestätigten Aufgaben im Knochenstoffwechsel zumindest als Gerüstbildner der späteren Knochenbildung. [3]

1.1.1.1 Osteozyten:

Osteozyten befinden sich eingebettet in der extrazellulären Matrix mit einem prominenten Zellkern und dendritischen Fortsätzen, die über *Gap Junctions* eine Kommunikation mit benachbarten Osteozyten aber auch Osteoblasten ermöglichen.

Weiter stehen Osteozyten mit *bone lining cells* und den Zellen des Knochenmarks in Kontakt und interagieren über ein komplexes interzelluläres Netzwerk.

Funktionell haben Osteozyten folgende grundlegende Aufgaben:

Als Mechanorezeptoren reagieren Osteozyten auf mechanisch-physikalische Reizung und koordinieren die Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten. Osteozyten scheiden Sclerostin (SOST) und Dickkopf-Protein-1 (DKK-1) aus, welche die Knochenneubildung hemmen. Vermehrte körperliche Aktivität eines Menschen und damit mechanisch-physikalische Reizung der Osteozyten führen zu einer Hemmung jener Produkte und damit zum Knochenaufbau. [3]

Außerdem stellen Osteozyten die Hauptquelle des *rezeptor activator of NF- κ B Ligand* (RANK-Ligand) bereit und sind für die Bildung des Proteins Osteoprotegerin (OPG) verantwortlich. [2]

1.1.1.2 Osteoblasten

Ausgehend von mesenchymalen Stammzellen differenzieren sich Osteoprogenitor-Zellen, die zeitlebens Osteoblasten bilden. An räumlich freien Knochenoberflächen gelegen, fungieren gereifte Osteoblasten nach erfolgter Aktivierung als Knochenbildner. Im Zuge dessen werden diese entweder in den Knochen eingebaut und differenzieren zu Osteozyten, oder sie verbleiben an der freien Oberfläche des Knochens.

Der aktive Osteoblast synthetisiert zunächst eine kollagenreiche, organische und nicht mineralisierte Matrix, die Osteoid genannt wird. Im zweiten Schritt kommt es zur Mineralisation der extrazellulären Matrix. Dabei werden extrazelluläre Vesikel vom Osteoblasten abgeschnürt und gelangen in die nicht mineralisierte, organische Matrix. An der Außenseite eines jeden Vesikels befinden sich Phosphatasen, welche das benötigte Phosphat für die Kristallbildung bereitstellen. Außerdem werden weitere Ionen, unter anderem Kalzium, im Inneren des Vesikels angereichert. Bei einer bestimmten Ionenkonzentration von Phosphat und Kalzium kristallisieren nun die Hydroxylapatit Kristalle, bis die Vesikel platzen und die freien Kristalle sich den Kollagenfibrillen anlagern. Werden Osteoblasten in die noch nicht mineralisierte Matrix eingebaut, differenzieren sie zu Osteozyten. Erst nach Ausbildung dendritischer Fortsätze dieser jungen Osteozyten, mineralisiert die extrazelluläre Matrix und eine neue Knochenlamelle entsteht.

Verbleiben die Osteoblasten an der freien Knochenoberfläche, gehen sie durch Apoptose zugrunde oder abermals in einen ruhenden inaktiven Zustand über. [2] [3]

1.1.1.3 Osteoklasten

Die dritte Zellgruppe im Knochenstoffwechsel bilden die Osteoklasten. Diese lagern sich an der Knochenoberfläche an, um via Sekretion von Salzsäure die anorganischen Anteile zu lösen sowie über proteolytische Enzyme organische Anteile zu verdauen.

Für die Aktivierung des Osteoklasten muss der sogenannte RANK-Rezeptor vom Osteoklasten mit dem RANK-Liganden des Osteozyten in Verbindung treten. Dies funktioniert trotz des räumlich vollständig mit extrazellulärer Matrix umbauten Osteozyten, weil dessen dendritische Fortsätze bis zur räumlich freien Knochenoberfläche hinreichen. Genau hier exprimiert der Osteozyt die RANK-Liganden. [3]

1.1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels

1.1.2.1 Modelling

Das Modelling stellt die Arbeit von Osteoklasten und Osteoblasten an unterschiedlichen Stellen des Knochens dar. Es findet keine lokale Koordinierung statt und eine Formänderung des Knochens resultiert. Demnach unterliegt vor allem der im Wachstum befindende Knochen einem Modelling, aber auch die funktionelle Anpassung auf sich ändernde Kräfteinflüsse unterliegt diesem Prozess.[2]

1.1.2.2 Remodelling

Im Gegensatz zum Modelling soll sich der Materialaustausch beim Remodelling die Waage halten. Knochengewebe wird dabei über einen Zeitraum mehrerer Monate koordiniert ab- und anschließend wieder aufgebaut um Materialermüdung sowie Mikroschäden zu kompensieren, aber auch eine rasche Verfügbarkeit von Kalzium bereitzustellen.

Pro Jahr unterliegt etwa 10 Prozent des Skeletts einem Remodelling, wobei die Spongiosa als schnell verfügbarer Kalziumspeicher davon öfter betroffen ist als die Kompakta.[2]

Im Hinblick auf antiresorptive Medikamente binden Bisphosphonate an freie Hydroxylapatit Kristalle. Jene sind an Orten reger Remodelling Aktivität zu finden, weshalb die Bisphosphonat Konzentration dort höher ist. [4]

1.1.3 Biochemische Regulierung und Signalwege

Für die Koordinierung des Remodellings sind lokale endokrine, systemische endokrine sowie parakrine Signalwege nötig.

1.1.3.1 Lokale endokrine Signalwege

1.1.3.1.1 RANKL/RANK/OPG Signalweg

RANK-Liganden der Osteozyten binden an den RANK-Rezeptor der Osteoklasten-Vorläuferzellen und stimulieren so die Differenzierung zu aktivierten Osteoklasten.

RANK-Liganden können von Osteoblasten, Osteozyten und Chondrozyten produziert werden, aber nur Osteozyten registrieren Kräfteänderungen und Mikroschäden im Knochen und initiieren über vermehrte Ausschüttung von RANK-Liganden das Remodelling. Neben RANK-Rezeptoren kann auch Osteoprotegerin, dass von Osteoblasten und Osteozyten

ausgeschüttet wird, RANK-Liganden binden. Somit kann Osteoprotegerin die Bindung von RANK-Liganden an RANK-Rezeptoren und dadurch die Knochenresorption durch Osteoklasten verhindern. [5] [6]

Folglich ist der Schlüsselfaktor in der Regulation der Knochenresorption das Verhältnis zwischen RANK-Liganden und Osteoprotegerin. [7]

Diverse Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen vermehrter körperlicher Aktivität und einer Steigerung der Osteoprotegerin Ausschüttung. Allerdings bedarf es diesbezüglich noch weiterer Untersuchungen. [8]

1.1.3.1.2 Wnt-Signalweg

Der Wnt-Signalweg besteht aus mehreren Wnt-Proteinen, welche allesamt maßgeblich an der Genese und Differenzierung der Osteoblasten und damit dem Knochenaufbau beteiligt sind. Hierbei wird die Osteoprotegerin-Ausschüttung gefördert und damit die Knochenresorption reduziert. Antagonisiert wird dieser Signalweg durch Sclerostin und Proteine der Dickkopf Familie seitens der Osteozyten. Eine Verminderung der Sclerostin-Konzentration resultiert in einer Reduktion des Knochenabbaus.

Gendefekte können den physiologischen Wnt-Signalweg unterbrechen und so beispielsweise zu juvenilen Osteoporose-Formen führen. [9]

1.1.3.2 Systemische endokrine Regulationsmechanismen

Biochemisch stellt der Knochen 99% des verfügbaren Kalziums im menschlichen Körper bereit und ist damit essenziell für die Kalzium-Homöostase im Blut. Der Kalziumstoffwechsel steht in engster Beziehung zum Phosphatstoffwechsel und wird durch drei Hormone, die keiner cerebralen Steuerung unterliegen, nämlich dem Parathormon, Calcitriol und Calcitonin, reguliert. Neben seiner Aufgabe beim Aufbau des Knochens ist Kalzium an der Muskelkontraktion, der Blutgerinnung, als auch der Exozytose beteiligt. Hyperkalzämie führt zu unspezifischen Symptomen wie Erbrechen und Übelkeit, aber auch zu Steinbildungen in der Niere, während eine Hypokalzämie zu einer gesteigerten Erregung des Zentralnervensystems führt, was zu kardialen Nebenwirkungen führen kann.

Freies Phosphat bindet im Blut primär Kalzium. Die Kalziumkonzentration im Blut ist zu 45 Prozent in einem ungebundenen und biologisch aktiven Zustand, der reguliert werden kann. Eine Zunahme des Plasma-Phosphatgehaltes führt folglich zu einer Abnahme des freien Kalzium-Gehaltes im Blut. Aus täglich 800 mg aufgenommenem Kalzium resorbiert der

Darm lediglich 300 mg. Die Niere kann bei Bedarf einen Teil des Kalziums hormonell gesteuert ausscheiden. [10]

1.1.3.2.1 Das Parathormon

Hergestellt in der Nebenschilddrüse verhindert es ein kurzfristiges Absinken des Kalziumspiegels im Blut. Dabei aktiviert das Parathormon über einen Signalweg die Osteoklasten, welche durch Knochenabbau Kalzium und Phosphat freisetzen. Durch eine zusätzliche Aktivierung der Nierenepithelzellen wird außerdem vermehrt Phosphat ausgeschieden und die freie Kalziumkonzentration im Blut steigt. [10]

Permanent erhöhte Parathormon-Konzentrationen, welche beispielsweise bei Adenomen oder Hyperplasien der Nebenschilddrüse auftreten, fördern den Knochenabbau durch Osteoklasten über die Steigerung von RANKL und die Hemmung von Osteoprotegerin.

Intermittierend erhöhte Parathormon-Werte modulieren den Wnt-Signalweg, Sclerostin und Dickkopf-Protein-1 werden gehemmt und somit die Osteoblasten-Genese gefördert, was in einem gesteigerten Knochenaufbau resultiert. [3] [11]

1.1.3.2.2 Calcitriol/Vitamin D3

Entscheidend ist, dass das Parathormon zwar zu einer Erhöhung der Kalziumkonzentration im Blut führt, aber bedingt durch die verstärkte renale Aktivität insgesamt eine Verringerung von Phosphat und Kalzium im Körper stattfindet.

Um diesem Prozess entgegenzuwirken, wird das Hormon Calcitriol in der Niere aktiviert, das verzögert wirkend eine verstärkte Resorption im Darm initiiert. Calcitriol, im Volksmund als Vitamin D bekannt, durchläuft eine aufwendige Biosynthese vom Cholesterin hin zum fertigen Hormon. Hier sind neben der Niere auch Haut und Leber beteiligt. Entscheidend für eine adäquate Biosynthese ist unter anderem auch eine ausreichende Exposition mit UV-Licht, welche in den Wintermonaten nicht immer gewährleistet werden kann. Insgesamt sind verheerende Mangelerscheinungen, wie bei der Osteomalazie, im europäischen Raum dennoch äußerst selten anzutreffen. [10]

Im Hinblick auf die antiresorptive Medikation ist eine Calcitriol-Substitution nur bei tatsächlichem Mangel sinnvoll. [12]

1.1.3.2.3 Calcitonin

In den C-Zellen der Schilddrüse hergestellt, fungiert Calcitonin als Antagonist zum Parathormon. Die Bedeutung dieses Hormons scheint im Kontext des Knochenstoffwechsels vernachlässigbar zu sein, da es beispielsweise bei Tumoren mit stetig erhöhtem Kalziumspiegel zu keinen relevanten Schwankungen der Blutkonzentration von Calcitonin kommt. [10]

1.1.3.2.4 Growth hormone und Insulin-like growth factor 1

Das growth hormone, auch Somatotropin genannt, fördert die lokale Exprimierung von Insulin-like growth factor 1 am Knochen. Vor allem das von den Chondrozyten ausgehende Längenwachstum wird dabei stimuliert und die Knochendichte zeitlebens reguliert. Daneben sind auch andere Faktoren wie parathormone-related peptide oder fibroblast growth factor an diesem Regulationsmechanismus beteiligt. [13]

1.1.3.2.5 Schilddrüsenhormone

Verschiedene Wachstumsprozesse sowie der Energieverbrauch eines Menschen werden durch die zwei Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) reguliert. [10] Die verminderte Ausschüttung jener zwei Schilddrüsenhormone bewirkt eine Verlängerung des Remodelling-Zyklus und einer Zunahme der Knochenmasse.

Andererseits führt eine vermehrte Ausschüttung zu einem Verlust an Knochenmasse pro Remodelling-Zyklus im Ausmaß von zehn Prozent. [3]

1.1.3.2.6 Glukokortikoide

Physiologisch sorgen Glukokortikoide beim Erwachsenen bei körperlicher Aktivität oder in Stresssituationen für die Bereitstellung von Energie. Erhöhte Glukokortikoid-Konzentrationen, welche durch entsprechende Medikamente hervorgerufen werden können, haben eine immunsuppressive Wirkung. Diese wird beispielsweise bei Organtransplantationen und Autoimmunerkrankungen genutzt. [13]

Hinsichtlich des Knochenstoffwechsels wird hierdurch allerdings die Reifung, Lebensspanne und Funktion der Osteoblasten gehemmt. Außerdem werden apoptotische Wirkungen auf die Osteozyten diskutiert, was allesamt zu einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose führt. Tierstudien mit Mäusen konnten im Rahmen einer Langzeit-

Glukokortikoid-Therapie eine Hemmung der Angiogenese feststellen, welche Osteonekrosen des Kiefers begünstigen können. [14]

1.1.3.2.7 Östrogen und Androgene

Androgene werden über die Aromatase zu Östrogenen konvertiert.

Neben ihrer Hauptfunktion als Sexualhormone wird über den Östrogen Rezeptor Alpha die Knochenresorption sowie die Apoptose von Osteozyten und Osteoblasten gehemmt. Die Konvertierung von Androgenen zu Östrogenen spielt bei Frauen eine entscheidende Rolle. Daher sind Aromatase-Hemmer ein Risikofaktor für die postmenopausale Osteoporose, aber auch für die Osteoporose beim Mann. [3]

1.1.3.3 Systemische parakrine Regulationsmechanismen

Neben weiteren Wachstumsfaktoren in der Knochenmatrix spielen auch Prostaglandine und Zytokine eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Bei postmenopausalen Frauen kommt es etwa bedingt durch den Östrogenmangel zu einer Zunahme von Interleukin 1 und 6 sowie TNF-Alpha. Dadurch kommt es zu einer Zunahme an RANKL, was den Knochenabbau und damit die postmenopausale Osteoporose begünstigt. [3]

1.2 Grunderkrankungen im Zusammenhang mit antiresorptiven Therapien

1.2.1 Osteoporose

Im Allgemeinen liegt der Osteoporose eine inadäquate Aktivität der einzelnen Knochenzellen und damit ein Remodelling Fehler zugrunde. Dies resultiert in einer systemischen Abnahme der Knochenmasse. Festigkeitsverlust des Knochens und ein erhöhtes Frakturrisiko sind die Folge. [15]

Die Prävalenz für Frauen im sechsten Lebensjahrzehnt liegt in Deutschland bei etwa 15 Prozent, bei über 70-jährigen sogar bis zu 45 Prozent. Bei Männern im sechsten Lebensjahrzehnt liegt die Prävalenz bei rund zwei Prozent, bei über 70-jährigen bis zu 17 Prozent. Man unterscheidet primäre von sekundären Osteoporose-Formen. Ist es bereits zu pathologischen Frakturen gekommen, spricht man von einer klinisch manifesten Osteoporose. [16] [17]

Unter den *primären Formen* finden sich die Typ 1 und Typ 2 Osteoporose. Die postmenopausale Osteoporose oder Typ 1 Osteoporose tritt meist nach dem fünfzigsten Lebensjahr auf. Neben noch unbekanntem Ursachen steht ein Zusammenhang mit der Abnahme des Östrogenspiegels außer Frage. Demnach sind hauptsächlich Frauen betroffen, aber auch Männer mit einer reduzierten Bioverfügbarkeit von Östrogen können eine Osteoporose entwickeln. Der vermehrte Knochenumbau findet vorwiegend an Spongiosa reichem Knochen statt. Daher gehören Kompressionsfrakturen an den Wirbelkörpern zu den Erstmanifestationen.

Osteoporose des Greisenalters, auch Typ 2 Osteoporose genannt, ist auf altersbedingte Atrophien im Allgemeinen zurückzuführen. Genauer sind dafür eine Reduktion der Osteoblastenaktivität sowie ein Kalziummangel, bedingt durch fehlende Rückresorption bei beginnender Niereninsuffizienz, verantwortlich. Die Erkrankung bleibt meist lange unerkannt, sodass die Diagnose oftmals erst nach einer Oberschenkelhals-Fraktur oder keilförmigen Frakturen der Wirbelsäule gestellt wird. [15]

Sekundäre Osteoporose-Formen haben unterschiedliche, aber klar definierbare, Ursachen. Bei der Steroidosteoporose führen endogener Hyperkortisolismus sowie eine Langzeit Glukokortikoid-Therapie zum Knochenabbau. Es kommt zu Veränderungen der Wirbelstruktur bis hin zu Wirbelkörper Kompressionsfrakturen.

Hyperthyreose führt initial zu einer Knochenzunahme, bedingt durch die gleichzeitige Aktivierung der Osteoklasten überwiegt aber langfristig die Knochenabnahme und man spricht von einer hyperthyreotischen Osteoporose.

Findet keine mechanische Reizung der Knochenmasse statt, so kommt es zur Immobilisierungsosteoporose. Viermonatige Bettlägerigkeit führt zu einer Abnahme der Knochenmasse um etwa 15 Prozent.

Andere Ursachen können Hypogonadismus, Thyroidektomie, Magenresektionen und weitere Medikamente sein. [15]

Diagnostiziert wird die Osteoporose über die sogenannte DXA- Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und dem proximalen Femur.

Außerdem muss das klinische Bild sowie die Anamnese der PatientInnen berücksichtigt werden, um mögliche Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen zu eruieren.

Um Osteoporose vorzubeugen, wird regelmäßige körperliche Betätigung empfohlen. Untergewicht und Übergewicht sollten vermieden sowie eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D3 und Kalzium angestrebt werden. Etwaige Medikamenteneinnahmen, die Osteoporose begünstigen, sollen in regelmäßigen Abständen hinsichtlich ihrer Relevanz abgeklärt werden. Menschen mit Osteoporose Risikofaktoren sollen sich regelmäßigen Kontrolluntersuchungen unterziehen.

Primär sollte die Vermeidung beziehungsweise die Behandlung etwaiger osteoporotischer Risikofaktoren angestrebt werden. Im Anschluss wird in Abhängigkeit vom Schweregrad der Osteoporose neben Nahrungsergänzungsmitteln eine medikamentöse Therapie eingeleitet, um das Frakturrisiko weiter zu senken. Dabei kommen antiresorptive Medikamente zum Einsatz. [17]

In Österreich sind folgende antiresorptive Wirkstoffe zur Behandlung der Osteoporose zugelassen: Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat, Denosumab und Romosozumab. [18] [19] [20] [21] [22] [23]

1.2.2 Osteitis deformans/Morbus Paget

Morbus Paget wird zu den entzündlichen Skeletterkrankungen gerechnet. Die Ätiologie ist nach wie vor nicht genau geklärt, allerdings steht eine Slow-Virus Infektion im Verdacht,

der Auslöser dafür zu sein. Charakteristisch ist ein gesteigerter Knochenumbau in biomechanisch minderwertigen Knochen, der radiologisch gut sichtbar ist.

Morbus Paget zählt nach der Osteoporose zur häufigsten Skeletterkrankung insgesamt. Meistens ist das Becken, die Wirbelsäule und der Schädel betroffen. Bei bis zu 90 Prozent aller PatientInnen verläuft die Erkrankung asymptomatisch und wird über einen radiologischen Zufallsbefund diagnostiziert. Symptomatische Krankheitsbilder gehen mit Skelettschmerzen, Deformierungen des Schädels und kompromittierten Röhrenknochen sowie Frakturen einher. [15]

In den meisten Fällen ist keine medikamentöse Therapie notwendig. [24] [25]

In Österreich ist Zolendronsäure als einziger antiresorptiver Wirkstoff für die Therapie von Morbus Paget zugelassen. [21]

1.2.3 Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Im Rahmen tumoröser Erkrankungen kann es zur Hyperkalzämie unterschiedlicher Genese kommen. So kann unter anderem sowohl ein Tumor der Nebenschilddrüse über eine übermäßige Produktion an Parathormon eine Hyperkalzämie auslösen als auch Nierenfunktionsstörungen oder osteolytische Metastasen. Wichtig ist eine genaue Erhebung der Anamnese und Diagnostik, um in Abhängigkeit von der Ursache das richtige Therapiekonzept anzuwenden. Schwere Formen der Hyperkalzämie werden dabei mit antiresorptiven Medikamenten behandelt. [26]

Es gibt mehrere antiresorptive Wirkstoffe, die in Österreich für eine entsprechende medikamentöse Therapie zugelassen sind: Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zoledronat und Denosumab. [20] [21] [27] [28] [29]

1.2.4 Skelettmetastasen

Skelettmetastasen treten bei diversen Tumorerkrankungen auf und führen zu knöchernen Komplikationen wie Frakturen, Kompressionen, Schmerzen oder Bewegungseinschränkungen. [30]

Am häufigsten sind skelettale Metastasen im Rahmen eines Mamma-, Prostata-, Lungen- oder Nieren Karzinoms sowie beim Plasmazellmyelom zu beobachten. Zusammen sind sie für 9 von 10 Knochenmetastasen verantwortlich. [31]

Metastasen können sich osteolytisch oder osteosklerotisch manifestieren. Tumorzellen des Prostata- und Mammakarzinoms oder Plasmazytoms regen die Aktivierung der Osteoklasten an.

Schmerzen, besonders an der Wirbelsäule, sowie pathologische Frakturen sind typische klinische Erscheinungsbilder, die in bis zu 15 Prozent den Erstbefund eines bis dahin nicht bemerkten Primärtumors darstellen. Meist ist die Wirbelsäule, das Becken, der Thorax, der Schädel, der Femur oder der Humerus betroffen. [15]

Bisphosphonate, hierbei vor allem Zolendronsäure, sowie Denosumab stellen bei der medikamentösen Therapie der Metastasen unterschiedlicher Genese einen entscheidenden Pfeiler dar, um skelettbezogene Ereignisse vorzubeugen. [32]

Die in Österreich zugelassenen antiresorptiven Wirkstoffe sind Clodronat, Ibandronat, Pamidronat, Zolendronat und Denosumab. [20] [21] [27] [28] [29]

1.2.5 Plasmazellmyelom/Plasmozytom/Multiples Myelom

Das Plasmazellmyelom stellt eine der häufigsten B-Zell-Neoplasien dar. Es ist durch Neoplasien von Plasmazellen gekennzeichnet, die ein charakteristisches monoklonales Immunglobulin ausschütten. Multifokal vorkommend, wird das Knochenmark infiltriert und markante Resorptionslakunen ausgebildet.

Die Diagnose wird durch Nachweis des monoklonalen Immunglobulins im Blutserum sowie im Urin bestimmt. Außerdem treten häufig Knochenschmerzen und pathologische Frakturen auf. Typisch sind die schrotschussähnlichen röntgenologischen Veränderungen der Schädelkalotte. [15]

Im Zuge der Erstmanifestation weisen zwei Drittel aller PatientInnen Osteolysen auf.

Biochemisch fördern Myelom-Zellen unter anderem über die übermäßige Produktion von RANK-Liganden die Osteoklastenaktivität, während Osteoprotegerin gehemmt wird. Neben chemotherapeutischen, biologischen, immunologischen und endokrinologischen Therapieansätzen reduziert die antiresorptive Therapie das Risiko von skelettalen Komplikationen und soll dementsprechend bei der Manifestation von Osteolysen supportiv angewendet werden. [33]

Nur die Wirkstoffe Pamidronat und Clodronat sind in Österreich für eine entsprechende antiresorptive Therapie zugelassen. [27] [29]

1.2.6 Riesenzelltumor

Fünf Prozent aller Knochentumore sind Riesenzelltumore. Am häufigsten tritt dieser Tumor zwischen dem 20. und dem 30. Lebensjahr auf. Histologisch durch eine Vielzahl an osteoklastären Riesenzellen gekennzeichnet, kommt es zu expansiven, osteolytischen

Läsionen. Pathologische Frakturen können resultieren und PatientInnen klagen über Schmerzen, Schwellungen sowie Bewegungseinschränkungen.

Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Entfernung und die Medikation mit antiresorptiven Medikamenten. [15]

In Österreich ist Denosumab als antiresorptiver Wirkstoff für die Therapie von Riesenzelltumoren zugelassen. [28]

1.3 Medikamente mit einer Korrelation zur MRONJ

In diesem Kapitel soll ein Augenmerk auf jene Medikamente gelegt werden, deren Komplikation eine medikamentenassoziierte Kiefernekrose sein kann.

1.3.1 Bisphosphonate

1.3.1.1 Historischer Überblick

Bereits vor mehr als 100 Jahren sind Bisphosphonate und die Pyrophosphat-Analoga in der chemischen Industrie als Korrosionsschutz sowie zur Prävention von Kesselsteinen eingesetzt worden. Der Grund dafür ist ihre Eigenschaft, Kalziumoberflächenablagerungen verhindern zu können.

Erste Ansätze für den Einsatz in der Medizin wurden ab den 1960er Jahren diskutiert, mit der Idee, die Ausfällung von Hydroxylapatit aus dem Knochen zu hemmen.

Die positiven Ergebnisse in der Prävention von Knochenbrüchen bei Osteoporose und die Kontrolle skelettaler Ereignisse im Rahmen von Tumorerkrankungen ebneten den Einsatz als Medikament in der Medizin.

Erste mögliche Kausalitäten zwischen isoliert auftretenden Nekrosen des Kieferknochens und der Bisphosphonat Medikation sind im Jahr 2001 diskutiert worden. [34]

1.3.1.2 Allgemeine Aspekte der Bisphosphonate

Die chemische Grundstruktur der Bisphosphonate ist eine Phosphor-Kohlenstoff-Phosphor Bindung (P-C-P). Im Gegensatz zu der Phosphor-Sauerstoff-Phosphor Bindung (P-O-P) des Pyrophosphats, können Bisphosphonate nicht hydrolytisch gespalten werden. Im gebundenen Zustand mit Hydroxylapatit-Kristallen haben jene eine beträchtliche terminale Halbwertszeit im Körper, geschätzt mehr als zehn Jahre, wobei die pharmakologische Aktivität im eingebauten Knochen nicht stattfindet. [35]

Dabei ist zu beachten, dass die Verteilung der Konzentration der Bisphosphonate im Körper nicht homogen ist, weil der Einbau vorzugsweise an Orten mit hohem Remodelling erfolgt. [36]

Allgemein hindern Bisphosphonate Osteoklasten bei der Anbindung am abzubauenen Knochen sowie an der Ausführung und Effektivität der Knochenresorption durch Hemmung der benötigten Protonenpumpen. Jene sind für die Phosphatase und lytische Enzyme essenziell. Weiter findet eine Hemmung in der Entwicklung der Osteoklasten Vorläuferzellen statt. [37]

Die Phosphor Bindungsstellen sind für die Bindung an den Knochen entscheidend. Zusätzliche Reste wie eine Hydroxyl-Gruppe (OH-) oder Amino-Gruppe (N-) steigern die Affinität zu Kalzium und damit zum Knochen. Diese Steigerung der Affinität ist für eine stärkere pharmakologische Potenz verantwortlich, welche in der nachfolgenden Abbildung verdeutlicht wird. [38]



Bisphosphonate		R ₁	R ₂	relative Potenz
Substanz	Handelsname			
Etidronat	Didronel®	OH	CH ₃	1
Clodronat	Ostac®, Bonefos®	Cl	Cl	10
Pamidronat	Aredia®	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronat	Fosamax®, Fosavance®	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1 000
Risedronat	Actonel®	OH	CH ₂ - 	5 000
Ibandronat	Bonviva®	OH	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-C ₅ H ₁₁	10 000
Zoledronat	Aclasta®	OH	CH ₂ - 	20 000

Tabelle 1: Relative Wirkpotenz der Bisphosphonate [38]

Historisch bedingt unterscheidet man zwischen drei Gruppen der Bisphosphonate.

Die ersten Bisphosphonate, Etidronat, Clodronat und Tiludronat, enthalten keine zusätzliche Stickstoffgruppe und weisen eine verhältnismäßig geringe pharmakologische Potenz auf. [4] Sie werden vom Osteoklasten als vermeintliche Analoga des Adenosin-Triphosphat (ATP) aufgenommen, was letzten Endes zur Apoptose der Osteoklasten führt. [37]

Die zweite Gruppe umfasst die Bisphosphonate Pamidronat, Neridronat und Alendronat, welche durch zusätzliche Nitrogenverbindungen und kurze Alkylketten charakterisiert sind. Die dritte Gruppe, mit den Vertretern Ibandronat, Zoledronat, Minodronat und Risedronat, stellt die pharmakologisch potenteste Gruppe dar und ist durch Nitrogenverbindungen sowie chemisch verzweigte- oder Ring-Strukturen gekennzeichnet. [4]

Bisphosphonate mit Nitrogenverbindungen hemmen zwei Schlüsselenzyme, Farnesylpyrophosphat (FPP) Synthase und Geranylgeranyl Pyrophosphat (GGPP) Synthase, was im Endeffekt zum Bau fehlerhafter Osteoklasten führt. Außerdem wurde unter dem Einfluss von Bisphosphonaten eine Hemmung der RANK Ligand Expressierung bei Ratten sowie eine Steigerung der Expressierung von Osteoprotegerin bei Menschen beobachtet. [37]

Oral eingenommene Bisphosphonate haben eine niedrige Bioverfügbarkeit von rund einem Prozent und werden über Magen, Duodenum und Ileum aufgenommen. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Speisen und Getränken mit reichlich Kalzium oder Magnesium werden sogar bis zu 100 Prozent über den Darm wieder ausgeschieden.

Nicht nur die sauren Eigenschaften, sondern möglicherweise auch die nitrogenen Reste, können im Rahmen der Aufnahme zu gastrointestinalen Schäden führen. [39] [4]

Deshalb wird eine Einnahme auf nüchternen Magen mit ausreichender Wasserzufuhr empfohlen. Zusätzlich wird eine aufrechte Oberkörperhaltung zur Vermeidung ösophagealer Läsionen postuliert. [4]

Eine Missachtung der Einnahmekriterien kann von Reizungen des Gastrointestinaltrakts bis hin zu Ulzera führen. Daher sind oral eingenommen Medikamente bei Menschen, die keine aufrechte Oberkörperhaltung einnehmen können, kontraindiziert.

Im Bedarfsfall kann eine Anpassung oder Reduktion der Dosis sowie engmaschigere Kontrolluntersuchungen erforderlich sein.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen in Abhängigkeit vom Präparat Diarröh, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen (bis zu 10 Prozent), während atypische Femurfrakturen selten (unter 0,1 Prozent) und Kiefernekrosen sehr selten vorkommen.

Im Zuge der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten sollen Mängel an Vitamin D und Kalzium durch fakultative Substitution vermieden werden.

Als besondere Warnhinweise bei der Anwendung gelten Kieferknochennekrosen, Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs, Schmerzen des Bewegungsapparates, gastrointestinale Irritationen und atypischen Femurfrakturen.

Störungen im Mineralstoffwechsel, etwa eine Hypokalzämie müssen vor Therapiebeginn behandelt werden.

Um gastrointestinale Beschwerden vorzubeugen, sollte bei kombinierter Therapie mit NSAR Medikamenten Vorsicht geboten sein.

Eine parallele Therapie mit einem zweiten Bisphosphonat sowie Schwangerschaft, schwere Nierenfunktionsstörungen, Überempfindlichkeitsreaktionen gegen das Präparat und spezielle ösophageale und gastrointestinale Erkrankungen zählen zu den Kontraindikationen. [18] [19,29,40]

Bei intravenöser Gabe sammelt sich bereits nach einer Stunde 60 Prozent der verabreichten Dosis am Knochengewebe an. Die Halbwertszeit im Plasma liegt dabei zwischen ein bis

zwei Stunden. Im Blut werden Bisphosphonate an Plasma- und Serum Proteine gebunden, bevor sie zum Zielgewebe kommen oder über die Niere ausgeschieden werden.

In der Leber kommt es zu einer vernachlässigbar geringen Verstoffwechslung. Die renale Ausscheidung der Bisphosphonate korreliert direkt mit der Kreatinin Clearance. Dies brachte die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) zu ihrer medikamentösen Verschreibungsempfehlung, die eine Kreatinin Clearance über 35mL/min vorsieht, um eine adäquate Ausscheidung vorhersagen zu können. [37]

Die Bindung der Bisphosphonate am Knochen passiert wie bereits erwähnt vermehrt dort, wo viel Knochen umgebaut wird. Außerdem weisen die unterschiedlichen Wirkstoffe unterschiedliche Bindungsstärken zum Knochen auf, sodass es zu oberflächlicher und tiefer Penetration der Bisphosphonate im Knochen kommen kann.

Hinsichtlich der Therapiedauer sollen regelmäßige Kontrolluntersuchungen samt Reevaluation der Indikation durchgeführt werden. [4]

Als besondere Warnhinweise bei der Therapie mit intravenös verabreichten Bisphosphonaten sind Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels hervorzuheben. Beispielsweise soll eine Hypokalzämie vor Behandlungsbeginn eingestellt werden. Zusätzlich gelten dieselben Warnhinweise wie bei oral verabreichten Bisphosphonaten. Im Unterschied zu diesen rücken gastrointestinale Beschwerden in den Hintergrund, während Infektionen, parathyroide Störungen, Hypokalzämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Störungen des Geschmackempfindens, Katarakt, Schenkelblock, Pharyngitis, Hautreaktionen, muskuloskeletale Beschwerden oder grippeähnliche Erkrankungen häufig auftreten. (bis zu 10 Prozent) [27,41,42]

In Österreich sind derzeit sechs Bisphosphonat Wirkstoffe zugelassen, die nun näher erläutert werden. Dabei soll nicht die Vollständigkeit einzelner Wechsel- oder Nebenwirkungen das Ziel sein, sondern ein grober Überblick und ein Verständnis der einzelnen Präparate im Hinblick auf die zugrundeliegenden Erkrankungen. [43]

1.3.1.3 Clodronat/Clodronsäure

1.3.1.3.1 Indikationen

- Osteolysen und Hyperkalzämie, welche durch Metastasen solider Tumore eintreten können, beispielsweise im Rahmen eines Mamma-, Prostata- oder Schilddrüsenkarzinoms.

- Hämatologische Neoplasien, exemplarisch das Plasmozytom

Bei Hyperkalzämie wird dabei nach einer initialen Infusions-Therapie auf das per os Präparat Clodronat gewechselt.

1.3.1.3.2 Darreichungsform und Dosierung

Clodronat wird in Österreich als Filmtablette unter dem Handelsnamen *Lodronat 520 mg* verkauft. Dabei handelt es sich um ein Non-Amino-Bisphosphonat der ersten Generation.

Die Dosisempfehlung liegt bei 2 Filmtabletten täglich, entsprechend 1040 mg. Abweichungen bis zu einer Tagesdosis von 2080 mg und dosisreduzierte Einnahmen bei verminderter Nierenfunktion sind möglich. Die Einnahme erfolgt, gleich wie bei allen oral eingenommenen Bisphosphonaten, morgens auf nüchternen Magen, mit einem Glas Wasser. Die empfohlene Therapiedauer liegt bei sechs Monaten. Eine Verlängerung ist bei entsprechender Indikation denkbar.

Lodronat ist in Österreich nur für Erwachsene zugelassen. [29]

1.3.1.4 Alendronat/Alendronsäure

1.3.1.4.1 Indikationen

- Postmenopausale Osteoporose.

1.3.1.4.2 Darreichungsform und Dosierung

Alendronat gehört zur Gruppe der oral eingenommenen Bisphosphonate. Die Handelsnahmen umfassen unter anderem *Fosamax 70 mg*, und *Alendronstad 70 mg*. Die Einnahme der Tablette erfolgt wöchentlich, wobei keine festgelegte Therapiedauer vorgeschrieben ist. Dennoch sollte die Indikationsstellung regelmäßig neu bewertet werden. Eine Anwendung bei Personen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. [18] [44]

1.3.1.5 Risedronat/Risedronsäure

1.3.1.5.1 Indikationen

Risedronsäure wird zur Behandlung der postmenopausalen -, manifesten postmenopausalen- sowie der Osteoporose beim Mann verwendet.

1.3.1.5.2 Darreichungsform und Dosierung

Risedronsäure wird in Österreich als oral eingenommene Filmtablette unter anderem unter dem Handelsnamen *Actonel* sowie *Risedronat* vertrieben. Eine 35 mg Filmtablette wird in der Früh auf nüchternen Magen einmal wöchentlich eingenommen. Die Therapiedauer sollte in regelmäßigen Zeitabständen individuell neu bewertet werden. Die unzureichende Datenlage bei Kindern und Jugendlichen birgt eine Therapieempfehlung ausschließlich bei Erwachsenen. [19] [45]

1.3.1.6 Ibandronat/Ibandronsäure

Ibandronat ist in Österreich sowohl in Tablettenform als auch als Infusionslösung erhältlich. Die Präparate haben dabei unterschiedliche Indikationen.

1.3.1.6.1 Indikationen

Filmtabletten zur oralen Einnahme:

- Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Brustkrebs mit Knochenmetastasen
- Postmenopausale Osteoporose

Infusionslösungen:

- Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Brustkrebs mit Knochenmetastasen
- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Postmenopausale Osteoporose

Unter jene skelettbezogenen Ereignisse fallen pathologische Frakturen und die Hyperkalzämie.

1.3.1.6.2 Darreichungsform und Dosierung

Bondronat 50 mg -Filmtablette werden einmal täglich in der Früh auf nüchternen Magen zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Brustkrebs mit Knochenmetastasen eingenommen. Die Anwendung wird nur bei Erwachsenen empfohlen. [40]

Ibandronsäure ratiopharm 150 mg Filmtabletten sowie *Osteoviva 150 mg Filmtabletten* werden bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose zur Reduktion vertebraler Frakturen angewendet. Dabei erfolgt die orale Einnahme einmal pro Monat und ist nur für erwachsene Personen zugelassen.

In Bezug auf die intravenöse Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen wird eine Infusionslösung mit 3 mg alle drei Monate appliziert. Eine ergänzende Substitution mit Vitamin D und Kalzium bei diagnostiziertem Mangel ist obligat. Auch hier gilt die Indikation ausschließlich für Erwachsene. [46]

Zur Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie sowie der Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Brustkrebs mit Knochenmetastasen sind verschiedene Infusionslösungen indiziert, unter anderem *Ibandronic Acid Accord 2 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*.

Zur Prävention skelettbezogener Ereignisse wird die intravenöse Gabe von 6mg alle 3-4 Wochen empfohlen.

Die Dosierung der tumorinduzierten Hyperkalzämie wird in Abhängigkeit vom Schweregrad festgelegt, maximal jedoch eine einmalige intravenöse Dosis von 6 mg. [20]

1.3.1.7 Pamidronat/Pamidronsäure

1.3.1.7.1 Indikationen

- Tumorbedingte Hyperkalzämien
- Zur Vorbeugung von skelettalen Komplikationen bei Tumorerkrankungen, darunter das Mammakarzinom mit Knochenmetastasen und das multiple Myelom mit Knochenläsionen.

1.3.1.7.2 Darreichungsform und Dosierung

Es sind zwei Präparate in unterschiedlichen Konzentrationen zur Herstellung einer Infusionslösung im Rahmen einer intravenösen Applikation für den österreichischen Markt bestimmt, *Pamidronat Dinatrium Pfizer 3mg/ml* oder *9mg/ml*.

Bei der tumorbedingten Hyperkalzämie wird initial die Kalziumkonzentration im Blut gemessen und im Anschluss die Infusion mit einer maximalen Gesamtdosis von 90 mg entweder in einer Einzeldosis oder aufgeteilt innerhalb von zwei bis vier Tagen verabreicht. Nach drei bis sieben Tagen kommt es im Regelfall zu einer Einstellung einer physiologischen Serum Kalziumkonzentration.

Beim fortgeschrittenem Multiplen Myelom wird alle vier Wochen 90 mg verabreicht, ebenso beim Mammakarzinom mit osteolytischen Knochenmetastasen. Hier kann das Intervall auch

alle drei Wochen stattfinden. Grundsätzlich ist die Anwendung nur für Personen über 18 Jahren empfohlen. [27]

1.3.1.8 Zoledronat/Zoledronsäure

1.3.1.8.1 Indikationen

- Morbus Paget
- Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern
- Behandlung der Osteoporose bei anamnestischer Langzeit-Glukokortikoid-Therapie
- Behandlung tumorinduzierter Hyperkalzämien
- Zur Vorbeugung pathologischer Frakturen bei bestehenden skelettbezogenen Ereignissen, beispielsweise Knochenmetastasen

1.3.1.8.2 Darreichungsform und Dosierung

In Österreich sind Infusionslösungen mehrerer Hersteller zugelassen. Die jeweilige Indikation verlangt Anpassungen des Präparates hinsichtlich der Dosierung sowie der Behandlungsintervalle, wobei die Zulassung nur erwachsene Personen miteinbezieht.

Bei der Osteoporose beim Mann, der postmenopausalen und der Glukokortikoid induzierten Osteoporose wird eine jährliche 5mg Infusionslösung empfohlen. Dabei erfolgt die Reevaluation der Behandlungsführung jährlich.

Bei Morbus Paget erfolgt primär eine einmalige Gabe einer 5mg Infusionslösung samt engmaschiger

Kalziumzufuhr. [42]

Tumorinduzierte Hyperkalzämien werden einmalig mit 4 mg Infusionslösung behandelt, während die Infusion zur Vorbeugung pathologischer Frakturen bei skelettbezogenen Tumoren alle 3-4 Wochen verabreicht wird. Eine Dosisanpassung erfolgt bei eingeschränkter Nierenfunktion. [21]

1.3.2 Denosumab

Neben den Bisphosphonaten sind zwei Präparate mit dem Wirkstoff Denosumab seit 2011 in Österreich zugelassen. [28] [22]

Die Herstellungsmethode basiert auf einem biotechnologischen Verfahren, bei dem sogenannte humane monoklonale IgG2-Antikörper in den Ovarialzellen des Chinesischen

Hamster hergestellt werden. Der Vorteil dieser Methode gegenüber anderen Herstellungsverfahren von Antikörpern besteht in der Schaffung rein menschlicher Antikörper, die chemisch und immunologisch ident sind.

Damit sollen Immunreaktionen und damit verbundene Wirkstoffminderungen reduziert werden. [47]

Denosumab verhindert die Bindung zwischen RANKL und RANK und folglich die Knochenresorption durch Osteoklasten. Dabei wird einerseits die Differenzierung der Osteoklasten Vorläuferzellen verhindert, andererseits die Funktion und das Überleben reifer Osteoklasten gehemmt. [48]

Eine annähernd physiologische Knochendichte konnte beim Medikament Prolia und entsprechender Indikation nach fünfjähriger Therapie radiologisch mittels Knochendichtemessung festgestellt werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass nach Unterbrechung einer 24-monatigen Therapie, die Knochendichte nach weiteren 12 Monaten wieder den Ausgangswert erreicht hat. Langzeittherapien bis zu zehn Jahren sind sicher und werden von PatientInnen gut toleriert. Um Knochendichte Remissionen zu vermeiden, wird der Umstieg auf Bisphosphonate nach einer vorangegangenen Denosumab Therapie empfohlen. [49]

Im Gegensatz zu Bisphosphonaten sind aufgrund des beschriebenen Abbaus keine Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz vorzunehmen. [22] [28]

1.3.2.1 Prolia

1.3.2.1.1 Indikationen

- Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern
- Knochenschwund mit erhöhtem Frakturrisiko in Folge Hormonablation bei Prostatakarzinomen
- Knochenschwund mit erhöhtem Frakturrisiko bei systemischer Glukokortikoid Langzeittherapie

1.3.2.1.2 Darreichungsform und Dosierung

Als Therapie wird eine halbjährliche subkutane Injektion mit 60 mg Denosumab empfohlen. Weiter muss eine adäquate Kalzium- und Vitamin D Aufnahme sichergestellt sein. Eine

Reevaluation hinsichtlich Therapie Nutzen und Risiko sollte regelmäßig durchgeführt werden. Die Therapie wird ausschließlich für erwachsene Personen empfohlen. [22]

1.3.2.2 XGEVA 120 mg Injektionslösung

1.3.2.2.1 Indikationen

- Riesenzelltumore des Knochens, deren Resektion mit schweren Einschränkungen einhergehen würden
- Fortgeschrittene Tumorerkrankungen mit Knochenbefall, um skelettale Komplikationen vorzubeugen.

1.3.2.2.2 Darreichungsform und Dosierung

Zunächst muss eine Substitution von 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D täglich vorgenommen werden, außer es besteht bereits eine Hyperkalzämie.

Riesenzelltumore des Knochens werden durch subkutane Injektionen am Oberarm, Oberschenkel oder der Bauchregion mit einer Dosis von 120 mg im Intervall von 4 Wochen behandelt. Zusätzlich werden Injektionen am Tag 8 und 15 des ersten Behandlungsmonats durchgeführt. Bei dieser Indikation können auch Jugendliche zwischen 12-17 Jahren mit ausgereiftem Skelett therapiert werden.

Um skelettale Komplikationen im Rahmen anderer Tumorerkrankungen vorzubeugen, wird ein Therapieintervall von 4 Wochen mit subkutanen Injektionen von 120 mg Denosumab empfohlen. Dabei gilt die Empfehlung wiederum ausschließlich für Erwachsene. [28]

1.3.3 Romosozumab

Gleichermaßen wie Denosumab, handelt es sich bei Romosozumab um einen monoklonalen IgG2 Antikörper, dessen Wirkung die Hemmung von Sclerostin ist, welches den Wnt-Signalweg inhibiert und damit die Knochenneubildung verhindert. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Serumkonzentration von Sclerostin. Zu einer Erhöhung kommt es bei Östrogen- oder Parathormonmangel, Nierenfunktionseinschränkungen, bei körperlicher Inaktivität, altersbedingt, bei Diabetes mellitus und im Rahmen der Medikation mit Glukokortikoiden. Erniedrigte Konzentration treten bei erhöhten Östrogen- oder Parathormon-Spiegeln sowie bei körperlicher Aktivität auf. [50]

Romosozumab fördert den Knochenaufbau über die Aktivierung der *bone lining cells* und der Osteoblasten Vorläuferzellen, andererseits wird via Osteoklasten Mediatoren der Knochenabbau gehemmt.

Auch der Abbau erfolgt ebenbürtig dem Denosumab, sodass die mittlere Halbwertszeit lediglich 12 Tage beträgt. [23]

Bezogen auf die Steigerung der Knochendichte innerhalb von 12 Monaten konnte mit Romosozumab eine signifikant höhere Steigerung als mit Denosumab erzielt werden.

Jedoch kommt es nach dem Absetzen bereits nach weiteren zwölf Monaten zu einer Remission der Knochendichte. [51]

Ein besonderer Warnhinweis gilt der Häufung von schweren kardiovaskulären Ereignissen, weshalb ein vorangegangener Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall eine Kontraindikation für die Therapie mit Romosozumab darstellt. [23]

Nachdem die Markteinführung weltweit erst seit März 2020 besteht, ist die Studienlage hinsichtlich des MRONJ-Risikos rar. Dennoch wird, aufgrund der Pharmakodynamik als Sclerostin-Hemmer mit dessen antiresorptiver und bezogen auf den Knochenstoffwechsel auch anabolischer Wirkung, ein geringes MRONJ-Risiko erwartet. [52] [50]

1.3.3.1 Indikation

- Senkung des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose

1.3.3.2 Darreichungsform und Dosierung

Romosozumab wird in Österreich unter dem Handelsnamen *Evenity 105 mg Injektionslösung im Fertigpen* verkauft. Über einen Zeitraum von 12 Monaten werden monatlich zwei Injektionen subkutan verabreicht. Eine suffiziente Aufnahme von Kalzium und Vitamin D soll gewährleistet sein.

Nach 12 Monaten wird die Umstellung auf andere antiresorptive Medikamente empfohlen, um den medikamentösen Erfolg längerfristig zu bewahren. [23]

1.3.4 Medikamente ohne antiresorptive Wirkung, die im Zusammenhang mit MRONJ stehen

In den letzten Jahren wurden Fälle mit medikamentenassoziierten Kiefernekrosen beschrieben, die nicht im Zusammenhang mit den bekannten antiresorptiven Medikamenten standen.

Pathophysiologisch besteht der Konsens, dass es sich bei der MRONJ um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, weshalb verschiedene medikamentöse Ansätze die Entstehung einer MRONJ begünstigen können. [53]

Die klassische Osteonekrose des Femurkopfes ist in einer arteriellen Minderversorgung begründet. Diese arterielle Minderversorgung ist ein Schlüsselfaktor in der Entstehung von Kiefernekrosen. Demnach scheint eine MRONJ auch mit Angiogenese-Hemmern wie VEGF-Hemmer, Tyrosinkinase-Rezeptor-Hemmern sowie immunmodulierenden Medikamenten assoziiert werden zu können. Außerdem führt eine Kombinationstherapie von antiresorptiven und Angiogenese-inhibierenden Medikamenten zu einer höheren MRONJ-Prävalenz.

Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis oder andere immunkompromittierende Krankheitsbilder steigern das Risiko einer MRONJ.

Eine kombinierte Therapie mit Antiresorptiva und Angiogenese-Hemmern sowie Steroiden oder Chemotherapeutika oder Antirheumatika steigert die Prävalenz einer MRONJ weiter. [54]

Trotz ausdrücklichem Verweis auf benötigte weitere Studien werden folgende nicht antiresorptive Medikamente in Verbindung mit MRONJ gebracht.

- Angiogenese-Hemmer (Bevacizumab, Aflibercept, Sunitinib, Imatinib, Cavozantinib, Sorafenib, Regorafenib, Axitinib, Pazopanib, Dasatinib)
- mTor-Inhibitoren (Everolimus)
- BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib/Trametinib)
- Immuntherapeutiker (Nivolumab, Rituximab, Ipilimumab)
- Kortikosteroide

[53] [54]

2 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche. Es fand eine systematische Literatursuche auf den Datenbanken Pubmed, Wiley Online Library und Google Scholar statt. Zusätzlich ist die Online-Bibliothek der Medizinische Universität Graz durchstöbert worden. Die Literaturrecherche fand im Zeitraum von März 2022 bis Mai 2023 statt. Grundsätzlich wurden Quellen ab dem Jahr 2003 gesucht und zusätzlich einige Referenzlisten manuell nachgeschlagen.

Im Zuge der systematischen Literatursuche flossen folgende Keywords mit ein, welche mithilfe der erweiterten Suchfunktionen unterschiedlichst kombiniert wurden: BRONJ, ARONJ, MRONJ, ONJ, bone remodelling, bisphosphonates, denosumab, romosozumab, antiresorptive therapy, multiple myeloma, giant cell tumor, metastasis, Morbus Paget, osteoporosis, oral surgery, dental, therapy, diagnosis, prevention, children.

Einschlusskriterien waren Artikel mit zahnärztlichem Bezug in englischer und deutscher Sprache, systematische Übersichtsarbeiten, in vitro und in vivo Untersuchungen, Metaanalysen, Case-Reports, Literatur-Reviews, Kommentare, vergleichende- und beobachtende Studien.

Ausschlusskriterien waren Artikel ohne zahnärztlichen Bezug, Umfragen und Duplikate.

In diesem Sinne sind 3076 Quellen in die Literaturrecherche miteinbezogen worden. Nach Durchsicht des Titels samt Duplikat Prüfung und einer kritischen Auseinandersetzung mit dem Abstract wurden 2789 Quellen verworfen. Letztendlich sind im Zuge der Volltext Analyse 106 Quellen aufgrund ihrer Relevanz in diese Arbeit miteinbezogen worden. Die folgende Abbildung soll die Literaturrecherche illustrieren.

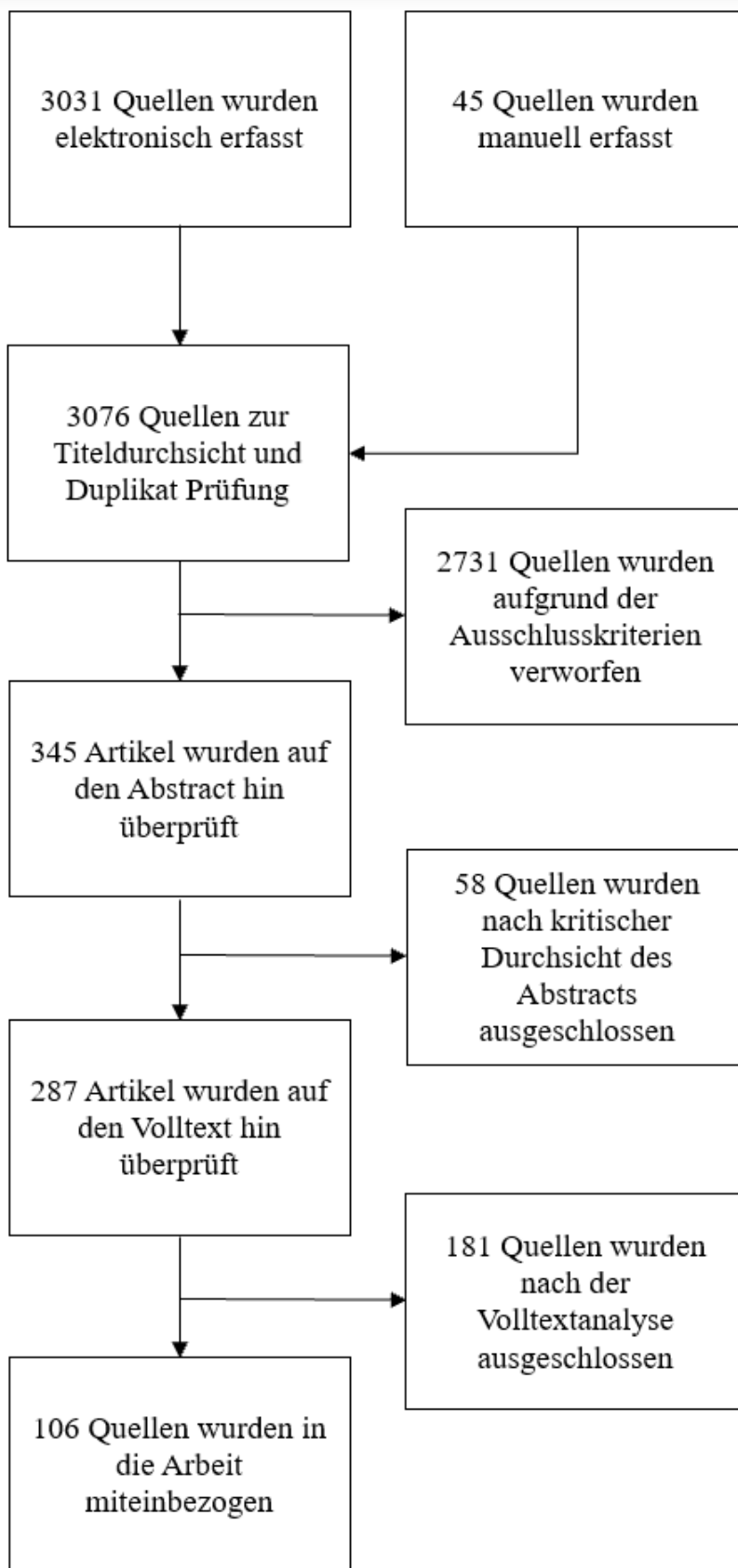


Abbildung 1: Literaturrecherche

3 MRONJ als entscheidende medikamentöse Nebenwirkung in der Zahnmedizin

3.1 Historie

Osteonekrosen des Kiefers traten bereits in den Streichholzfabriken des 19. Jahrhunderts auf. Die Exposition der Arbeiter mit gelbem Phosphor (P_4O_{10}) in Reaktion mit H_2O , CO_2 und Aminosäuren wie Lysin im Respirationstrakt ähnelt biochemisch stark den Bisphosphonaten Alendronat und Pamidronat. Das Krankheitsbild entsprach jenem der Bisphosphonate und wurde damals als *Phossy jaw* bezeichnet. [55]

Im Jahr 2003 publizierte Robert E. Marx einen Zusammenhang zwischen Osteonekrosen des Kiefers und den Bisphosphonaten Zolendronat und Pamidronat.

Obwohl die Bisphosphonate schon damals eine jahrelang etablierte Medikamentengruppe waren, ist die Komplikation der Kiefernekrosen bis dahin nicht beschrieben worden. Zurückzuführen ist dies unter anderem auf die nunmehr um ein Vielfaches erhöhte Wirkpotenz der verwendeten nitrogenhaltigen Bisphosphonate Zolendronat und Pamidronat im Vergleich zu nitrogenfreien Bisphosphonaten. [56]

Weiterführende Forschung und Publikationen formten den Begriff *bisphosphonat related osteonecrosis of the bone* (BRONJ). [34]

Im Zuge der Zulassung von Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, konnten ebenfalls Osteonekrosen des Kiefers, welche im Zusammenhang mit dem Medikament standen, festgestellt werden. Dahingehend wurde fortführend von *antiresorptiv agent related osteonecrosis of the bone* (AR-ONJ) gesprochen. [57]

2014 führte die *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) den Begriff *medication related osteonecrosis of the bone* (MRONJ) ein, um für Angiogenese-Hemmer und zukünftige relevante Medikamente eine adäquate Begriffsdefinition zu ebnet. [58]

3.2 Ätiologie und Pathophysiologie

MRONJ ist eine seltene multifaktorielle Pathologie, wobei die Ätiologie noch nicht vollständig bekannt ist.

Nichtsdestotrotz spielen antiresorptive Medikamente dabei eine zentrale Rolle. Die Hemmung des Remodelling-Prozesses im Knochen, vor allem durch Inhibition der

Osteoklasten Synthese und Differenzierung, steht im Zentrum der Hypothese in der Entstehung von MRONJ.

Außerdem gibt es einen Zusammenhang zwischen MRONJ und beherrdeten Zähnen beziehungsweise entzündetem Zahnfleisch. Dieser Zusammenhang konnte in einigen Tierstudien belegt werden. Im Gegensatz dazu treten bei suffizienter Mundhygiene, gesundem Parodont und einem entzündungsfreien Gebiss seltener medikamentenassoziierte Kiefernekrosen auf. [54]

Im Übrigen haben antiresorptive Medikamente einen hemmenden Effekt auf die Angiogenese. Bei entsprechenden Extraktionsalveolen konnte eine verminderte Vaskularisation festgestellt werden. Dies trifft auch bei anderen Angiogenese-hemmenden Medikamenten zu, nämlich VEGF-Hemmer, Tyrosinkinase-Rezeptor-Inhibitoren und immunmodulierende Medikamente. Im Gegensatz zur klassischen Osteonekrose, bei der eine vaskuläre Minderversorgung zum Niedergang der Osteozyten führt, ist die MRONJ immer mit antiresorptiven beziehungsweise Angiogenese-hemmenden Medikamenten assoziiert.

Darüber hinaus spielt ein kompromittiertes Immunsystem bei der Entstehung von MRONJ eine Rolle. PatientInnen mit Diabetes oder rheumatoider Arthritis haben ein höheres MRONJ-Risiko.

Genetische Veranlagungen werden diskutiert, wobei nach heutigem Wissensstand die Relevanz diesbezüglich gering einzustufen ist. [54]

Im Zuge klinischer Nachuntersuchungen konnten in einigen Studien bei bis zu 100 Prozent der PatientInnen Actinomyceten in MRONJ-Läsionen nachgewiesen werden. Diese überwiegend anaeroben grampositiven Bakterien der Familie Actinomycetaceae können, bedingt durch den von antiresorptiven Medikamenten verursachten kompromittierten Heilungsprozess, zu Infektionen führen. Die Symptomatik entspricht dabei jener der MRONJ-Symptomatik. Konkret treten Kieferschmerzen ähnlich einer Osteomyelitis auf, aber auch freiliegende Knochenareale, lokale Lymphknotenschwellungen, Erytheme, Ulzera und Sensibilitätsstörungen. Möglicherweise kann die zukünftige Forschung jenen pathophysiologischen Prozess für die Einbindung neuer Behandlungskonzepte nutzen. [59]

3.3 Definition und Stadieneinteilung

Für die Deklaration einer MRONJ müssen klare Bedingungen erfüllt sein. Damit soll eine Abgrenzung zu anderen Nekrosen des Kiefers, beispielsweise im Rahmen einer

vorangegangenen Bestrahlung, stattfinden. Die AAOMS unterscheidet mehrere Stadien der MRONJ. Diese Stadieneinteilung wurde von anderen Fachgesellschaften unterschiedlich adaptiert und dient der Entscheidungsfindung des Therapiekonzepts sowie der Prognosestellung für die PatientInnen. [54]

3.3.1 Definition der MRONJ

1. Medikamentöse Exposition der PatientInnen mit antiresorptiven Medikamenten allein oder in Kombination mit Immunmodulatoren respektive Angiogenese-Hemmern. Es ist nicht entscheidend, ob eine Therapie im Gange oder bereits abgeschlossen ist.
2. Knochengewebe, das über einen Zeitraum von mehr als acht Wochen sondiert werden kann, demgemäß nicht epithelial bedeckt ist.
3. Anamnestisch keine vorangegangene Radiatio und keine Knochenmetastasen an der entsprechenden Lokalisation

Es ist entscheidend zu wissen, dass es neben der MRONJ auch andere Ursachen für die Entstehung von Kiefernekrosen gibt. Diabetes und eine Chemotherapie, aber auch virale Infektionen, bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen, Rauchen, Autoimmunerkrankungen, Immunsuppression, Steroide und Traumata können die Ursache sein.

Vorweg ist außerdem die differentialdiagnostische Abklärung, vor allem im Stadium 0, entscheidend. Auch dann, wenn bereits eine vorangegangene MRONJ diagnostiziert wurde. Hierbei sollen einige Differentialdiagnosen erwähnt sein:

- Craniomandibuläre Dysfunktionen
- Sinusitiden
- Zahnschmerzen
- Karies
- Parodontitis
- Periapikale Pathologien
- Sarkom
- Chronisch sklerosierende Osteomyelitis
- Fibroossäre Läsionen
- Atypische Neuralgie

- Alveolitis

[54]

3.3.2 Stadium 0 – „at risk“

In diesem Stadium kann klinisch kein nekrotischer Knochen festgestellt werden. Die Symptome sind unspezifisch. Dumpfe Knochenschmerzen, welche zum Gelenk ausstrahlen können, Zahnschmerzen ohne ersichtliche Ursache sowie Schwellungen und Schmerzen im Bereich des Sinus maxillaris sind denkbar.

Radiologisch können sklerotische Knochenumbauten und Knochenabbauten, die auf keine parodontale Ursache zurückzuführen sind, beobachtet werden. In den Alveolen extrahierter Zähne kann sich sklerotischer Knochen bilden, aber auch keine knöcherne Ausheilung stattfinden. Außerdem kann es in Folge sklerotischen Knochenumbaus zur Verbreiterung des Parodontalspalts kommen.

Bei der Hälfte aller diagnostizierten „at risk“ Fälle ist eine Progression zu beobachten. [54]

Im Zusammenhang mit der Diagnosestellung im Stadium 0 plädieren kritische Stimmen für eine stärkere Gewichtung der radiologischen Bildgebung, da klinische Anzeichen im Stadium 0 oftmals (noch) nicht manifest sind. Dahingehend bedarf es einer Überarbeitung der aktuellen Stadieneinteilung der AAOMS. [60] [61] [62]

Dem widerspricht die AAOMS, weil ein zu großer Fokus auf die Bildgebung unter Vernachlässigung klinischer Parameter zu falsch positiven Diagnosen führen kann. [54] [62]

3.3.3 Stadium 1

Im Gegensatz zum Stadium 0 kann nun nekrotischer Knochen sondiert werden, entweder direkt oder über einen Fistelgang. Es gibt keine Anzeichen von Entzündungen oder Infektionen und die PatientInnen sind asymptomatisch. Radiologisch entsprechen die Manifestationen dem Stadium 0. [54]



Abbildung 2: Klinisches Bild MROJ Stadium 1, 3. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]

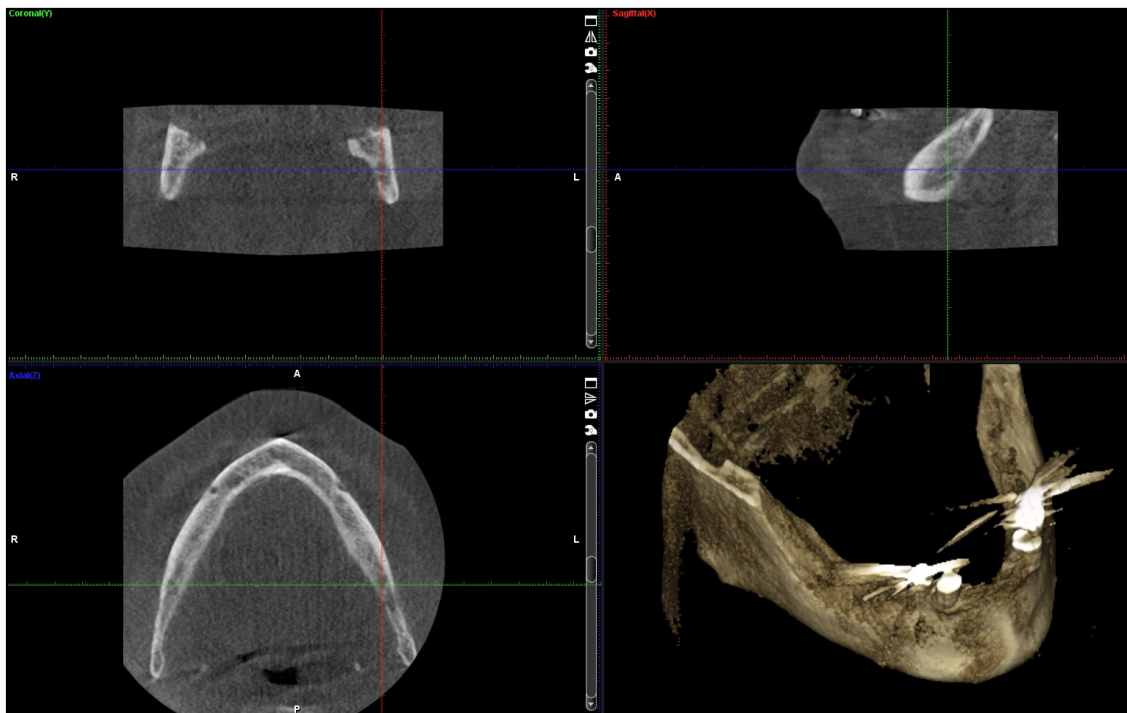


Abbildung 3: Radiologisches Bild MROJ Stadium 1, 3. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]

3.3.4 Stadium 2

Zusätzlich zum Stadium 1 sind eindeutige Entzündungs- oder Infektionsanzeichen vorhanden. Die PatientInnen sind symptomatisch und haben lokalisierbare Schmerzen. [54]

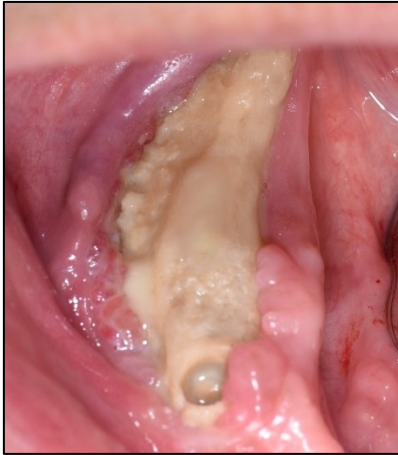


Abbildung 4: Klinisches Bild MRONJ Stadium 2. 4. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]

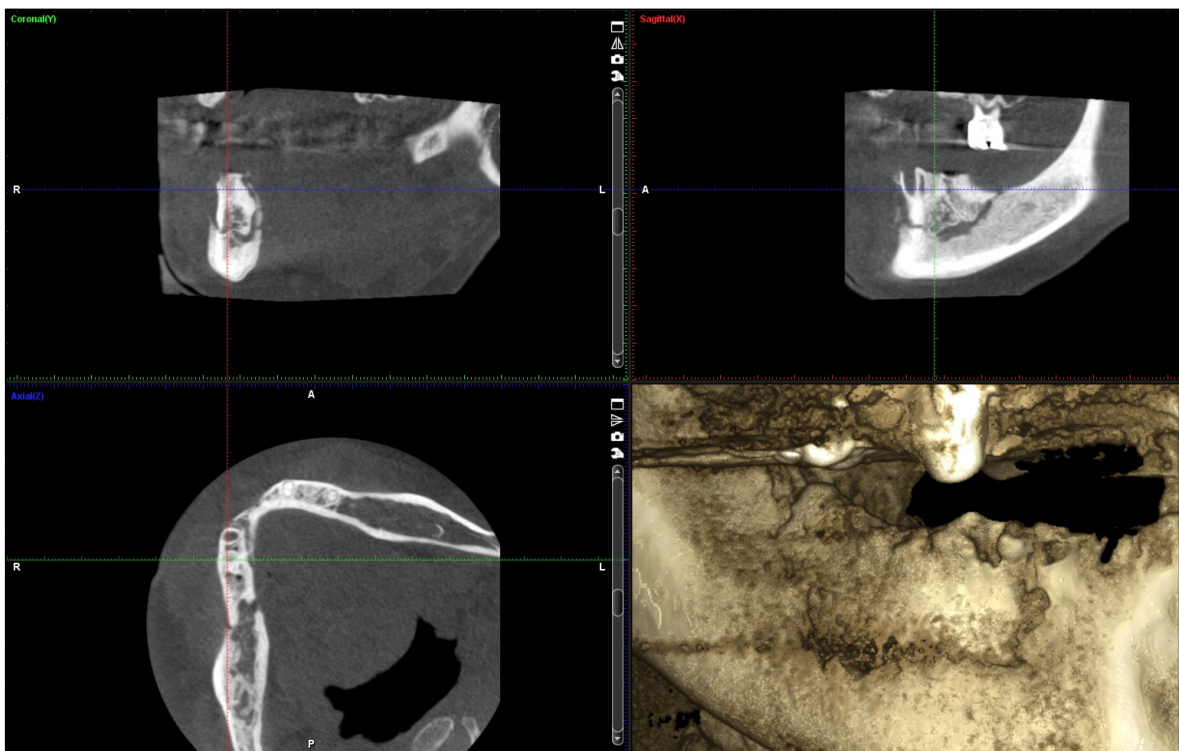


Abbildung 5: Radiologisches Bild MRONJ Stadium 2. 3. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]

3.3.5 Stadium 3

Ausgeweitete Osteolysen, Mund-Antrum Verbindungen, extraorale Fistulierungen, pathologische Frakturen und Knochennekrosen, welche über den Alveolarkamm hinausreichen, sind Charakteristika für das Stadium 3.

Für die Klassifikation muss dabei zumindest eines dieser pathologischen Ereignisse zutreffen. [54]



Abbildung 6: Klinisches Bild MRONJ Stadium 3. 2. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]



Abbildung 7: Radiologisches Bild MRONJ Stadium 3. 2. Quadrant - mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. Stephan Acham [63]

3.4 Risikofaktoren

MRONJ-Risikofaktoren können in drei Gruppen unterteilt werden.

3.4.1 Risikofaktor Medikamente

TumorpatientInnen haben ein unterschiedlich hohes Risiko, eine MRONJ zu erleiden. Dieses ist abhängig vom Tumor sowie der Medikation, Therapiedauer und der Dosierung. Khan et. al publizierten 2015 ein systematic review, wonach die Prävalenz intravenöser Bisphosphonat-Therapien bei bis zu 18,6 Prozent liegt. Eine deutliche Risikosteigerung kommt diesbezüglich durch die ergänzende Therapie mit Angiogenese-Hemmern oder Glukokortikoiden zustande. [63]

In Abhängigkeit vom Studiendesign werden in der Literatur sogar noch höhere Prävalenzen postuliert. Boonyapakorn et al. veröffentlichten 2008 eine Studie mit einer BRONJ-Prävalenz von 28 Prozent bei malignen Grunderkrankungen und intravenöser Bisphosphonat-Therapie. [64]

Ein Studienvergleich zeigt, dass die Inzidenz unter intravenöser Bisphosphonat Therapie zwischen Null und rund 12.000 Personen pro 100.000 Menschen und Jahr liegt, während jene unter Denosumab Therapie zwischen 0 und rund 2.300 Personen variiert. [63]

Der direkte Vergleich der Wirkstoffe Zolendronsäure und Denosumab zeigt in einer anderen Studie zwar statistisch signifikante Unterschiede, allerdings sind jene mit rund einem Prozent klinisch vernachlässigbar. [65]

In Abhängigkeit der betrachteten Studie und des entsprechenden Medikaments wird beim Brustkrebs der Frau mit Knochenmetastasen ein Risiko von unter 5 Prozent beschrieben. [66]

Ähnliche Ergebnisse konnten im Zuge eines Vergleichs zwischen Zolendronsäure und Denosumab bei PatientInnen mit multiplem Myelom beobachtet werden. [67]

Das MRONJ-Risiko bei der Therapie von Riesenzelltumoren mit Denosumab liegt zwischen rund 9 und 14 Prozent. [68] [69]

Ursächlich für die prozentuell große Schwankungsbreite des MRONJ-Risikos in den Studien könnte das nunmehr weit verbreitete Bewusstsein für die Komplikation MRONJ und damit

die entsprechende Prävention sein, was letztlich in einer deutlichen Risikoreduktion resultiert. [66]

Osteoporose PatientInnen weisen ein deutlich geringeres Risiko von rund 0,05 Prozent unter Bisphosphonat Therapie auf. Unter Denosumab gibt es bei den gleichen PatientInnen eine Spanne zwischen 0,04 und 0,3 Prozent.

In Abhängigkeit von der Therapiedauer steigt das Risiko bei PatientInnen mit malignen Tumorerkrankungen an, während dieser Sachverhalt bei OsteoporosepatientInnen kontrovers diskutiert wird. Auch über einzelne nicht antiresorptive Medikamente bei TumorpatientInnen, Chemotherapeutika und Kortikosteroide können noch keine aussagekräftigen Zahlen genannt werden. [54]

Das prozentuelle Risiko bei der Therapie mit Angiogenese-Hemmern ohne anamnestiche antiresorptive Therapie ist derzeit noch nicht endgültig geklärt, die direkte Korrelation jedoch bestätigt. [70]

3.4.2 Lokale Risikofaktoren

Bis zu 82 Prozent aller MRONJ stehen im Zusammenhang mit Zahnextraktionen. Dabei sei erwähnt, dass bereits vor der Extraktion in der Hälfte aller Fälle ein entzündliches Geschehen, beispielsweise eine apikale oder marginale Parodontitis vorangegangen ist. Das Risiko bei oralchirurgischen Eingriffen im Rahmen der parodontalen Chirurgie, Endodontie und Implantologie ist nicht ausreichend erforscht. [54]

Im Hinblick auf die Implantologie zeigen Studien bei PatientInnen mit Osteoporose und oraler Bisphosphonat Therapie, aber auch bei PatientInnen mit Tumorerkrankungen und intravenöser Bisphosphonat Medikation keine verminderte Implantat Überlebensrate im Zusammenhang mit MRONJ. Allerdings bedarf es zukünftiger Untersuchungen mit zeitlich längerer Observanz für endgültige Ergebnisse. [71] [72].

Im Gegensatz dazu postuliert eine andere Studie ein erhöhtes MRONJ-Risiko durch Zahnimplantate. Entscheidend dabei sei sowohl die Implantatinsertion als traumatisches Ereignis, als auch die Periimplantitis. Letztlich ist das Risiko abhängig von der Grunderkrankung und dem verwendeten Präparat. [73]

3.4.3 Systemische Risikofaktoren

Im Allgemeinen leiden mehr Frauen an MRONJ als Männer. Dies muss aber im Kontext mit der Grunderkrankung betrachtet werden, wonach bedeutend mehr Frauen von Osteoporose und Brustkrebs betroffen sind.

Diabetes, Anämie oder die Art des Tumors haben einen Einfluss auf das Risiko, während für den Tabakkonsum noch keine endgültige Aussage getroffen werden kann. [54]

3.4.4 Anatomische Risikofaktoren

Die MRONJ tritt häufiger im Unterkiefer als im Oberkiefer auf, dabei sind Läsionen um das Sechsfache öfter im Seitenzahnbereich als im Front- und Eckzahnbereich zu finden. [74]

3.5 Praxisorientierte Bewertung des Risikoprofils

Die deutsche Fachgesellschaft für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) unterscheidet neben den bekannten individuellen Risikofaktoren drei Risikogruppen. Das entsprechende Risikoprofil eignet sich zur Aufklärung der PatientInnen über Prognose und Therapieerfolg sowie zur Intervallbestimmung zahnärztlicher Kontrolluntersuchungen. [75]

3.5.1 Niedriges Risikoprofil

Hierunter fallen an primärer Osteoporose erkrankte PatientInnen, die mit oralen beziehungsweise intravenösen Bisphosphonaten oder Denosumab therapiert werden. Alendronat, Risedronat und Ibandronat werden dabei oral verabreicht, Denosumab mit 60 mg halbjährlich subkutan gespritzt und 5 mg Zoledronat jährlich beziehungsweise 3 mg Ibandronat vierteljährlich intravenös appliziert.

Die MRONJ-Prävalenz ist unter 0,5 Prozent, wenngleich es Unterschiede zwischen den jeweiligen Medikamenten, der Darreichungsform sowie der Therapiedauer gibt. Die Kontrolluntersuchungen beim Zahnarzt/ bei der Zahnärztin können jährlich erfolgen [75]

3.5.2 Mittleres Risikoprofil

PatientInnen mit manifester Osteoporose oder sekundären Osteoporose-Formen, die sich einer antiresorptiven Therapie zur Vermeidung skelettaler Ereignisse unterziehen, werden dem mittleren Risikoprofil zugeordnet. Zusätzlich können Komorbiditäten wie Anämie,

Diabetes, Hyperparathyreoidismus, Dialyse und Medikationen wie Angiogenese-Hemmer, Chemotherapie, Glukokortikoide und hohes Alter aus der Anamnese entnommen werden. Die MRONJ-Prävalenz wird mit unter einem Prozent angenommen. Entsprechende Kontrolluntersuchungen sollten zumindest halbjährlich erfolgen. [75]

3.5.3 Hohes Risikoprofil

Nachdem das MRONJ-Risiko im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen, Metastasen oder dem multiplen Myelom erhöht ist, werden jene PatientInnen mit einem hohem Risikoprofil bewertet.

Gleichermaßen unterliegen all jene Personen diesem Risikoprofil, die anamnestisch zur antiresorptiven Medikation zusätzliche Medikamente einnehmen, welche im Zusammenhang mit MRONJ stehen. Engmaschige Kontrolluntersuchungen, die jedenfalls alle drei Monate stattfinden, sind angezeigt. [75]

Die nachfolgende Abbildung aus dem Buch *DAS GROSSE 1x1 DER ORALCHIRURGIE* soll den Entscheidungsbaum der Bestimmung des Risikos bildlich veranschaulichen.

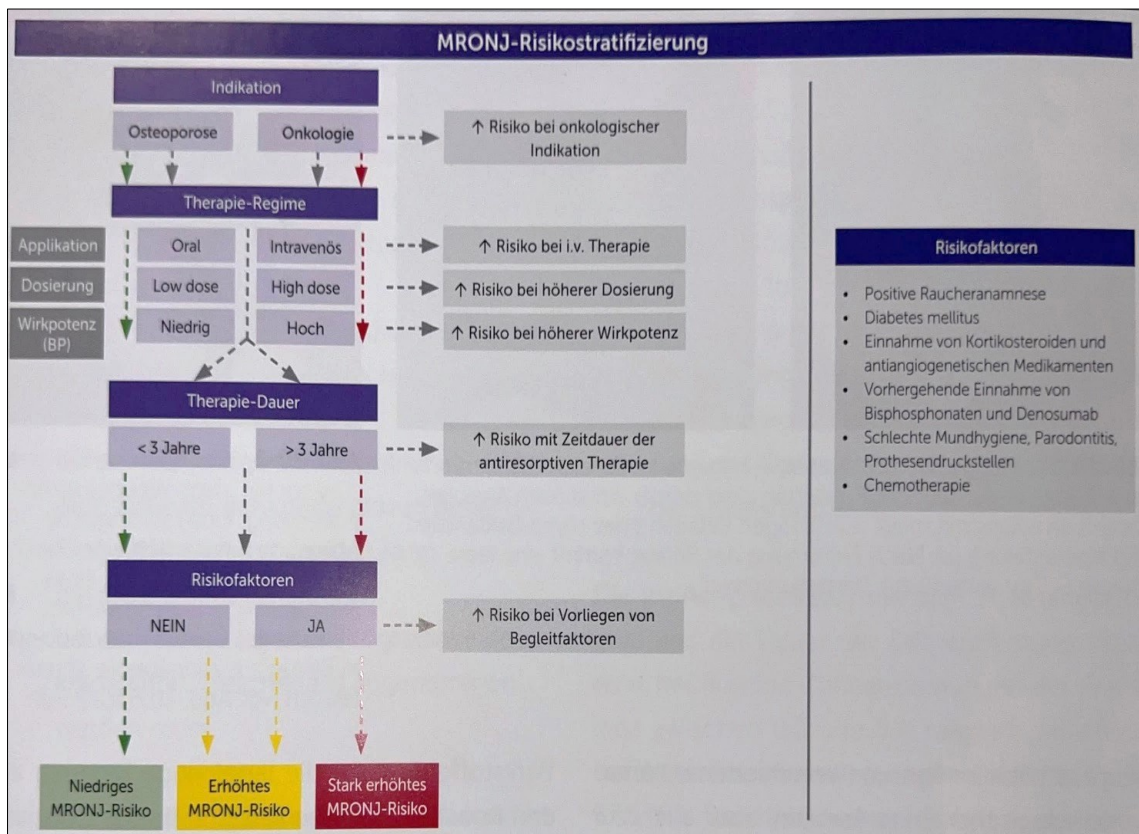


Abbildung 8: MRONJ-Risikostratifizierung [77]

In Zusammenarbeit mit zahlreichen interdisziplinären Fachgesellschaften entstand unter wesentlicher Beteiligung von K.A Grötz der ASORS-Laufzettel. In seiner aktuellen Version erfolgte eine Umbenennung, weshalb dieser nunmehr als AGSMO-Laufzettel abrufbar ist. Der Laufzettel soll Ärztinnen und Ärzten die Möglichkeit einer methodischen Beurteilung des MRONJ-Risikoprofils bieten und diesbezüglich interdisziplinäre Zusammenarbeit fördern. [76]

Die *deutsche Gesellschaft für Implantologie* (DGI) hat unter der Feder von K.A. Grötz und B. Al-Nawas einen weiteren Laufzettel erstellt, worin illustrierend eine methodische Beurteilung des MRONJ-Risikos vermittelt wird. Diesbezüglich wurde der Schwerpunkt auf implantologische Eingriffe in der Zahnmedizin gesetzt. [77]



Deutsche Gesellschaft für Implantologie

Laufzettel Risiko-Evaluation bei antiresorptiver Therapie vor Implantation (Bisphosphonat-, Denosumab-Medikation)

Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V. www.dgi-ev.de

Patientendaten.....

Grunderkrankung und Indikation der antiresorptiven Therapie:

- primäre Osteoporose
- sekundäre / therapieinduzierte Osteoporose
- solider Tumor (Mamma-, Prostata- Ca. o.a.) ohne ossäre Metastasen
- solider Tumor (Mamma-, Prostata- Ca. o.a.) mit ossärer Metastasierung
- Multiples Myelom / Plasmocytom

OP- Risiko:

- = niedrig
- = mittel
- = hoch

Cave: kumulatives Risiko beurteilen

Medikation

Bisphosphonat: Präparat.....

- Non-Amino-Bisphosphonat (z.B. Clodronat)
- Amino- Bisphosphonat (z.B. Zoledronat, Ibandronat, Alendronat)

- Applikationsart:**
- oral
 - i.v. Intervall ca. alle 12 Mo.
 - i.v. Intervall ca. alle 6 Mo.
 - i.v. Intervall ca. alle 4 Wo.

Denosumab:

- Applikationsart:**
- s.c. 60 mg ca. alle 6 Mo. (Prolia®)
 - s.c. 120 mg ca. alle 4 Wo. (XGeva®)

Zeitliche Dynamik

antiresorptive Therapie läuft seit wann? ● <3. J ● 3-6 J ● >6 J.

Weitere (ggf. onkologische) Therapie

- Hormontherapie (z.B. bei Mamma- oder Prostata-Ca.)
- Cortison(langzeit)behandlung
- Immun- oder Antikörpertherapie
- Chemotherapie (Zytostatikatherapie)
- Antiangiogenetische Therapie, insbesondere Bevacizumab (Avastin®)
- !! Kopf-Hals-Strahlentherapie

Lokale Knochenneubildungsrate / knöcherne Situation

- Radiologisch keine persistierende Alveole nach Zahnentfernung (erfolgte Ossifikation) und klinisch keine persistierenden scharfen Knochenkanten
- Radiologisch langfristig zurückliegender Zahnverlust (erfolgte Ossifikation, aber Kompromittierung der Knochenneubildung nicht beurteilbar)
- Radiologisch persistierende Alveole nach Zahnentfernung (fehlende Ossifikation) oder klinisch persistierende scharfe Knochenkanten
- !! Z.n. Kiefernekrose (ONJ)

Stempel

Datum _____ Unterschrift _____

Autoren: K.A. Grötz, Wiesbaden · B. Al-Nawas, Mainz

Abbildung 10: Laufzettel Risiko-Evaluation der DGI [77]

3.6 Diagnostik

Das wichtigste Instrument in der Diagnostik stellt die Anamnese der PatientInnen dar. Antiresorptive Medikamente in der Anamnese verlangen engmaschige radiologische und klinische Kontrolluntersuchungen. Die Inspektion der Mundhöhle hat dabei einen hohen Stellenwert und sollte regelmäßig durchgeführt werden. Bei erhöhtem Risiko bis zu vier Mal pro Jahr.

Die bildgebende Diagnostik umfasst das zweidimensionale Orthopantomogramm und die dreidimensionalen bildgebenden Verfahren CT, DVT, MRT und PET. Die Knochenszintigraphie kann Aufschluss über zukünftige knöcherne Komplikationen im Rahmen der antiresorptiven Therapie geben.

Der Fokus der Diagnostik sollte im Speziellen im Stadium 0 auf die Anamnese und klinische Zeichen gelegt werden. [75]

Eine Studie zeigt, dass SPECT/CT Untersuchungen MRONJ-Läsionen sowohl im Stadium 0 als auch im Stadium 3 suffizient detektieren können. Eine Integration in das diagnostische Protokoll könnte einen Vorteil für die klinische Therapieplanung, aber auch für weitere Forschungsarbeiten bringen, weil die Stadieneinteilung der Läsionen dadurch objektivierbarer wird. Es bedarf diesbezüglich allerdings noch weiterer Untersuchungen. [78]

Nach heutigem Wissensstand sind Biomarker nicht für die MRONJ-Diagnostik geeignet. [75]

3.7 MRONJ bei Kindern und Jugendlichen

In Österreich ist lediglich das Präparat *XGEVA* für die Therapie von Riesenzelltumoren bei Kindern ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. [28]

Primär wird bei der Therapie von Kindern, sofern es machbar ist, immer auf eine ausgewogene Ernährung mit entsprechender Kalzium- und Vitamin D3-Zufuhr sowie ausreichend körperliche Aktivität geachtet. [79]

Abgesehen davon, werden antiresorptive Medikamente auch off-label eingesetzt. Hierbei vor allem für die Osteogenesis imperfecta und die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. Ferner kommt es auch zur Anwendung bei malignen Erkrankungen mit Hyperkalzämie, weiteren Osteoporose-Formen, Riesenzellentumoren und anderen Erkrankungen. Die Physiologie des Knochenstoffwechsels bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich vom Erwachsenen. Neben dem stärkeren Knochenumbau und einer dickeren Periost-

Ummantelung scheint die vermehrte Vaskularisation des juvenilen Knochens ursächlich für ein reduziertes MRONJ-Risiko zu sein. Im Allgemeinen ist das MRONJ-Risiko im Vergleich zu Erwachsenen geringer. Allerdings entfallen rund 60 Prozent aller Anwendungen auf die Osteogenesis imperfecta, rund 17 Prozent auf Osteoporose und der Rest auf maligne Pathologien und andere Erkrankungen. Dies bedingt eine mangelnde Vergleichbarkeit mit erwachsenen Personen, da die Grunderkrankungen voneinander differieren. Die verwendeten Wirkstoffe umfassen Alendronsäure, Pamidronsäure, Zolendronsäure und Denosumab, wobei die Verabreichung meist intravenös erfolgt. Zukünftig ist fundierte und einheitliche Forschung notwendig, um eine vergleichbare Grundlage mit erwachsenen PatientInnen zu schaffen. [80].

4 Zahnmedizinische Eingriffe unter antiresorptiver Therapie

Das folgende Kapitel widmet sich dem praxisorientierten, zahnmedizinischen Umgang mit der MRONJ-Problematik.

4.1 Allgemeine MRONJ-Prophylaxe

Die beste Prophylaxe ist der Erhalt beziehungsweise der Ansporn zur Gesamtgesundheit der PatientInnen. [54]

Die *Association for Dental Education in Europe* hat in Zusammenarbeit mit dem Biotechnologieunternehmen *AMGEN* mehrere kostenlos im Internet abrufbare Informationsbroschüren veröffentlicht, die das Ziel verfolgen, PatientInnen, medizinische Fachkräfte sowie Ärztinnen und Ärzte bestmöglich über adäquate MRONJ-Prophylaxe zu informieren. [81]

Bei der Betrachtung zahnmedizinischer Aspekte der MRONJ-Prophylaxe gewährleistet die suffiziente tägliche Mundhygiene eine adäquate Plaqueentfernung und damit die Grundlage oraler Gesundheit. Darauf sollte ein großes Augenmerk gelegt und bei Notwendigkeit regelmäßige Mundhygieneinstruktionen durchgeführt werden. [82]

Unerlässlich sind außerdem professionelle Zahnreinigungen und engmaschige klinische sowie radiologische zahnärztliche Kontrolluntersuchungen. Dies gilt gleichermaßen für RisikopatientInnen vor, während und nach antiresorptiver Therapie, aber auch für jene mit manifesten oder therapierten Medikamenten-assoziierten Kiefernekrosen. Einerseits werden die PatientInnen dabei laufend bezüglich MRONJ und der adäquaten MRONJ-Prophylaxe sensibilisiert, andererseits können akute und zukünftige zahnmedizinische Pathologien rechtzeitig erkannt und therapiert werden, bestenfalls noch vor einer antiresorptiven Therapie. [54]

Im Allgemeinen sollte vor dem Einleiten einer entsprechenden medikamentösen Therapie Absprache mit dem Zahnarzt/der Zahnärztin gehalten werden sowie im Zuge einer Befunderhebung Infektionsherde beseitigt und bei Notwendigkeit prothetische Korrekturen vorgenommen werden. Die prophylaktische Entfernung von Zähnen ohne Infektion, aber mit eingeschränkter Langzeitprognose ist nicht indiziert. Eine initiale parodontale Therapie muss nicht zwingend vor einer antiresorptiven Therapie durchgeführt werden, sondern kann auch währenddessen ablaufen. Ein weiteres besonderes Augenmerk gilt dem suffizienten Prothesensitz. Dieser sollte im Optimalfall auch vor Start der medikamentösen Therapie

hergestellt werden. Bei Bedarf sollen scharfe Knochenkanten respektive Exostosen entfernt werden. Das Recall-Intervall wird gemäß dem individuellen Risikoprofil veranschlagt. [75] Werden PatientInnen, die eine antiresorptive Medikation in der Anamnese vorweisen, an der Grazer Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit vorstellig, so erfolgt an der klinischen Abteilung für orale Chirurgie und Kieferorthopädie zunächst eine klinische und radiologische Untersuchung. Im Anschluss finden zahnmedizinische Eingriffe im Sinne einer Herdsanierung statt. Die Entscheidungsfindung nach dem optimalen Behandlungsplan erfolgt entsprechend des individuellen Risikoprofils des/der PatientInnen. Es wird diesbezüglich hohes MRONJ-Risiko, von mittleren- und niedrigem unterschieden. Die nachfolgenden Abbildungen soll dieses Schema einerseits durch die Ermittlung des Risikos, andererseits durch die Bewertung einzelner zahnmedizinischer Eingriffe veranschaulichen.

<i>Geringes Risiko</i>
vor Stent/Bypass-OP/Herzklappen-OP vor Gelenksendoprothesen-OP bei dermatologischen Erkrankungen unklarer Genese bei febrilen Zuständen unklarer Genese vor Bisphosphonat/Denosumab-Therapie (Osteoporose-Indikation)
<i>Mittleres Risiko</i>
vor Organtransplantation (Niere, Herz, Leber, Lunge, Pankreas) vor Chemotherapie vor Bisphosphonat/Denosumab-Therapie (onkologische Indikation)
<i>Hohes Risiko</i>
vor Kopf-Hals-Bestrahlung vor Knochenmarkstransplantation vor Ganzkörperbestrahlung

Tabelle 2: Risikoevaluierung Zahnklinik Graz [83]

Befund	Radikal	Semiradikal	Konservativ
Schmelz-Dentin- Karies	Kariessanierung	Kariessanierung	Kariessanierung
Karies prof., Pulpitis, Pulpennekrose	Extraktion	Endodontische Behandlung	Endodontische Behandlung
Wurzelkaries, Wurzelrest	Extraktion	Extraktion	ev. Versuch der Zahnerhaltung
st.p. WKB ohne radiolog. Herd	Revision bei Insuffizienz	Revision bei Insuffizienz	Revision bei Insuffizienz
apikale Parodontitis/Zyste	Extraktion	Revision der WKB, WSR	Revision der WKB, WSR
Gingivits/ Parodontitis ST < 6 mm	Parotherapie	Parotherapie	Parotherapie
Parodontitis ST > 6 mm	Extraktion	Extraktion	ev. zahnerhaltende Parotherapie
starker Parodontalbefall (Furkation. Grad III, Para-Endoläsion)	Extraktion	Extraktion	Extraktion
teilret. Zahn ohne Pathologie	Extraktion	Extraktion	Extraktion mittelfristig geplant
teilret. Zahn mit Pathologie	Extraktion	Extraktion	Extraktion
voll retinierter Zahn ohne klin. oder radiolog. Pathologie	radiologische Kontrolle	radiologische Kontrolle	radiologische Kontrolle
teil- oder voll ret. Zahn mit Pathologie	Extraktion	Extraktion	Extraktion
Sonstiges	Additiv Fluoridschiene, CHX, ev. PZR, Hygieneinstr., engmaschige Recalls, Entf. überstehender Füllungs- bzw. Restaurationsränder	PZR bzw. deep scaling u. root planing, Entf. überstehender Füllungs- bzw. Restaurationsränder, prov. prothet. Versorgung	PZR bzw. deep scaling u. root planing, Entf. überstehender Füllungs- bzw. Restaurationsränder, normale prothet.-restaurative Versorgung

Tabelle 3: Behandlungsschema lt. Risiko Zahnklinik Graz [83]

PatientInnen mit nicht malignen Erkrankungen sollen vor geplanter antiresorptiver Therapie über das MRONJ-Risiko aufgeklärt werden. Ebenso soll die orale Hygiene sowie der Zahnstatus optimiert werden.

Ist bereits eine medikamentöse Therapie laufend, so soll ein Absetzen der Medikation nur in Ausnahmefällen erfolgen. Entscheidend dabei sind Komorbiditäten, zusätzliche Medikamente, wie Angiogenese-Hemmer, und die Invasivität des zahnärztlichen Eingriffs. [54]

Aufgrund des anfangs geringen MRONJ-Risikos bei Osteoporose-PatientInnen unter oraler Bisphosphonat-Medikation soll die Einleitung der antiresorptiven Therapie durch ausstehende Zahnbehandlungen nicht verzögert werden. Im Gegensatz dazu ist ein Abschluss entsprechender Behandlung vor dem Einleiten einer Therapie mit Denosumab erstrebenswert, weil hierbei der Wirkungseintritt der Medikation prompt bereits mit der ersten Dosis eintritt und damit auch das MRONJ-Risiko gegeben ist. [84]

PatientInnen mit malignen Erkrankungen sollen vor geplanter antiresorptiver Therapie über das erhöhte MRONJ-Risiko aufgeklärt werden. Zusätzlich sollen, wenn es die

Gesamtsituation erlaubt, alle notwendigen zahnärztlichen Eingriffe davor durchgeführt sowie die Mundhygiene optimiert werden. Dabei ist eine epitheliale oder knöcherne Heilung vor der Einleitung der antiresorptiven Therapie erstrebenswert.

Bei PatientInnen mit malignen Erkrankungen und laufender antiresorptiver Therapie sollen oralchirurgische Eingriffe tunlichst vermieden werden. Regelmäßige Kontrollen und suffiziente Mundhygiene sind obligatorisch. Jenen PatientInnen empfiehlt die AAOMS von der Versorgung mit zahnärztlichen Implantaten Abstand zu nehmen. [54]

Die nachfolgende Tabelle illustriert die aktuellen Prophylaxe-Strategien der AAOMS.

Table 2. MRONJ PREVENTION STRATEGIES	
Pretherapy (Nonmalignant Disease)	<ul style="list-style-type: none"> • Educate patient about the potential risks associated with long-term ART.* • Optimization of dental health can occur concurrent with ART.
Pretherapy (malignant disease)	<ul style="list-style-type: none"> • Educate patients about the higher risk of MRONJ and the importance of regimented dental care. • Optimization of the dental health <i>prior</i> to the initiation of ART if systemic conditions permit (extraction of nonrestorable teeth or teeth with a poor prognosis).
During antiresorptive therapy (nonmalignant disease)	<ul style="list-style-type: none"> • No alteration of operative plan for most patients. • Considerations include drug schedule, duration of therapy, comorbidities, other medications (especially chemotherapy, steroids, or antiangiogenics), degree of underlying infection/inflammation, and extent of surgery to be performed. Drug holidays are controversial. • BTM[†] are not a useful tool to assess MRONJ risk.
During antiresorptive therapy/targeted therapies (malignant disease)	<ul style="list-style-type: none"> • Educate patients about the higher MRONJ risk in the setting of malignant disease. • Educate the patient about the importance of regimented dental care and prevention. • Avoid dentoalveolar surgery if possible. • Consider root retention techniques to avoid extractions. • Dental implants are contraindicated. • Drug holidays are controversial.

* Antiresorptive therapies.
[†] Bone turnover markers (CTX).

Tabelle 4: AAOMS Prophylaxe Management [54]

Letztlich muss im Falle von PalliativpatientInnen und akuten antiresorptiven Therapieeinleitungen immer eine Abwägung zwischen Nutzen und Risiko erfolgen. [75]

4.2 Spezielle MRONJ-Prophylaxe unter antiresorptiver Therapie im Rahmen prothetisch-restaurativer und nicht chirurgischer parodontologischer Eingriffe

RisikopatientInnen, die sich einer antiresorptiven Therapie unterziehen oder unterzogen haben, benötigen nach derzeitigem Wissensstand keine additiven prophylaktischen Maßnahmen bei den entsprechenden nicht-chirurgischen Behandlungsschritten.

Abnehmbarer Zahnersatz soll regelmäßig auf Passform und Okklusion kontrolliert werden, um Prothesendruckstellen zu verhindern. Im Allgemeinen wird daher der festsitzende Zahnersatz empfohlen, um das Risiko von Druckstellen zu verhindern. [75]

Wird ein abnehmbarer Zahnersatz angestrebt, dann soll beim teilbezahnten Gebiss eine möglichst rigide Konstruktion gewählt werden, um den Bewegungsspielraum des Prothesensattels, respektive der Prothesenbasis zu minimieren und somit Druckstellen zu reduzieren. Dahingehend soll der Prothesensattel nach dem Schneeschuh-Prinzip großflächig gestaltet werden, um den Druck pro Fläche zu verkleinern. Entsprechend wäre die Teleskop-Prothese der Modellguss-Klammer-Prothese vorzuziehen. In Abhängigkeit des Allgemeinzustandes der PatientInnen, der Grunderkrankung und der medikamentösen Therapie können Abstützungsimplantate in Erwägung gezogen werden.

Befinden sich frische Wunden im Prothesenlager, beispielsweise nach einer Extraktion, so kann jener Bereich temporär weichbleibend unterfüttert werden, um den Heilungsprozess durch bessere Druckverteilung zu fördern. Auch permanente hitzopolymerisierte elastische Liner als definitive Prothesenbasis werden diskutiert. Diesbezüglich sind regelmäßige Reinigung mit rund fünfprozentigem Natriumhypochlorid anzustreben.

Ist eine chirurgische Rekonstruktion nach Resektion ausgeprägter Defekte nicht denkbar, kann ein Obturator als prothetischer Lösungsansatz verwendet werden. [85]

Regelmäßige professionelle Zahnreinigungen sind obligat. Im Allgemeinen sind nach derzeitigem Stand keine Vorkehrungen bezüglich der konservativen initialen parodontalen Therapie zu treffen. Mundspüllösungen und Gele mit Chlorhexidin sowie die low-level-Lasertherapie (LLLT) können adjuvant eingesetzt werden.

Im MRONJ Stadium 2 und 3 wird bei der Durchführung parodontaler Wurzelglättungen mit Scalern und Küretten eine antibiotische Abschirmung empfohlen. [82]

4.3 Spezielle MRONJ-Prophylaxe im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe

Neben der allgemeinen Prophylaxe finden sich Konzepte, um im Zuge eines oralchirurgischen Eingriffs eine MRONJ-Risikominderung zu erlangen. Darunter fallen die Anwendung von Mundspüllösungen und Antibiotika, aber auch die Planung des Eingriffs im Talspiegel zwischen zwei Medikamentengaben, das Absetzen von Medikamenten sowie die primäre Deckung des Operationsgebietes nach dem Eingriff.

Die Abwägung, ob die Durchführung eines oralchirurgischen Eingriffs angesichts des Risikos und Nutzens überhaupt sinnvoll ist, korreliert unweigerlich mit dem Gesamtzustand der PatientInnen. [75]

Die AAOMS verweist darauf, dass derzeit noch keine klärende Aussage getroffen werden kann, ob ein Absetzen antiresorptiver Medikamente vor einer oralchirurgischen Intervention zu einer MRONJ-Risikominderung führt. Bestätigt ist, dass ein größtmöglicher zeitlicher Abstand zwischen zwei Denosumab Dosen die Risikominderung begünstigt. [54]

Ist eine oralchirurgische Intervention angezeigt, empfiehlt sich eine systemische Antibiose, die am Tag vor dem Eingriff begonnen und zumindest bis zur epithelialen Heilung und klinischen Entzündungsfreiheit fortgeführt wird. Neben oralen Antibiotika, wie Amoxicillin 1Gramm und Clindamycin 600 mg, eignet sich bei Bedarf auch eine intravenöse Antibiose. Weitere prophylaktische Maßnahmen sind die intraoperative Glättung scharfer Knochenkanten und ein primärer spannungsfreier Wundverschluss unter Bildung eines mukoperiostalen Lappens sowie ein tunlichst atraumatisches chirurgisches Vorgehen, um insgesamt Wunddehiszenzen und Infektionen zu vermeiden. In den Folgetagen nach dem Eingriff wird eine breiige bis flüssige Nahrungsaufnahme empfohlen. Letztlich sind gemäß der allgemeinen Prophylaxe-Maßnahmen regelmäßige Kontrolluntersuchungen entsprechend des individuellen Risikoprofils durchzuführen. [75]

4.3.1 Dentale Implantate und Knochen-Augmentationen

Gleichermaßen wie bei oralchirurgischen Eingriffen können auch Implantat-chirurgische Eingriffe das Entstehen einer MRONJ mit sich ziehen. Inwieweit dentale Implantate langfristig einen Risikofaktor für MRONJ darstellen, wird zukünftige Forschung zeigen. [71] [72] [73]

Nichtsdestotrotz wird im Gegensatz zu rein schleimhautgetragenen Prothesen durch Miteinbeziehung zahnärztlicher Implantate eine Entlastung der Gingiva geschaffen und so Prothesendruckstellen vermieden. Dahingehend wird eine Reduktion des MRONJ-Risikos erreicht. Außerdem kann durch die Pfeilervermehrung die Prognose der Restbezahnung verbessert werden, sodass bei entsprechend geringem Risikoprofil eine Implantation zur tegumentalen Entlastung durchaus empfohlen ist. Bedingt durch die Hemmung von Angiogenese und Remodelling des Knochens ist von Knochen-Augmentationen Abstand zu nehmen. [86]

Eine verlängerte Einheilungszeit der Implantate im Allgemeinen erscheint sinnvoll.

Zur Entscheidungsfindung, ob eine Implantation indiziert ist, wird das individuelle MRONJ-Risikoprofil herangezogen. Zusätzlich müssen weitere Risikofaktoren, wie Allgemeinerkrankungen und potenziell die Wundheilung störende Faktoren, berücksichtigt werden. [77]

5 Komplikation MRONJ – oralchirurgisches Management

Grundsätzlich kann eine medikamentenassoziierte Kiefernekrose konservativ und/oder chirurgisch therapiert werden. Davon abgesehen existieren adjuvante Therapieansätze, welche von der jeweiligen Fachgesellschaft und Studie als solche deklariert, oder den konservativen beziehungsweise chirurgischen Therapieansätzen zugesprochen werden. [54] [70] [87]

In Abhängigkeit von dem MRONJ-Stadium und des Allgemeinzustandes der PatientInnen wird die Therapie individuell bestimmt. Das Ziel ist die Heilung, aber auch die Verbesserung der Lebensqualität. Demgemäß können sowohl kurative als auch palliative Therapieansätze zulässig sein. [54]

Erfahrene BehandlerInnen sowie interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Hausarzt/Hausärztin und/oder OnkologInnen sind vorteilhaft.

Engmaschige Kontrolluntersuchungen und ein entsprechendes Mitwirken der PatientInnen sind die Voraussetzungen für einen Therapieerfolg und für die Verhinderung von Rezidiven.[75]

5.1 Konservative Therapie

5.1.1 Stadium 0 – „at risk“

Die Empfehlung für symptomatische PatientInnen im Stadium 0 seitens der AAOMS besteht seit 2014 unverändert. Es wird eine symptomatische Therapie angestrebt, bestehend aus Schmerzmitteln und Antibiotika. [54] [58]

Rugani et al. empfehlen, neben schmerzlindernden und entzündungshemmenden Medikamenten, antiseptische Mundspülungen, low-level-Lasertherapie (LLLT) sowie antimikrobielle Medikamente. Außerdem sollen lokale Risikofaktoren ausgeschaltet werden. [88]

5.1.2 Stadium 1

2016 veröffentlichte eine österreichische Forschungsgruppe ein Position Paper. PatientInnen im MRONJ Stadium 1 sollen darauf beruhend konservativ mit antiseptischen Mundspüllösungen und Mundhygieneschulung an der betroffenen Lokalisation behandelt werden. Exemplarisch eignet sich 0,12-prozentig Chlorhexidingluconat. Die Kontrolluntersuchungen finden vierteljährlich statt. [89] Dieses Behandlungskonzept wurde

2014 auch von der AAOMS postuliert. [58] Im aktuellen Position Paper der AAOMS findet sich neben dem konservativen Therapieansatz auch die Option einer chirurgischen Intervention. [54]

Rugani et. al. empfehlen freiliegende Knochenareale täglich drei Mal mit antiseptischen Spüllösungen zu spülen und das Areal anschließend mit Solcoseryl-Adhäsivpaste abzudecken. Es erfolgen wöchentliche Kontrolluntersuchungen. Tritt nach acht Wochen keine Besserung ein, ist eine chirurgische Therapie indiziert. [88]

Ristow et. al. untersuchten 2019 die Effektivität eines rein konservativen Therapieansatzes. Nur bei 8,7 Prozent der untersuchten PatientInnen mit MRONJ Stadium 1 kam es dabei zu einer epithelialen Heilung. Dahingehend wird die klare Empfehlung ausgesprochen, neben der konservativen Therapie, wenn möglich, frühzeitig chirurgisch zu intervenieren. [90]

5.1.3 Stadium 2 und 3

Zur Linderung symptomatischer PatientInnen im Stadium 2 können zusätzlich Antibiotika über einen längeren Zeitraum zum Einsatz kommen. Die Studientendenz spricht für eine Langzeit-Antibiose von drei bis vier Wochen, wobei eine epitheliale Heilung angestrebt wird. Empfehlenswert für die Auswahl des Präparats ist eine Antibiogramm, gleichwohl in akuten Situationen ein Breitspektrum-Antibiotikum verschrieben werden kann. Tritt keine Besserung ein, ist eine chirurgische Intervention indiziert, hierbei wird die Antibiose fortgeführt. [91]

Im Gegensatz zum aktuellen Konzept von 2022 strebte die AAOMS zwischen 2007 und 2014 noch ein konservativeres Behandlungskonzept an. Chirurgische Interventionen sollten nur bei multiplen Antibiotika-Resistenzen in Betracht gezogen werden. [58] [92]

In der Studie von Ristow et. al. konnte gezeigt werden, dass auch eine zusätzliche Langzeit-Antibiose bei PatientInnen mit MRONJ-Stadium 2 oder 3 in den überwiegenden Fällen zu keinem Therapieerfolg führt. Initial wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 9,5 Monaten bei rund 60 Prozent der untersuchten Personen ein Therapieerfolg im Sinne einer Rücküberführung in das MRONJ-Stadium 1 erzielt. Jedoch konnte nach einem längeren Beobachtungszeitraum von weiteren rund 10 Monaten bei knapp 78 Prozent dieser Personen irreversible MRONJ Stadium 2 oder 3 festgestellt werden. [90]

Nichtsdestotrotz kann auch eine Fortführung der konservativen Therapie bei PatientInnen im Stadium 2 oder 3 zu einer Abstoßung des Sequesters samt anschließender epithelialer

Heilung führen, was letztlich einen Therapieerfolg bedeutet. Dieses Prozedere wird dann angestrebt, wenn eine chirurgische Intervention, beispielsweise aufgrund des medizinischen Allgemeinzustands der PatientInnen, kontraindiziert ist. Bei schwer erkrankten PatientInnen ist die Abwägung einer chirurgischen Intervention im Hinblick auf das Ziel einer Verbesserung der Lebensqualität entscheidend. [54]

5.2 Chirurgische Therapie

Der therapeutische Erfolg chirurgischer Interventionen korreliert mit dem MRONJ-Stadium, der verabreichten Medikation, Komorbiditäten und Risikofaktoren sowie dem medizinischen Allgemeinzustand der PatientInnen. Dahingehend wurden bei rund 69 Prozent eine Heilung oder Verbesserung des klinischen Bildes erreicht. [93]

Ausgedehnte Resektionen mit Sicherheitsabstand führen zu initialen Erfolgsraten von 91,6 Prozent unter oraler Bisphosphonat Therapie, beziehungsweise 89,7 Prozent unter intravenöser Bisphosphonat Therapie. [94].

Die Erfolgsrate chirurgischer MRONJ-Interventionen unter der Therapie mit Angiogenese-Hemmern ist noch nicht ausreichend erforscht. [70]

5.2.1 Stadium 1

Es besteht Uneinigkeit, ob resektive Therapieansätze lediglich bei einer Verschlechterung des klinischen Bildes angezeigt sind oder einen vorzeitigen Therapieerfolg bedeuten können. Operative Resektionen haben vor allem im frühen MRONJ-Stadium eine hohe Erfolgsquote. Sie werden bei schneller Progression der MRONJ-Läsionen bevorzugt oder im Rahmen der konservativen Therapie, falls keiner Besserung erzielt werden kann.

Diesbezüglich ist vorab eine Bildgebung obligatorisch, um das Resektionsgebiet zu beurteilen und zum Schluss eine histologische Abklärung empfehlenswert, um Differentialdiagnosen auszuschließen. [75]

Die antibiotische Abschirmung ist zumindest für den Zeitraum einen Tag präoperativ bis 10 Tage postoperativ erstrebenswert. Hier soll auch die Nahtentfernung erfolgen. [88]

Im Zuge der Bildung eines mukoperiostalen Lappens soll eine gute Übersicht der Läsion zustande kommen. Im nächsten Schritt wird der nekrotische Knochen so reseziert, dass in den Randbereichen mit Sicherheitsabstand zum ursprünglichen Defekt gesunder und damit durchbluteter Knochen vorzufinden ist. [95]

Rugani et. al. nutzen den sogenannten ER:Yag-Laser, um verbliebene nekrotische Knochenareale zu entfernen. Im Anschluss erfolgt ein spannungsfreier Wundverschluss mit doppelschichtigen Nähten im Sinne einer primären Deckung samt Glättung scharfer Knochenkanten. Die Patientinnen werden angehalten, Zahnersatz bis auf Weiteres zu karnisieren. Klinische Nachkontrollen erfolgen jeden zweiten Tag für 14 Tage. Sollte es zu Wunddehiszenzen kommen, werden die PatientInnen mittels low-level-Lasertherapie und dreiprozentiger Wasserstoffperoxid-Spülungen behandelt. Postoperative radiologische Kontrolluntersuchungen finden nach drei und zwölf Monaten statt, allgemeine Kontrolluntersuchungen zusätzlich nach einem und sechs Monaten. [88]

5.2.2 Stadium 2

Um im Rahmen des operativen Eingriffs die antimikrobielle Kontamination des Resektionsgebietes zu minimieren, werden im Behandlungskonzept der Grazer Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits bis zu zwei Wochen präoperativ konservative Behandlungsmaßnahmen durchgeführt. Im Anschluss erfolgt das operative Vorgehen gleich dem Stadium 1. [88]

5.2.3 Stadium 3

Sofern es umsetzbar ist, sollen PatientInnen mit Kontinuitätsdefekten, die im Zuge operativer Resektionen bei MRONJ Stadium 3 auftreten können, mit Osteosyntheseverfahren unter der Anwendung mikrovaskulärer rekonstruktiver Chirurgie behandelt werden. [75] Auch wenn keine chirurgische Rekonstruktion möglich ist, kann eine zahnärztlich prothetische Rekonstruktion erfolgen, um funktionelle und ästhetische Ansprüche zu verbessern. [85]

Die folgenden Grafiken aus dem Position Paper 2022 der AAOMS sollen zur bildlichen Veranschaulichung derer Therapie Protokolle dienen.

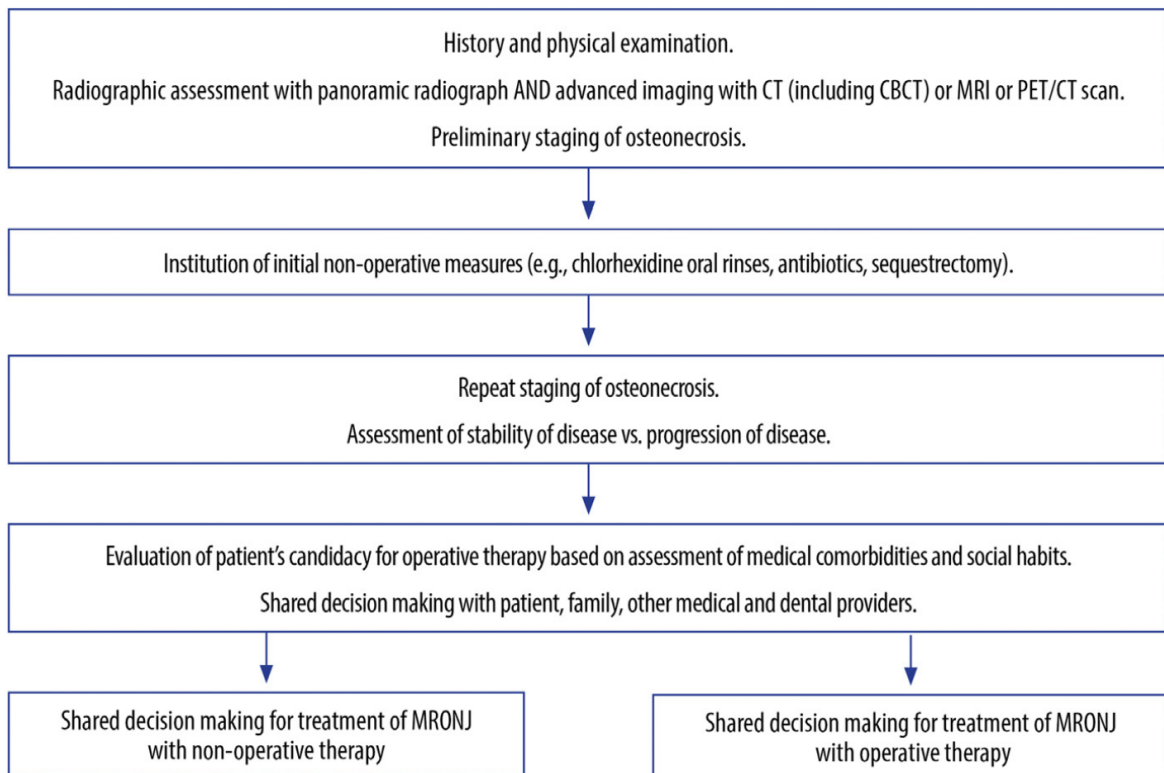


Abbildung 11: Therapie Evaluation [54]

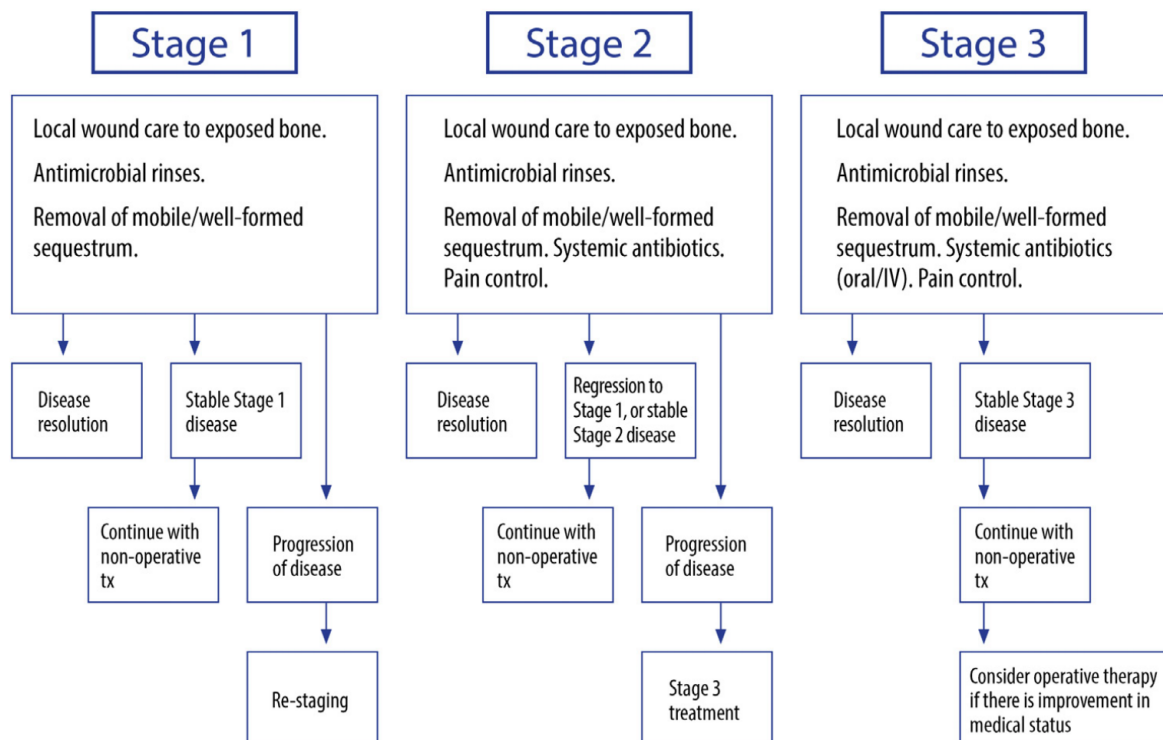


Abbildung 12: Konservatives Therapiekonzept [54]

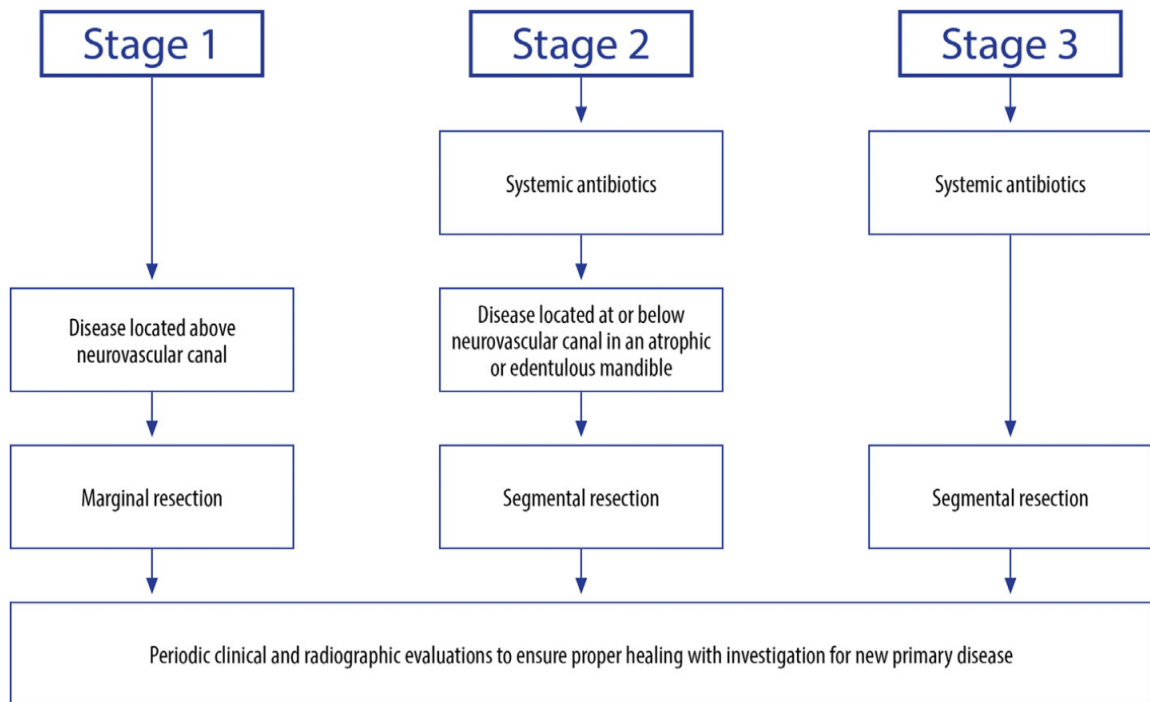


Abbildung 13: Chirurgisches Therapiekonzept: Mandibula [54]

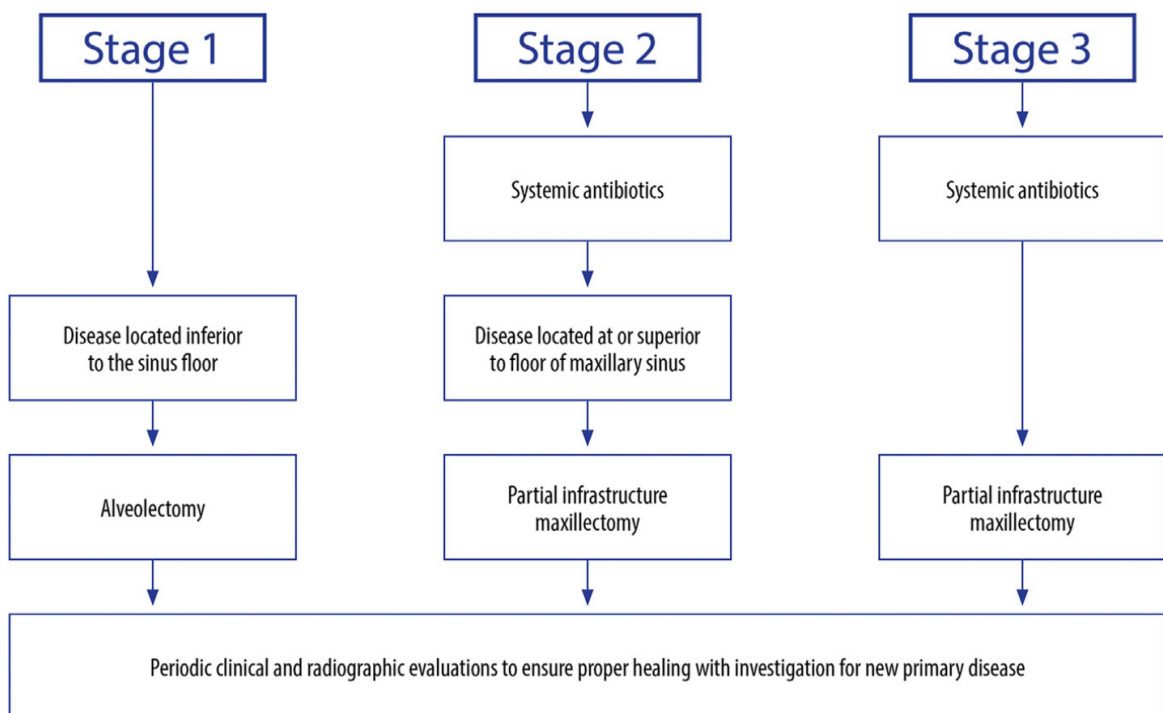


Abbildung 14: Chirurgisches Therapiekonzept: Maxilla [54]

5.3 Adjuvante Therapiekonzepte

In der Literatur werden weitere Therapiekonzepte beschrieben mit teils vielversprechenden Erfolgsraten. Allerdings ist die Aussagekraft vieler Studien gering und weitere umfangreiche Forschung notwendig. [87]

5.3.1 Ozontherapie

Medizinisches Ozon wird aufgrund antimikrobieller und antioxidativer Eigenschaften bei chronischen Wunden eingesetzt. Die adjuvante Anwendung bei MRONJ-Läsionen wird vor allem bei multimorbiden PatientInnen diskutiert, welche keiner chirurgischen Intervention unterzogen werden können. Intraepitheliale Injektionen, bestehend aus einer Mischung von Sauerstoff und Ozon, können die Bildung eines Sequesters, die Wundheilung und die Schmerzreduktion fördern sowie als Alternative zur Langzeit-Antibiose verwendet werden. Nichtsdestotrotz ist für die Integrierung in bestehende Behandlungskonzepte weitere Forschung ausständig. [96]

5.3.2 Hyperbare Sauerstofftherapie

Bei der hyperbaren Sauerstofftherapie durchlaufen die PatientInnen zwei Mal täglich über einen Zeitraum von 40 Tagen eine hyperbare Sauerstofftherapie mit einem Druck von rund zwei Bar. Dabei wurden schnellere Wundremissionen und eine Schmerzreduktion erreicht. [97]

Nicht unwesentlich ist hierbei der Zeit- und logistische Aufwand, der von PatientInnen in Kauf genommen werden muss. Wenngleich die hyperbare Sauerstofftherapie auch als adjuvantes Therapiekonzept bei Osteoradionekrosen eingesetzt wird, ist bezüglich der MRONJ-Therapie noch weitere Forschung nötig. [98]

5.3.3 Lasertherapie

Die Anwendung von Lasertherapien ist sehr heterogen. Dies ist durch unterschiedliche Laser und verschiedene Behandlungsprotokolle bedingt. Man unterscheidet den Gewebeabtrag durch leistungsstarke Laser und die Gewebestimulation durch leistungsschwache Laser. [87]

Die Gewebestimulation im Rahmen der low-level-Lasertherapie (LLLT) vermindert sowohl in der konservativen MRONJ-Therapie als auch im Rahmen chirurgischer Intervention

klinische Symptome wie Schmerzen und fördert die Heilung in einem frühen MRONJ-Stadium. [99]

In Kombination mit antimikrobiell wirksamen Zusätzen wie Methylenblau oder Toluidinblau kann außerdem ein antimikrobieller photodynamischer Effekt hervorgerufen werden. Dabei werden die antimikrobiell wirksamen Zusätze lokal appliziert und von den Mikroben aufgenommen. In Anwesenheit von Sauerstoff kommt es nun bei der Bestrahlung in einem festgelegten Frequenzbereich mit dem entsprechenden Laser zur Bildung hoch aktiver freier Sauerstoffradikale. Diese wirken zytotoxisch und führen zum Tod der Mikroben. [100]

High-level-laser-surgery mit dem sogenannten Er:Yag-Laser eignen sich gut für den knöchernen Gewebeabtrag im Rahmen chirurgischer Interventionen und erzielen gute Ergebnisse bezüglich der Wundheilung. [99]

5.3.4 Fluoreszenz orientierter Nekrose Abtrag

Natürlicher Knochen, aber auch jener, der mit Tetrazyklin angereichert wurde, fluoresziert im Gegensatz zu nekrotischem Knochen bei der Emittierung von Licht in einem Frequenzbereich zwischen 400-460 nm. So können Defektgrenzen besser dargestellt werden. Dieses Konzept kann bei chirurgischen Resektionen im Rahmen der MRONJ-Therapie angewendet werden. [101]

5.3.5 Teriparatid

Der Wirkstoff Teriparatid stimuliert als biotechnologisch hergestellte Parathormon-Sequenz die Osteoblasten und den Knochenumsatz. Damit wird die Defektheilung knöcherner Läsionen im Rahmen einer chirurgischen Intervention verbessert. [102]

Der kurzzeitige Einsatz in Kombination mit einem Antibiotikum könnte Verbesserungen in der Wundheilung bringen. Allerdings ist die derzeitige Studienlage gering und daher weitere Forschung notwendig. [103]

5.3.6 PRF

Einige Studien postulieren die Anwendung von platelet rich fibrin (PRF) im Rahmen der chirurgischen Therapie bei MRONJ-Läsionen, um eine schnellere Wundheilung zu erzielen,

aber auch als prophylaktische Maßnahme im Rahmen oralchirurgischer Eingriffe unter antiresorptiver Therapie. [87] [104]

5.3.7 Bovines Lactoferrin

Calvani et al berichtet von der adjuvanten postoperativen Anwendung von bovinem Lactoferrin. Dabei soll es postoperativ zu schnelleren Wundheilungen kommen, allerdings wird weitere Forschung benötigt. [105]

5.3.8 Vitamin E und Pentoxifyllin

Pentoxifyllin und Vitamin E können adjuvant in der konservativen MRONJ-Therapie eingesetzt werden. Fallstudien berichten von Schmerzreduktion und verbesserter Wundheilung. Um eine größere Aussagekraft zu erreichen, wird dafür plädiert, in zukünftigen Studien spezifische MRONJ-Protokolle zu erarbeiten. [106]

5.3.9 Postoperative Nahrungsadaptation

Anpassungen der Kostform und temporäre nasogastrale Sonden zur Schonung der Wunde werden diskutiert, aber für eine klare Empfehlung fehlen entsprechende Studien. [75]

6 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, den aktuellen Wissensstand medikamentenassoziierter Kiefernekrosen zu beleuchten und dabei ein Augenmerk auf oralchirurgische Eingriffe zu richten.

Die therapeutischen Vorteile antiresorptiver Medikamente dürfen bei der Diskussion rund um medikamentenassozierten Kiefernekrosen nicht außer Acht gelassen werden.

Eine Reduktion des Frakturrisikos bei Osteoporose ist am besten durch antiresorptive Medikamente belegt. [17] Beim Morbus Paget führen diese zu einer deutlichen Schmerzreduktion der PatientInnen und verbessern damit die Lebensqualität. [25]

Ähnliche Ergebnisse können bei der Medikation im Zusammenhang mit Knochenmetastasen und Riesenzelltumoren beobachtet werden, wobei zusätzlich pathologische Frakturen vorgebeugt werden. [15] [31]

Auch bei Kindern werden therapeutische Vorteile beobachtet, jedoch ist die Studienlage dazu rar und oft keine Zulassung für die Therapie gegeben. Diesbezüglich wären zukünftige Forschungsprojekte sinnvoll.

Trotz aller medikamentösen Vorteile gibt es schwerwiegende Nebenwirkungen. Deswegen verweist der Dachverband Osteologie darauf, dass körperliche Aktivität und eine ausgewogene Ernährung essenzielle Bestandteile zum Erhalt der allgemeinen Gesundheit sind. [17] Diese These wird auch durch andere Studien bestärkt.[79]

Aus zahnmedizinischer Sicht stellt die potenzielle Nebenwirkung einer medikamentenassoziierter Kiefernekrose eine entscheidende Komplikation dar, welche es zu verhindern gilt. In letzter Zeit werden immer mehr Medikamente mit einer Assoziation zu MRONJ beobachtet, während die Ätiologie nach wie vor nicht endgültig geklärt ist. Einen entscheidenden Risikofaktor stellen allerdings antiresorptive Medikamente dar.

In der Vergangenheit wurde der Terminus bisphosphonat related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) verwendet. Mit der Markteinführung und dem Bekanntwerden derselben Problematik unter medikamentöser Therapie mit Denosumab wurde die Definition in antiresorptiv agent related osteonecrosis of the jaw (AR-ONJ) unbenannt.

In den letzten Jahren wurden immer mehr Medikamente, im speziellen Angiogenese-Hemmer, bekannt, die eine Kiefernekrose begünstigen können. Deshalb spricht man aktuell von medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Nichtsdestotrotz steht der

Großteil derartiger Kiefernekrosen im Zusammenhang mit antiresorptiven Medikamenten. [57] [58]

Aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen, Dosierungen und Einsatzbereiche der verwendeten Präparate ist die Datenlage hinsichtlich der MRONJ-Prävalenz sehr heterogen. Während die MRONJ-Prävalenz bei Osteoporose unter 0,5 Prozent liegt, werden bei malignen Erkrankungen Werte zwischen 1 und 28 Prozent publiziert. Diesbezüglich sind starke Schwankungen der betrachteten Studien zu beobachten. [64] [65] [66] [67] [68] [69] Allein wegen der heutzutage standardmäßig gesetzten prophylaktischen Maßnahmen sind ältere mit neueren Studien bezüglich der MRONJ-Prävalenz womöglich schwieriger zu vergleichen. Es benötigt prospektive Studien mit einheitlich strukturierten Studiendesigns, um zukünftig die exakte MRONJ-Prävalenz in Bezug auf das verwendete Medikament und das Einsatzgebiet bestimmen zu können. Nachdem die Langzeitdaten von besonderem Interesse sind, ist dieses Ziel schwierig und nur langfristig umzusetzen.

Die AAOMS teilt 2022 MRONJ in vier Stadien ein und hat dabei leichte Änderungen gegenüber der ursprünglichen Klassifikation von 2014 vorgenommen. [54] [58]. Eine italienische Gruppe rund um Giuseppina Campisi, aber auch Schiodt et. al. fordert eine stärkere Gewichtung der radiologischen Früherkennung, weil radiologische Manifestationen oft vor der klinischen Symptomatik auftreten. Dementsprechend können PatientInnen in MRONJ-Frühschritten einerseits oftmals nicht eindeutig einem Stadium der AAOMS zugeteilt werden. Andererseits kann es dazu kommen, dass durch die starke Gewichtung klinischer Parameter eine MRONJ womöglich erst zu einem späteren Zeitpunkt diagnostiziert wird. [60] [61] [62]

Dem widerspricht die AAOMS mit dem Argument, falsch positive MRONJ-Fälle vermeiden zu wollen. [62]

Die allgemeine MRONJ-Prophylaxe wird von den unterschiedlichen Fachgesellschaften heutzutage ähnlich gehandhabt. Diesbezüglich konnten keine relevanten Interessenskonflikte erhoben werden.

Oralchirurgische Eingriffe sollen unter der Vorkehrung spezieller Prophylaxe Maßnahmen stattfinden. Gut erforscht und sinnvoll erscheint das Spülen mit antiseptischen Mundspüllösungen, die antibiotische Abschirmung, die Behandlung im Talspiegel zwischen zwei verabreichten Dosen antiresorptiver Medikamente, die primäre Deckung und Glättung

scharfer Knochenkanten sowie breiige Nahrung für die postoperative Zeit, um Traumata zu vermeiden.

Ob ein Absetzen der antiresorptiven Therapie sinnvoll ist, ist noch nicht gänzlich geklärt. Nichtsdestotrotz müsste diesbezüglich eine mögliche Reduktion des MRONJ-Risikos gegen die Konsequenzen einer abgesetzten antiresorptiven Therapie abgewogen werden. Außerdem müssten die unterschiedlichen Wirkmechanismen mit den entsprechenden Halbwertszeiten der Präparate beachtet werden.

Eine neue S3 Leitlinie, welche sich mit Implantaten und MRONJ beschäftigt, wird demnächst veröffentlicht. Derzeit ist die Studienlage bezüglich dentaler Implantate unter antiresorptiver Therapie kontrovers. Während Andersen et. al. gute Ergebnisse bei dentalen Implantaten und Tumorpatienten unter hochdosierter antiresorptiver Therapie erzielen, steht die Gruppe um Pichardo et. al. der Implantation bei Patienten unter antiresorptiver Therapie im Allgemeinen skeptisch gegenüber. [72] [73]

Die deutsche Fachgesellschaft für Implantologie (DGI) verweist darauf, dass unter Beachtung und Gewichtung der Risikofaktoren sowie einer entsprechenden Selektion der PatientInnen eine prothetische Versorgung mit Implantaten durchaus sinnvoll erscheinen kann. Knochenaugmentationen sollen möglichst vermieden werden. [77]

Die Datenlage rund um knöchernen Augmentation und antiresorptiver Therapie ist insgesamt spärlich erforscht. Es konnten keine Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Augmentationsmaterialien gefunden werden.

Im Zuge der Recherche konnten außerdem keine Ergebnisse oder Empfehlungen bezüglich der Anwendung parodontal-chirurgischer Eingriffe unter antiresorptiver Therapie erhoben werden.

Besteht eine MRONJ, gibt es konservative, chirurgische und adjuvante Therapiekonzepte.

Ristow et. al. haben gezeigt, dass eine rein konservative MRONJ-Therapie nur in Ausnahmefällen zielführend ist. Die Therapieplanung sollte dahingehend, wenn möglich, eine frühzeitige chirurgische Intervention umfassen. [90]

Gleichwohl die AAOMS in der Vergangenheit ein konservatives Therapiekonzept in allen MRONJ-Stadien anstrebte, hat im aktuellen Position Paper nunmehr eine frühzeitige chirurgische Intervention Priorität. [54] [58] [92]

Die konservative Behandlung umfasst lokal desinfizierenden Maßnahmen und diverse adjuvanten Therapie Optionen, beispielsweise die Behandlung mit Softlasern, Ozon, Vitamin E und Pentoxifylline. [54] [75] [89] [96] [99] [106]

Bezüglich adjuvanter konservativer Konzepte sei erwähnt, dass einzelne Studien zwar vielversprechende Ergebnisse präsentieren, aufgrund geringer Fallzahlen aber weitere Forschung benötigt wird. Die Anwendung der konservativen Therapie hat in den frühen MRONJ-Stadien eine stärkere Gewichtung, während sie im Stadium 2 und 3 in den Hintergrund wandert. Bei PatientInnen im Stadium 2, die symptomatisch sind und Schmerzen aufweisen, ist eine Langzeitantibiose indiziert. [91]

Der Konsens der Studienlage ist sich einig, dass chirurgische Interventionen hinsichtlich des Erfolgs der konservativen Therapie überlegen und auch im Stadium 1 indiziert sind. Vorab ist eine Bildgebung zur Beurteilung des Defektausmaßes obligat. Die Resektion erfolgt dabei unter den bekannten prophylaktischen Maßnahmen. [54] [75] [90]

Auch bezüglich chirurgischer Interventionen existieren zahlreiche adjuvante Therapiekonzepte. Wiederum ist die Studienlage rar und weitere Forschung nötig.

Letztlich muss besonders bei multimorbiden PatientInnen mit schlechtem Allgemeinzustand abgewogen werden, ob eine oralchirurgische Intervention sinnvoll ist und mit den Zielen der MRONJ-Therapie, nämlich der Heilung, aber auch der Verbesserung der Lebensqualität einher geht. [54] [75]

7 Literaturverzeichnis

- [1] Hartmann M, Pabst M-A, Dohr G. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie. Wien: Facultas Verlags- und Buchhandels AG; 2011.
- [2] Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>.
- [3] Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem* 2018;55:308–27. <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>.
- [4] Cremers S, Drake MT, Hal Ebetino | F, Bilezikian JP, Graham | R, Russell G, et al. Pharmacology of bisphosphonates 2019. <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>.
- [5] Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, Noguchi T, Shen WR, Qi J, et al. Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/IJMS21145169>.
- [6] Martin TJ, Sims NA. RANKL/OPG; Critical role in bone physiology. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16:131–9. <https://doi.org/10.1007/S11154-014-9308-6/FIGURES/1>.
- [7] Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab* 2021;39:2–11. <https://doi.org/10.1007/S00774-020-01175-1>.
- [8] Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *Biomed Res Int* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6910312>.
- [9] Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/IJMS20225525>.
- [10] Horn F. Biochemie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. <https://doi.org/10.1055/b0000000082>.
- [11] Carrillo-López N, Martínez-Arias L, Fernández-Villabrille S, Ruiz-Torres MP, Dusso A, Cannata-Andía JB, et al. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders. *Calcif Tissue Int* 2021;108:439–51. <https://doi.org/10.1007/S00223-020-00803-2>.
- [12] Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/NU12041011>.
- [13] Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021. <https://doi.org/10.1055/b0000000462>.
- [14] Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17. <https://doi.org/10.1007/S11914-019-00498-X>.
- [15] Agaimy A. Pathologie: Das Lehrbuch (6. vollständig überarbeitete Auflage). München: Elsevier; 2019.
- [16] Scheidt-Nave C, Banzer D, Abendroth K. Schlussbericht multizentrische Studie zu Verteilung, Determination und prädiktivem Wert der Knochendichte in der deutschen Bevölkerung. Förderprojekt Des Bundesministeriums Für Forschung Und Technologie, Förderkennzeichen 01KM 1997;9304:1–45.
- [17] Dachverband Osteologie e.V. S3 Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE 2017.
- [18] Stada Arzneimittel GmbH A-1190 Wien. Fachinformation Alendronstad 70 mg einmal wöchentlich Tabletten 2021. <https://austria-codex.at/?q=ab0a01> (accessed April 15, 2023).

- [19] STADA Arzneimittel GmbH 1190 Wien. Fachinformation Risedronat Stada einmal wöchentlich 35 mg - Filmtabletten 2020. <https://austria-codex.at/?q=b71101> (accessed April 15, 2023).
- [20] Accord Healthcare S.L.U., 08039 Barcelona S. Fachinformation Ibandronic Acid Accord 2 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022. <https://austria-codex.at/?q=cd4501> (accessed April 16, 2023).
- [21] Accord Healthcare S.L.U., 08039 Barcelona S. Fachinformation Zoledronsäure Accord 4 mg/5 ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2022. <https://austria-codex.at/?q=d10701> (accessed April 16, 2023).
- [22] Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda N. Fachinformation Prolia 60 mg - Injektionslösung in einer Fertigspritze 2022. <https://austria-codex.at/?q=bf2b01> (accessed April 16, 2023).
- [23] UCB Pharma S.A.B, 1070 Brüssel B. Fachinformation Evenity 105 mg - Injektionslösung im Fertigpen 2019. <https://austria-codex.at/?q=e4d401> (accessed April 16, 2023).
- [24] Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. *Am J Med* 2018;131:1298–303. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2018.04.028>.
- [25] Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019;34:579–604. <https://doi.org/10.1002/JBMR.3657>.
- [26] Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA* 2022;328:1624–36. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2022.18331>.
- [27] Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. 1210 Wien. Fachinformation Pamidronat Dinatrium Pfizer 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsösung 2021. <https://austria-codex.at/?q=aafb01> (accessed April 15, 2023).
- [28] Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda N. Fachinformation XGEVA 120 mg - Injektionslösung 2021. <https://austria-codex.at/?q=c67601> (accessed April 16, 2023).
- [29] Esteve Pharmaceuticals GmbH, Hohenzollerndamm 150-151, 14199 Berlin. Fachinformation Lodronat 520 mg -Filmtabletten 2021. <https://austria-codex.at/?q=83d701> (accessed April 15, 2023).
- [30] Clézardin P, Coleman R, Puppò M, Ottewell P, Bonnelye E, Paycha F, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol Rev* 2021;101:797–855. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00012.2019>.
- [31] Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie 2016.
- [32] Coleman RE, Croucher PI, Padhani AR, Clézardin P, Chow E, Fallon M, et al. Bone metastases. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6. <https://doi.org/10.1038/S41572-020-00216-3>.
- [33] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nach- sorge für Patienten mit mono- klonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom 2022.
- [34] Ruggiero SL. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ): Initial Discovery and Subsequent Development. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009;67:13–8. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2008.10.005>.
- [35] Gysling E. Synopsis Alendronat. *Pharma-Kritik* 1996;Nr. 3:9–12.
- [36] Krüger TB, Herlofson BB, Landin MA, Reseland JE. Alendronate alters osteoblast activities. *Acta Odontol Scand* 2016;74:550–7. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1217041>.

- [37] Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent* 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/471035>.
- [38] Bartl R, editor. Bisphosphonate – eine Erfolgsstory in der Osteologie! Osteoporose Prävention - Diagnostik - Therapie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. <https://doi.org/10.1055/b-0034-8096>.
- [39] Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hoffmann F, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (13. Auflage). München: Elsevier Urban Fischer; 2022.
- [40] Atnahs Pharma Netherlands B.V., DK-2300 København Dänemark. Fachinformation Bondronat 50 mg - Filmtabletten 2021. <https://austria-codex.at/?q=a71c01> (accessed April 15, 2023).
- [41] Atnahs Pharma Netherlands B.V., DK-2300 København S D. Fachinformation Bondronat 6 mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2021. <https://austria-codex.at/?q=a5e501> (accessed April 15, 2023).
- [42] Sandoz Pharmaceuticals d.d., 1000 Ljubljana Slowenien. Fachinformation Aclasta 5 mg - Infusionslösung 2022. <https://austria-codex.at/?q=aa3401> (accessed April 15, 2023).
- [43] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Medizinmarktaufsicht, Traisengasse 5 1200 Wien. Arzneispezialitätenregister-Online Suche Arzneispezialitäten 2023. https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx;jsessionid=OR6JMTi9eKUw4LCKQjHUv1810gctH8xfvXdm2FftUKDZHXwlt9V!-1209579689?_adf.ctrl-state=ywbt6sp22_4 (accessed April 16, 2023).
- [44] Organon Healthcare GmbH, 80331 München D. Fachinformation Fosamax einmal wöchentlich 70 mg Tabletten 2022. <https://austria-codex.at/?q=9e4c01> (accessed April 16, 2023).
- [45] Theramex Ireland Limited DI. Fachinformation Actonel einmal wöchentlich 35 mg - Filmtablette 2019. <https://austria-codex.at/?q=a34001> (accessed April 16, 2023).
- [46] Atnahs Pharma Netherlands B.V., DK-2300 Kopenhagen D. Fachinformation Bonviva 3mg - Injektionslösung 2021. <https://austria-codex.at/?q=ac7701> (accessed April 16, 2023).
- [47] Kiss E, Kuluncsics Z, Kiss Z, Poór G. [Biotechnological advances in monoclonal antibody therapy: the RANK ligand inhibitor antibody]. *Orv Hetil* 2010;151:2137–44. <https://doi.org/10.1556/OH.2010.29010>.
- [48] Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging* 2018;35:163–73. <https://doi.org/10.1007/S40266-018-0525-7>.
- [49] Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther* 2022;39:58–74. <https://doi.org/10.1007/S12325-021-01936-Y>.
- [50] Tanaka S, Matsumoto T. Sclerostin: from bench to bedside. *J Bone Miner Metab* 2021;39:332–40. <https://doi.org/10.1007/S00774-020-01176-0/FIGURES/3>.
- [51] Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-91248-6>.
- [52] Kim HY. Review and Update of the Risk Factors and Prevention of Antiresorptive-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Endocrinology and Metabolism* 2021;36:917. <https://doi.org/10.3803/ENM.2021.1170>.
- [53] Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic

- review. *Supportive Care in Cancer* 2019;27:383–94.
<https://doi.org/10.1007/S00520-018-4501-X/TABLES/4>.
- [54] Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80:920–43. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2022.02.008>.
- [55] Marx RE. Uncovering the cause of “phossy jaw” Circa 1858 to 1906: oral and maxillofacial surgery closed case files-case closed. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:2356–63. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2007.11.006>.
- [56] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2003;61:1115–7. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1).
- [57] Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *The Journal of the American Dental Association* 2011;142:1243–51.
<https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2011.0108>.
- [58] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014;72:1938–56.
<https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2014.04.031>.
- [59] Cerrato A, Zanette G, Boccuto M, Angelini A, Valente M, Bacci C. Actinomyces and MRONJ: A retrospective study and a literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2021;122:499–504.
<https://doi.org/10.1016/J.JORMAS.2020.07.012>.
- [60] Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw—Current challenges. *Oral Dis* 2019;25:1815–21.
<https://doi.org/10.1111/ODI.13160>.
- [61] Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1–15.
<https://doi.org/10.3390/IJERPH17165998>.
- [62] Campisi G, Mauceri R, Bedogni A, Fusco V. Re: AAOMS Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2022;80:1723–4.
<https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2022.07.149>.
- [63] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30:3–23.
<https://doi.org/10.1002/JBMR.2405>.
- [64] Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008;44:857–69.
<https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2007.11.012>.
- [65] Barbosa DAF, Kurita LM, Pimenta AV de M, Teixeira RC, Silva PGB, Ribeiro TR, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-

- analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020;25:e326–36.
<https://doi.org/10.4317/MEDORAL.23324>.
- [66] Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:114–22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70539-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70539-4).
- [67] Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:370–81.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X).
- [68] Raimondi A, Simeone N, Guzzo M, Maniezzo M, Collini P, Morosi C, et al. Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: a case series analysis and literature review. *ESMO Open* 2020;5. <https://doi.org/10.1136/ESMOOPEN-2019-000663>.
- [69] Borkowska AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Szostakowski B, Pieńkowski A, Rutkowski PL. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence. *Cancers (Basel)* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/CANCERS14092290/S1>.
- [70] Sacco R, Woolley J, Patel G, Calasans-Maia MD, Yates J. Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2022;60:e216–30.
<https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2021.03.006>.
- [71] Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:e38–46.
<https://doi.org/10.1111/CLR.12526>.
- [72] Andersen SWM, Ottesen C, Gotfredsen K, Jensen SS, Kofod T, Schiodt M. Outcome of healing after dental implant placement in patients with cancer on high-dose antiresorptive medications: a prospective feasibility study. *Oral Maxillofac Surg* 2023;27:89–100. <https://doi.org/10.1007/S10006-022-01042-5>.
- [73] Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2020;58:771–6. <https://doi.org/10.1016/J.BJOMS.2020.03.022>.
- [74] Kang MH, Lee DK, Kim CW, Song IS, Jun SH. Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2018;44:225.
<https://doi.org/10.5125/JKAOMS.2018.44.5.225>.
- [75] Deutsche Gesellschaft für Mund- KG e. V (DGMKG). S3 Leitlinie S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) 2018.
- [76] AGSMO-Laufzettel 2019: Überweisung / Konsil vor antiresorptiver Therapie des Knochens (Bisphosphonate, Denosumab) n.d.
<https://www.onkosupport.de/asors/content/e4126/e1743/e1861/e1862> (accessed July 21, 2023).
- [77] Deutsche Gesellschaft für Zahn- MK (DGZMK), Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI). S3-Leitlinie Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate) 2016.

- [78] Moridera K, Kitajima K, Yoshikawa K, Takaoka K, Tsuchitani T, Noguchi K, et al. Usefulness of quantitative bone SPECT/CT for medication-related osteonecrosis of the jaw in clinical settings. *Jpn J Radiol* 2022;40:492–9. <https://doi.org/10.1007/S11604-021-01226-1>.
- [79] Ciancia S, Högler W, Sakkers RJB, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: how to treat and monitor? *Eur J Pediatr* 2023;182:501–11. <https://doi.org/10.1007/S00431-022-04743-X>.
- [80] Rosales HD, Garcia Guevara H, Requejo S, Jensen MD, Acero J, Olate S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients-A Systematic Review. *J Clin Med* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/JCM12041416>.
- [81] ADEE/AMGEN ONJ | ADEE - Association for Dental Education in Europe n.d. <https://adee.org/partners/adeeamgen-onj#mm-0> (accessed July 22, 2023).
- [82] D’Agostino S, Valentini G, Dolci M, Ferrara E. Potential Relationship between Poor Oral Hygiene and MRONJ: An Observational Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20. <https://doi.org/10.3390/IJERPH20075402>.
- [83] Rugani P. HERDSANIERUNG BEI RISIKOPATIENTEN GRUNDLAGEN ZU DIAGNOSTIK UND THERAPIE. *Stomatologi[e] e-Newsletter Der Österreichischen Gesellschaft Für Zahn-, Mund- Und Kieferheilkunde* 2018;2. <https://doi.org/10.1034/j.1601-1546.2003.00002.x>.
- [84] Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJF, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015;26:2773–83. <https://doi.org/10.1007/S00198-015-3234-7>.
- [85] Ali IE, Sumita Y. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prosthodontic considerations. *Jpn Dent Sci Rev* 2022;58:9. <https://doi.org/10.1016/J.JDSR.2021.11.005>.
- [86] Deutscheasdf. S3-Leitlinie Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate), 2016.
- [87] Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone* 2020;141. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2020.115676>.
- [88] Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig* 2015;19:1329–38. <https://doi.org/10.1007/S00784-014-1384-1>.
- [89] Svejda B, Muschitz C, Gruber R, Brandtner C, Svejda C, Gasser RW, et al. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2016;166:68–74. <https://doi.org/10.1007/S10354-016-0437-2/METRICS>.
- [90] Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 2019;47:491–9. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2018.12.014>.
- [91] Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo M ángeles, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent* 2017;9:e141–9. <https://doi.org/10.4317/JCED.53372>.

- [92] American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2007;65:369–76. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2006.11.003>.
- [93] Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, et al. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* 2018;26:1905–15. <https://doi.org/10.1007/S00520-017-4003-2/TABLES/8>.
- [94] Carlson ER, Basile JD. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009;67:85–95. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2009.01.006>.
- [95] Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2011;111:153–63. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.015>.
- [96] Di Fede O, Del Gaizo C, Panzarella V, La Mantia G, Tozzo P, Di Grigoli A, et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. *J Clin Med* 2022;11. <https://doi.org/10.3390/JCM11185307>.
- [97] Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012;70:1573–83. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2012.04.001>.
- [98] Ceponis P, Keilman C, Guerry C, Freiberger JJ. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Dis* 2017;23:141–51. <https://doi.org/10.1111/ODI.12489>.
- [99] Momesso GAC, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, Faverani LP, Pellizzer EP. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg* 2020;24:133–44. <https://doi.org/10.1007/S10006-020-00831-0/FIGURES/8>.
- [100] Ervolino E, Olivo MB, Toro LF, Freire J de OA, Ganzaroli VF, Guiati IZ, et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy mediated by butyl toluidine blue in preventing medication-related osteonecrosis of the jaws in rats. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2022;40:103172. <https://doi.org/10.1016/J.PDPDT.2022.103172>.
- [101] Ristow O, Otto S, Geiß C, Kehl V, Berger M, Troeltzsch M, et al. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46:157–66. <https://doi.org/10.1016/J.IJOM.2016.10.008>.
- [102] Morishita K, Yamada S ichi, Kawakita A, Hashidume M, Tachibana A, Takeuchi N, et al. Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan. *Journal of Orthopaedic Science* 2020;25:1079–83. <https://doi.org/10.1016/J.JOS.2020.01.012>.
- [103] dos Santos Ferreira L, Abreu LG, Calderipe CB, Martins MD, Schuch LF, Vasconcelos ACU. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2021;32:2449–59. <https://doi.org/10.1007/S00198-021-06078-Z>.

- [104] Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Biomed Res Int* 2021;2021. <https://doi.org/10.1155/2021/4948139>.
- [105] Calvani F, Cutone A, Lepanto MS, Rosa L, Valentini V, Valenti P. Efficacy of bovine lactoferrin in the post-surgical treatment of patients suffering from bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an open-label study. *Biometals* 2018;31:445–55. <https://doi.org/10.1007/S10534-018-0081-Y>.
- [106] Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2020;48:1080–6. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2020.09.008>.