

Diplomarbeit

Die Denosumab-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens und der Informationsstand verschreibender MedizinerInnen in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung

eingereicht von

Dr. med. univ. Siegfried Lassnig

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse

Ass. Dr.in Petra Rugani

Graz, am 16.12.2015

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 16.12.2015

Dr. med. univ. Lassnig Siegfried eh.

Danksagungen

Mein Dank gilt Herrn Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse für die Überlassung des Themas, das Bereitstellen seiner universitären E-Mailadresse zur Erhöhung der Rücklaufquote und für die gute Betreuung und Unterstützung während der Erstellung dieser Diplomarbeit. Recht herzlichen Dank gilt auch meiner Betreuerin Frau Ass. Dr. Rugani Petra, durch deren Einsatz mir mein zeitliches Vorgehen erst ermöglicht wurde. Beiden Betreuern danke ich für das Interesse und die wertvollen Ratschläge. Weiters möchte ich mich für das Engagement von Frau Dipl. Ing. Irene Mischak bedanken, da durch ihre fachliche Kompetenz meine Auswertungen erst realisiert werden konnten.

Gedankt sei auch all meinen Freunden für ihre Geduld und Liebe, die mir in stressreichen Tagen eine sehr starke Stütze waren.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Denosumab-assoziierte Osteonekrose (DRONJ) ist eine seltene, jedoch in ihrem Verlauf sehr schwerwiegende Erkrankung. Sie ist das Resultat einer Nebenwirkung durch eine medikamentöse Therapie mit Denosumab bei osteologisch/onkologischen Patientinnen und Patienten. Die Therapie der DRONJ gestaltet sich oft sehr schwierig und eine vollständige Ausheilung ist häufig nicht möglich. Aus diesen Erfahrungswerten heraus ist es äußerst wichtig, das Risikobewusstsein und den Informationsstand jener MedizinerInnen zu ermitteln, welche dieses Medikament verschreiben. Da die wirkungsvollste Maßnahme zur Verhütung einer DRONJ die Prävention ist, ist es ein guter Kenntnisstand der verordnenden MedizinerInnen über dieses Medikament und eine enge Zusammenarbeit mit den behandelnden Zahnärztinnen und Zahnärzten unbedingt notwendig.

Material und Methoden: Mit Hilfe eines anonymisierten digitalen Fragebogens wurden über eine Onlineplattform Daten zum Kenntnisstand über Denosumab erhoben. Es wurden 528 MedizinerInnen aus den Bezirken Graz und Graz-Umgebung, darunter AllgemeinmedizinerInnen sowie Fachärztinnen und Fachärzte verschiedener Disziplinen für 18 Fragestellungen zum Thema DRONJ kontaktiert. Unter den verschiedenen medizinischen Disziplinen befanden sich: Unfallchirurgie und Orthopädie, Gynäkologie, Urologie, Hämatologie, Medizinische Onkologie und Innere Medizin.

Ergebnisse: Insgesamt nahmen 85 MedizinerInnen an der Befragung teil. Die Rücklaufquote betrug 16,1%. 81,2% aller TeilnehmerInnen gaben an, die Osteonekrose des Kiefers als Nebenwirkung der Denosumabtherapie zu erkennen. Von den 45 MedizinerInnen welche Denosumab aktiv verordnen, überweisen nur 29 (57,8%) der TeilnehmerInnen Ihre Patientinnen und Patienten vor Einleitung einer Therapie zu einer zahnärztlichen Voruntersuchung. 42,2% der verordnenden MedizinerInnen gaben an, eine Therapie mit Denosumab ohne vorausgegangene zahnärztliche Voruntersuchung zu beginnen. Als erhöhtes Risiko in Kombination mit einer Denosumabtherapie nannten 64,7% die zahnärztliche Implantation, 62,4% die Extraktion eines Zahnes und 38,8% nannten schlecht sitzende Prothesen.

Schlussfolgerung: Eine ausführliche Aufklärung und ein genauerer Informationsstand aller MedizinerInnen sind die beste Voraussetzung zur Prävention der DRONJ. In diesem Zusammenhang zeigt diese Studie den dringenden Informationsbedarf und die Notwendigkeit der Sensibilisierung von MedizinerInnen, um die Erkrankungen bei ihren Patientinnen und Patienten evtl. bereits in den Frühstadien zu erkennen. Zur Verbesserung des Informationsstandes der Denosumab-verordnenden MedizinerInnen bezüglich der DRONJ und deren Prävention wäre eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschreibenden MedizinerInnen und Zahnärztinnen und Zahnärzten wünschenswert. Nur durch eine lückenlose Zusammenarbeit aller beteiligten Ärztinnen und Ärzte ist eine bestmögliche Prävention und Therapie der DRONJ gewährleistet.

Schlüsselwörter: Denosumab - DRONJ - Bisphosphonate - MRONJ

Abstract

Background: Denosumab-associated osteonecrosis (DRONJ) is a rare disease, but very severe in its course. It is the result of an adverse reaction to medical therapy of osteological/oncological patients with denosumab. The treatment of DRONJ often proves very difficult and complete healing is often not possible. Based on these experiences it is extremely important to determine the risk awareness and level of information of the physicians who prescribe this particular medication. Since the most effective measure for avoiding DRONJ is prevention, a good level of knowledge of the prescribing physician about this drug and a close collaboration with the attending dentists are absolutely necessary.

Material and Methods: By means of an anonymous digital questionnaire data regarding the knowledge about denosumab were collected via an online platform. 528 physicians and specialists of various disciplines based in the districts of Graz and Graz-Umgebung were contacted to answer 18 questions about DRONJ. The various medical disciplines included the fields of traumatology and orthopedics, gynecology, urology, hematology, medical oncology and internal medicine.

Results: A total of 85 physicians participated in the survey. The response rate was 16.1%. 81.2% of all respondents declared to recognize osteonecrosis of the jaw as side effect of denosumab therapy. 45 physicians actively prescribe the medication, however, only 29 (57.8%) of them send their patients to a preliminary examination by a dentist before starting the treatment. 42.2% of the prescribing physicians indicated to begin treatment with denosumab without preliminary dental investigation. 64.7% of the respondents mentioned dental implants as increased risk in combination with denosumab therapy, 62.4% referred to the extraction of a tooth, and 38.8% mentioned ill-fitting dentures.

Conclusion: Detailed information and precise up-to-date knowledge of all physicians are the best preconditions to prevent DRONJ. In this context the present study shows the urgent need for information and the necessity to raise awareness among doctors to enable them to possibly recognize the condition in their patients already in its early stages. To improve the level of information of denosumab-prescribing physicians regarding DRONJ and its prevention a stronger interdisciplinary cooperation between prescribing doctors and dentists would be desirable. Only a complete and consistent collaboration of all attending medical specialists can guarantee best possible prevention and treatment of DRONJ.

Keywords: Denosumab - DRONJ - bisphosphonates - MRONJ

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Glossar und Abkürzungen	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XII
1. Einleitung	1
<i>1.1 Zielsetzung</i>	2
<i>1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels</i>	3
<i>1.3 Denosumab</i>	5
1.3.1 Der Wirkungsmechanismus von Denosumab	5
1.3.2 Der Mechanismus des RANK/RANKL/OPG – Signalwegs	6
1.3.3 Indikationen und Anwendungsgebiete	7
1.3.4 Pharmakologische Eigenschaften	8
1.3.4.1 Pharmakodynamische Wirkungen	8
1.3.4.2 Pharmakokinetische Eigenschaften	9
1.3.4.2.1 Applikation und Resorption	9
1.3.4.2.2 Biotransformation	10
1.3.4.2.3 Elimination	10
1.3.5 Kontraindikationen	11
1.3.6 Präparate und Darreichungsform	11
1.3.7 Nebenwirkungen	12
1.3.7.1 Muskuloskelettale Schmerzen	13
1.3.7.2 Hypokalziämie	13
1.3.7.3 Hautinfektionen	14
1.3.7.4 Nierenfunktionsstörungen	14
1.3.7.5 Kiefernekrosen	15
<i>1.4 Die Medikamenteninduzierte Osteonekrose der Kiefer (MRONJ)</i>	16
1.4.1 Definition	16

1.4.2 Allgemeines	16
1.4.2.1 Die Denosumab-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (DRONJ)	17
1.4.2.2 Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BRONJ)	18
1.4.2.3 Die Angiogenesehemmer-assoziierte Osteonekrose der Kiefer	19
1.4.3 Epidemiologie	20
1.4.4 Ätiologie und Pathophysiologie	20
1.4.4.1 Die osteoklasteninduzierte Hemmung der Knochenresorption und Remodeling	21
1.4.4.2 Hemmung des Knochenumbaus durch Angiogeneseinhibitoren	21
1.4.4.3 Entzündung und/oder Infektion	22
1.4.4.4 Weichgewebstoxizität	22
1.4.4.5 Hemmung der angeborenen oder erworbenen Immunität	23
1.4.4.6 Vitamin D - Mangel und Hypokalziämie	23
1.4.5 Risikofaktoren	24
1.4.5.1 Medikamentenassoziierte Risikofaktoren	24
1.4.5.2 Lokale Risikofaktoren	26
1.4.5.3 Systemische, demographische und andere medikamentöse Risikofaktoren	28
1.4.5.4 Genetische Faktoren	29
1.4.6 Prävention	29
1.4.7 Klinik und Verlauf	31
1.4.8 Diagnostik	33
1.4.9 Differentialdiagnosen	34
1.4.10 Therapie	34
2. Ziel der Arbeit	36
3. Material und Methoden	36
3.1 Vorgehensweise zur Erreichung der Zielsetzung	36
4. Ergebnisse	39
4.1 Deskriptive Statistik und Häufigkeitsverteilung	39
5. Diskussion	57
6. Schlussfolgerung	61
Literaturverzeichnis	62
Anhang 1: Fragebogen	71
Anhang 2: Curriculum Vitae	76

Glossar und Abkürzungen

AAOMS:	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AK:	Antikörper
AUC:	Area under the curve
BMU:	Bone multicellular units - lokale Gruppen von Osteoklasten und Osteoblasten
BP:	Bisphosphonat/e
BRONJ:	Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	zirka
Ca⁺⁺:	Calcium-Ionen
CFU-GM:	Colony Forming Unit - Granulozyten, Makrophagen
CHX:	Chlorhexidindigluconat
C_{max}:	Maximale Plasmakonzentration/-spiegel oder Serumkonzentration/-spiegel
CT:	Computertomographie
CTX:	C-terminales Kollagen Typ I-Telopeptid, (β-CrossLaps, β-CTX)
DRONJ:	Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaw
DVT:	Digitale Volumetomographie
et al.:	und andere / und anderes
evtl.:	eventuell
HAP:	Hydroxylapatit
H⁺:	Hydron (postiv geladenes Ion (Kation) des Wasserstoffs)
HWZ:	Halbwertszeit (t _{1/2})
IE:	Internationale Einheit
IgG₂:	Immunglobulin G2
IGF-1:	insulin-like growth factor 1
i.v.:	intravenös
mmol/l:	Internationales Einheitensystem
MRONJ:	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw
MRT:	Magnetresonanztomographie
NOAK:	Neue orale Antikoagulantien
NTX:	N-terminales Kollagen Typ I-Telopeptid
ONJ:	Osteonecrosis of the Jaw
OPTG:	Orthopantomographie

OPG:	Osteoprotegerin
ORN:	Osteoradionekrosen
PET:	Positronenemissionstomographie
p.o.:	peroral
pp.:	Seiten (Pages)
PTH:	Parathormon
PZR:	professionelle Zahnreinigung
s.c.:	subkutan
RA:	Rheumatoide Arthritis
RANK:	Rezeptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B
RANKL:	Rezeptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B – Ligand
TNF:	Tumornekrosefaktor
u.a.:	unter anderem / unter anderen
uNTX/Cr:	Urin N-terminales Kollagen Typ I-Telopeptid/Kreatinin
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
vs.:	gegen[über], im Gegensatz zu
z.B.:	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb 01: Vollhumaner monoklonaler Antikörper (modifiziert nach http://www.jmf-vienna.at/deutsch/das-immunsystem/antikörper/)	5
Abb 02: Stimulation der Osteoblasten und die Bildung von RANKL und OPG durch verschiedene Faktoren (modifiziert nach (Diel, J.L. 2010, Boyle 2003))	6
Abb 03: Graphische Darstellung der Serumkonzentration von Denosumab im Zusammenhang mit der prozentuellen Änderung der Serum-CTX-Werte (Lippuner 2010)	8
Abb 04: Injektionsstellen für die Verabreichung von Denosumab (modifiziert nach (Prolia® 2015))	9
Abb 05: MRONJ und die verursachenden Medikamente (Ruggiero, S.L. et al. 2014)	17
Abb 06: Parameter zur Risiko- und Häufigkeitsschätzung der MRONJ (Ruggiero, S.L. et al. 2014)	24
Abb 07: Geschlechterverteilung unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden (%)	39
Abb 08: Häufigkeitsverteilung verschiedener Spezialisierungen der teilgenommener Probandinnen und Probanden (%)	40
Abb 09: Verteilung der Arbeitsplätze der verschiedenen Fachdisziplinen (%)	41
Abb 10: Geographische Verteilung der verschiedenen Fachdisziplinen auf die Bezirke Graz und Graz-Umgebung (%)	42
Abb 11: Graphische Darstellung der Anzahl der Berufsjahre aller teilgenommenen Probandinnen und Probanden (%)	43
Abb 12: Graphische Darstellung der Verteilung des Studienortes unter den Probandinnen und Probanden (%)	44
Abb 13: Graphische Darstellung der Häufigkeit von Denosumab verordnenden Probandinnen und Probanden (%)	45
Abb 14: Graphische Darstellung zur Häufigkeit der Verordnung von Denosumab im Monat (%)	46
Abb 15: Graphische Darstellung des prozentuellen Anteils der Mundhöhlenuntersuchung von Patientinnen und Patienten vor Einleiten einer Denosumabtherapie (%)	47
Abb 16: Graphische Darstellung der Überweisungen zur zahnärztlichen Voruntersuchung von Patientinnen und Patienten vor Einleiten einer Denosumabtherapie (%)	48
Abb 17: Häufigkeitsverteilung der Berücksichtigung von DRONJ als Nebenwirkung einer Denosumabtherapie bei der Aufklärung (%)	49
Abb 18: Geschätzte Prävalenz der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens innerhalb des Patientenkollektives verordnender und nicht verordnender Ärztinnen und Ärzte (%)	50

Abb 19: Häufigkeit der geschätzten Indikationen zur Verordnung von Denosumab (%)	51
Abb 20: Geschätzte Häufigkeit des Auftretens von Osteonekrosen bei verschiedenen Arzneimittelgruppen (%)	52
Abb 21: Graphische Darstellung der geschätzten Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Wirkstoffen (%)	53
Abb 22: Graphische Darstellung der geschätzten Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten (Handelsnamen) (%)	54
Abb 23: Graphische Darstellung der geschätzten Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen (%)	55
Abb 24: Graphische Darstellung der geschätzten Risikosituationen für Medikamenten-induzierte Osteonekrosen durch prothetische Versorgungen und verschiedene zahnärztliche Interventionen (%)	56

Tabellenverzeichnis

Tab 01: Präparatenamen, Anwendungsgebiete und Darreichungsform von Denosumab (modifiziert nach (XGEVA® 2014, Prolia® 2015))	11
Tab 02: Unerwünschte Nebenwirkungen einer Denosumabtherapie (modifiziert nach (Prolia® 2015, XGEVA® 2014))	12
Tab 03: Hautinfektionen bei verschiedenen Erkrankungen unter Proliatherapie im Vergleich zu placebobehandelten Kontrollgruppen. (Prolia® 2015)	14
Tab 04: Bisphosphonate vs. Denosumab (modifiziert nach (Baron, R. et al. 2011, Groß 2014, Prolia® 2015, Scriba G.K.E. 2000))	19
Tab 05: Häufigkeit der MRONJ im Zusammenhang mit der Dauer der Medikamenteneinnahme	26
Tab 06: Die Geschlechterverteilung unter den Probandinnen und Probanden und die Verordnungshäufigkeit von Denosumab in Zusammenhang mit dem Geschlecht, absolute und relative Zahlen.	39
Tab 07: Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Spezialisierungen unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden, absolute und relative Zahlen	40
Tab 08: Die Verteilung der Arbeitsplätze unter den Probandinnen und Probanden, absolute und relative Zahlen	41
Tab 09: Die Verteilung der verschiedenen Fachdisziplinen auf die Bezirke Graz und Graz-Umgebung, absolute und relative Zahlen	42
Tab 10: Die Verteilung und die Anzahl der Berufsjahre unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden in Graz und Graz-Umgebung, absolute und relative Zahlen	43
Tab 11: Die Verteilung des Studienortes unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden, absolute und relative Zahlen	44
Tab 12: Die Häufigkeit der Denosumab verordnenden Probandinnen und Probanden unter allen TeilnehmerInnen der Befragung, absolute und relative Zahlen	45
Tab 13: Die Verordnungshäufigkeit / Monat von Denosumab aller verordnenden Probandinnen und Probanden (n=45), absolute und relative Zahlen	46
Tab 14: Die Häufigkeit der prätherapeutisch enoralen Untersuchung vor Einleiten einer Denosumabtherapie unter allen verordnenden Probandinnen und Probanden (n=45), absolute und relative Zahlen	47
Tab 15: Die Häufigkeiten der Überweisungen zur zahnärztlichen Voruntersuchung vor Einleiten einer Denosumabtherapie unter den verordnenden Probandinnen und Probanden (n=45), absolute und relative Zahlen	48

Tab 16: Die Häufigkeit der Aufklärung der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens als mögliche Nebenwirkung von Denosumab, absolute und relative Zahlen	49
Tab 17: Geschätzte Prävalenz der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens innerhalb des Patientenkollektivs verordnender und nicht verordnender Ärztinnen und Ärzte, absolute und relative Zahlen	50
Tab 18: Der Kenntnisstand über Indikationen für die Verordnung von Denosumab, absolute und relative Zahlen	51
Tab 19: Geschätzte Häufigkeiten aller Teilnehmerinnen und Teilnehmer in Zusammenhang mit dem Auftreten von Osteonekrosen der Kiefer und verschiedenen Arzneimittelgruppen, absolute und relative Zahlen	52
Tab 20: Geschätzte Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Wirkstoffen, absolute und relative Zahlen	53
Tab 21: Geschätzte Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten (Handelsnamen), absolute und relative Zahlen	54
Tab 22: Geschätzte Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen, absolute und relative Zahlen	55
Tab 23: Geschätztes Risiko für Medikamenten-induzierte Osteonekrosen durch prothetische Versorgungen und verschiedenen zahnärztliche Interventionen, absolute und relative Zahlen	56
Tab 24: Indikationen - Bisphosphonate vs. Denosumab (modifiziert nach (Scriba G.K.E. 2000, Prolia® 2015, XGEVA® 2014))	58

1. Einleitung

Denosumab, ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, ist ein antiresorptives Medikament, das zur Behandlung der Osteoporose bzw. von Skelettmetastasen eingesetzt wird. Durch die steigende Anzahl an Patienten, die aufgrund verschiedenster Erkrankungen ein antiresorptives Medikament des Knochens bekommen, steigt auch die Anzahl derer Patientinnen und Patienten an, die dadurch eine Osteonekrose der Maxilla und/oder der Mandibula als Nebenwirkung dieser Therapie erleiden. Diese wird im Falle des Denosumab als Denosumab-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (DRONJ) bezeichnet. Andere antiresorptive Medikamente die Osteonekrosen der Kiefer verursachen können, gehören zur Medikamentengruppe der Bisphosphonate oder der antiangiogenetischen Medikamenten. Aufgrund dieser Vielzahl an antiresorptiven Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen und damit verbundenen Osteonekrosen auslösen können, entstand die Bezeichnung der Medikamenten-assoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). (Ruggiero, S.L. et al. 2014, Groß 2014) Patientinnen und Patienten, die diesen monoklonalen Antikörper vor allem aus onkologischer Indikation erhalten, haben ein evident erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Osteonekrose des Kieferknochens, speziell wenn zusätzliche Triggerfaktoren wie orale Erkrankungen oder zahnärztliche Eingriffe präsent sind. Auslöser dieser Erkrankung können verschiedene zahnärztliche Maßnahmen wie z.B. die Extraktion von Zähnen, eine Parotherapie oder andere iatrogene Traumen sein. Eine erfolgreiche Therapie der DRONJ ist oft sehr belastend und langwierig für die betroffenen Patientinnen und Patienten und meist nur durch die Verabreichung von antibiotischen und antiphlogistischen Medikamenten sowie durch einen chirurgischen Eingriff erreichbar. (Rugani 2012)

Denosumab-assoziierte Osteonekrosen der Kiefer zeigen oft, genauso wie die deutlich häufigeren Kiefernekrosen durch Bisphosphonate, zu Beginn der Erkrankung einen subklinischen Verlauf, welcher anschließend in einen chronischen Verlauf übergehen kann. Da sich der klinische Verlauf und die Behandlungsmöglichkeiten der Osteonekrosen der Kiefer (ONJ) oft sehr unspezifisch und schwierig gestalten kann und eine vollständige Ausheilung der Erkrankung in einigen Fällen nicht erreicht wird, ist die Prävention und die Früherkennung der DRONJ von entscheidender Bedeutung. (Rugani 2012, Groß 2014) In einer Studie von Saad F et al. konnte eine Ausheilungsrate von 40,4% bei Patientinnen und

Patienten, die an einer ONJ erkrankten und konservativ mit Denosumabtherapie behandelt wurden, erzielt werden. Im Vergleich dazu Betrag die Ausheilungsrate bei Patientinnen und Patienten, die Zoledronsäure als Therapie erhalten haben, etwas weniger (29.7%). (Saad 2011) Um Komplikationen sowie schwerwiegendere Verläufe von Denosumab-induzierten Osteonekrosen zu minimieren und diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen, müssen verschreibende MedizinerInnen über Indikationen, Risiken, Komplikationen und der von ihnen eingeleiteten Therapie aufgeklärt sein, und möglichst schnell präventive Massnahmen einleiten. (Groß 2014, Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Wissensstand sowie das Risikobewusstsein von Denosumab-verschreibenden Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern und Fachärztinnen und Fachärzte verschiedener Disziplinen der Bezirke Graz und Graz-Umgebung bezüglich der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens (DRONJ) zu erheben.

Durch einen besseren Kenntnisstand der HumanmedizinerInnen unter Beachtung einiger weniger Aspekte bei der Verschreibung von Denosumab könnte das Risiko des Auftretens der DRONJ erheblich gesenkt werden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, dass vor allem jene HumanmedizinerInnen, welche Denosumab verordnen, sich über das Risiko der DRONJ im Klaren sein müssen und ausreichend über prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der DRONJ informiert sein sollten. (Groß 2014)

1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels

Der Knochen ist ein Organ, welcher sich unter körperlichen Belastungen im ständigen Auf- und Abbau befindet. Gewährleistet werden diese Umbauvorgänge durch die hohe Stoffwechselaktivität des Knochens, welche die schnelle Adaptation des Skeletts unter wechselnden Belastungen erlaubt. Durch die schnelle Anpassung des Knochens ist es dem Organismus erst möglich, eine rasche Verfügbarkeit von Kalzium zu gewährleisten. Ebenso wird es dem Organismus ermöglicht, das Skelett an die sich wechselnden lokalen Druckverhältnisse, wie sie z.B. bei der Anwendung von kieferorthopädischen Maßnahmen auftreten können, anzupassen. (Diel, J.L. 2010, Boyle 2003)

Ermöglicht werden diese Umbauvorgänge durch das Vorhandensein von drei spezialisierten Zelltypen: Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. (Boyle 2003)

Osteoblasten:

Die Osteoblasten sind verantwortlich für die Knochenneubildung und werden in ihrer funktionellen Einheit als Osteone bezeichnet. Ihre Aufgabe ist die Aufrechterhaltung der mechanischen Belastbarkeit auf Zug und Druck. Die Funktion der Osteoblasten besteht darin, eine organische Matrix zu produzieren. Diese organische Matrix besteht hauptsächlich aus Typ I - Kollagenen und verleiht dem Knochen eine hohe Elastizität und Zugfestigkeit.

Weiters synthetisieren Osteoblasten eine Reihe von Botenstoffen und andere Substanzen wie:

- Proteoglykane: Stabilisieren Zellverbände
- Osteokalzin: Knochenaufbaumarker, Peptid. Die Knochenmatrix enthält ca 2% Osteokalzin und wird von Osteoblasten und Odontoblasten gebildet.
- Osteoprotegerin: Zytokinrezeptorprotein. Hemmt die Differenzierung von Osteoklasten - Vorläuferzellen durch Unterbrechung des RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) - RANKL (RANK-Ligand) - Signalwegs.
- Phosphoproteine: wie z.B. das Osteonektin. Reguliert die Interaktion von Matrix und Zellen. Beeinflusst die Zellmigration und Wundheilung.

- RANK: Membranprotein welches Osteoklasten über den RANK - RANKL - Mechanismus stimuliert. (Hinghofer-Szalkay 2015)

Osteozyten:

Die Osteozyten sind mechanorezeptive Zellen, die in Lakunen in der Knochensubstanz eingemauert sind. Mit Hilfe der Osteozytenfortsätze, die in den Canaliculi des Knochens liegen, kommuniziert dieser Zelltyp über gap junctions untereinander sowie den Osteoblasten. Zusätzlich zu den Osteozytenfortsätzen befindet sich extrazelluläre (interstitielle) Flüssigkeit in den Canaliculi des Knochens. Durch mechanische Belastung und den damit resultierenden Verformungen des Knochens, sowie durch Vibration, kommt es zu Flüssigkeitsbewegungen in den Canaliculi. Dadurch werden Mechanorezeptoren in den Osteozytenfortsätzen aktiviert und diese wiederum veranlassen die Osteozyten durch Reizweiterleitung zum Knochensubstanzenbau. Die Hauptfunktion der Osteozyten besteht in der Regulation des Knochenaufbaus bzw. Knochenumbaus von Knochen mit erhöhter Belastbarkeit. (Hinghofer-Szalkay 2015)

Osteoklasten:

Die Osteoklasten können in ihrer Funktion zu vielkernigen Riesenzellen fusionieren und somit Knochensubstanz abbauen. Sie besitzen die Fähigkeit Enzyme und H^+ -Ionen zu sezernieren.

- Hydrolytische Enzyme: wie z.B. Cathepsin B. Cathepsin B dient zum Abbau organischer Matrix. Hierbei wird IGF-1 frei, welches wiederum Osteoblasten aktiviert.
- H^+ - Ionen: dienen zur Auflösung von Apatitkristallen im Knochen.

Gesteuert werden die Osteoklasten über Parathormon und Kalzitinin. Sie sind somit in der Ca^{++} - Homöostase eingebunden und in der Lage, Kalzium in den Knochen einzulagern, dem Plasma zu entziehen und den Ca^{++} - Spiegel im Blut zu senken. (Hinghofer-Szalkay 2015)

1.3 Denosumab

1.3.1 Der Wirkungsmechanismus von Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG₂ Antikörper (siehe Abbildung 1), welcher durch die Bindung an einen membranständigen Rezeptor (RANK) auf Osteoklasten die Bindung von RANKL kompetitiv hemmt und so die Knochenresorption beeinflusst. Durch die Bindung dieses monoklonalen Antikörpers an RANK wird die Funktion und das Überleben der Osteoklasten beeinflusst. Dadurch wird die Knochenmetabolisation gezielt zur Reduktion des Abbaus des kortikalen und trabekulären Knochens verändert. (Masche 2011, Arzneimittelkommission der deutsche Ärzteschaft 2014, Baron, R. et al. 2011) Denosumab wurde aus den Erkenntnissen verschiedenster Tiermodelle entwickelt und bindet mit einer hohen Affinität und Spezifität an humanes RANK. Diese Bindung erfolgt analog zur Bindung des endogenen exprimierten OPG (Osteoprotegerin) und verhindert kompetitiv die Aktivierung von RANK durch den RANK-Liganden (RANKL) auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen. Denosumab imitiert somit die Wirkung von OPG im OPG/RANKL/RANK – Signalweg. (Jakob und Pendl 2010, McClung M.R. et al. 2006)

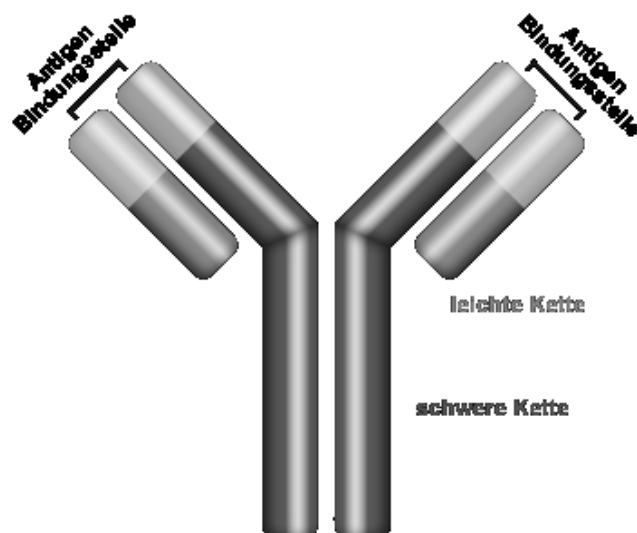


Abb 01: Vollhumaner monoklonaler Antikörper (modifiziert nach <http://www.jmf-vienna.at/deutsch/das-immunsystem/antikörper/>)

1.3.2 Der Mechanismus des RANK/RANKL/OPG – Signalwegs

Durch die Entdeckung des RANK/RANKL/OPG – Signalwegs wurde ein entscheidender Effektormechanismus in der Modulation der Knochenmassen und der Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten entdeckt. (Jakob und Pendl 2010) Durch diesen Signalweg konnte festgestellt werden, dass Osteoprotegerin (OPG) und der RANK-Ligand die Schlüsselkomponenten in der Regulation des Knochenauf- und -abbaus darstellen. Da auch bei zahlreichen Knochenerkrankungen die Expression von RANKL und OPG verändert ist, lassen sich dadurch Rückschlüsse auf die Ätiologie, die Krankheitsentstehungen und kompensatorische Reaktionen dieser Knochenerkrankungen schließen. RANKL beeinflusst die Neubildung, die Funktion und das Überleben von Osteoklasten, wobei jeder dieser Effekte durch OPG gehemmt wird. Osteoprotegerin unterdrückt die Knochenresorption und erhöht somit die Dichte, Größe und die Stärke von spongiösem und kortikalem Knochen. Viele Hormone, Zytokine und Wachstumsfaktoren (PTH, TNF, Östrogene, Vitamin D u.a.) regulieren das Verhältnis zwischen RANKL und OPG und haben somit Einfluss auf die Knochenresorption. (siehe Abbildung 2) (Kostenuik P.J. 2005)

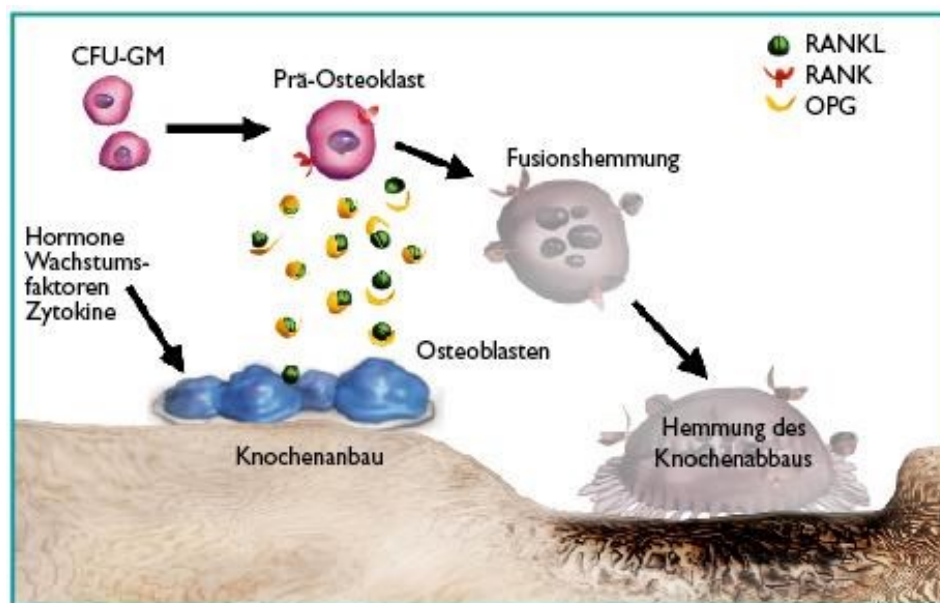


Abb 02: Stimulation der Osteoblasten und die Bildung von RANKL und OPG durch verschiedene Faktoren (modifiziert nach (Diel, J.L. 2010, Boyle 2003))

1.3.3 Indikationen und Anwendungsgebiete

Die Indikationen und Anwendungsgebiete einer Denosumabtherapie werden für die zugelassenen Präparate (Prolia® und XGEVA®) in der folgenden Reihung beschrieben:

Prolia®:

- Zur Behandlung einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko
- Zur Behandlung von Knochenschwund in Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko. (Prolia® 2015)

XGEVA®:

- Zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (Skeletal related events, SRE) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.
 - Pathologische Frakturen
 - Bestrahlung des Knochens
 - Rückenmarkskompressionen
 - Operative Eingriffe am Knochen
- Zur Behandlung von Riesenzelltumoren des Knochens bei Erwachsenen oder skelettal ausgereiften Jugendlichen, die nicht resezierbar sind oder bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer erhöhten Morbität führen würde. (XGEVA® 2014)

1.3.4 Pharmakologische Eigenschaften

1.3.4.1 Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Prolia® oder XGEVA® führt nach subkutaner Applikation zu einer schnellen Reduktion des Knochenresorptionsmarker C-terminales Kollagen Typ I-Telopeptid (CTX) durch Prolia, und zu einer Reduktion der Knochenresorptionsmarker CTX und N-terminalen Telopeptide (N-THX) durch XGEVA. (Prolia® 2015, XGEVA® 2014). CTX und N-THX sind spezifische und sensitive biochemische Marker der Osteoklastenfunktion und steigen bei resorptiven Prozessen des Knochens im Serum oder im Urin an. (Wittke 2015) Innerhalb der ersten drei Tage senken sich die CTX-Konzentrationen bei s.c. - Injektion von Denosumab (Prolia) auf $\geq 85\%$ über das gesamte Dosierungsintervall. Am Ende jedes Dosierungsintervalls sinkt diese maximale Absenkung von $\geq 85\%$ der CTX-Konzentration auf $\geq 45\%$ ab. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es durch abfallende Konzentration von Denosumab (Prolia®) im Serum zu einer schnellen Reversibilität des Knochenumbaus kommt. Neun Monate nach der letzten Applikation von Prolia® erreichen die Knochenresorptionsmarker Ausgangswerte wie vor der Therapieeinleitung mit Denosumab. Nach der Verabreichung von XGEVA® kommt es innerhalb einer Woche zu einer Reduktion des Knochenresorptionsmarkers uNTX/Cr auf $\geq 80\%$, unabhängig von einer vorausgegangenen Bisphosphonattherapie. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die medianen uNTX - Konzentrationen von $\geq 80\%$, bei Patientinnen und Patienten die keine vorausgegangene Bisphosphonattherapie erhalten haben, über drei Behandlungsmonate bestehen bleiben. (Prolia® 2015, XGEVA® 2014)

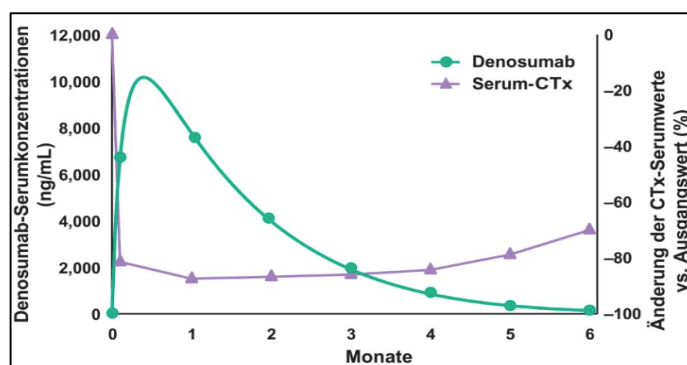
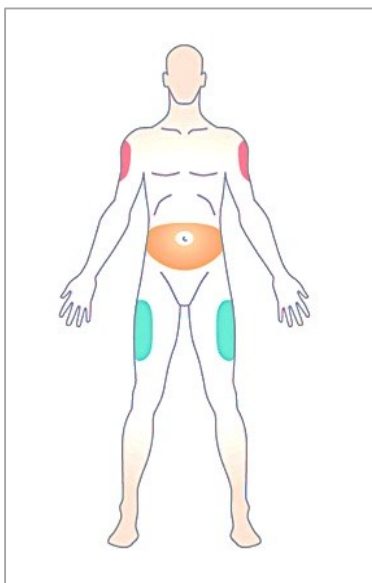


Abb 03: Graphische Darstellung der Serumkonzentration von Denosumab im Zusammenhang mit der prozentuellen Änderung der Serum-CTX-Werte (Lippuner 2010)

1.3.4.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

1.3.4.2.1 Applikation und Resorption

Da es sich bei dem Wirkstoff Denosumab um einen monoklonalen Antikörper handelt, ist die Applikation dieses Arzneimittels ausschließlich durch eine Injektion in Form einer Injektionslösung möglich. Diese wird subkutan (siehe Abbildung 4) appliziert. (Mühlbauer 2011)



Mögliche Injektionsstellen sind:

- die Rückseite des Oberarmes (rot)
- der Bauch, mit einem Sicherheitsabstand von 5cm rund um den Bauchnabel (orange)
- sowie die Vorderseite des Oberschenkels (grün)
(Prolia® 2015)

Abb 04: Injektionsstellen für die Verabreichung von Denosumab (modifiziert nach (Prolia® 2015))

Nach subkutaner Verabreichung der zugelassenen Dosis wird eine gesamte Arzneistoffzufuhr (AUC=78%) im Vergleich zu einer intravenösen Verabreichung mit 100% Bioverfügbarkeit bei gleicher Dosierung erzielt. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}), nach subkutaner Injektion von 60mg Denosumab konnte nach 10 Tagen festgestellt werden. (Prolia® 2015, Mühlbauer 2011)

1.3.4.2.2 Biotransformation

Denosumab besteht in seiner chemischen Zusammensetzung ausschließlich aus Kohlenhydraten und Aminosäuren. Da Denosumab ein natives Immunglobulin ist, schließt man daraus, dass die Metabolisation und Elimination dem Weg des physiologischen Abbaues körpereigener Immunglobuline folgt. Es wird hierbei vermutet, dass keine Metabolisierung und Elimination über die Leber stattfindet. Man geht davon aus, dass der Abbau und die Degradierung von Denosumab über Enzyme zu einzelnen Aminosäuren und kleinen Peptiden erfolgt. (Prolia® 2015, XGEVA® 2014, Mühlbauer 2011)

1.3.4.2.3 Elimination

Der Abbau von Denosumab erfolgt langsam und entspricht einer HWZ von 26 Tagen. Bei 53% der Probandinnen und Probanden konnten sechs Monate nach einer Anwendung mit Denosumab keine messbaren Mengen an Wirkstoff nachgewiesen werden. Weiters konnten keine geschlechterspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Denosumab festgestellt werden. Die Pharmakokinetik wurde auch nicht durch die Bildung von Denosumab-bindenden AK beeinflusst. Ebenso wenig Einfluss auf die Signifikanz der Pharmakokinetik hatte das Alter, die ethnische Zugehörigkeit sowie der jeweilige Krankheitsstatus der Patientinnen und Patienten. (Prolia® 2015, Mühlbauer 2011)

Renale Funktionsstörung

In klinischen Studien mit Denosumab und Patientinnen und Patienten mit unterschiedlich fortgeschrittenen Nierenfunktionsstörungen sowie dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten konnte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Denosumab festgestellt werden. (XGEVA® 2014, Prolia® 2015)

Hepatische Funktionsstörung

Da monoklonale AK nicht über die Leber metabolisiert werden, wurde davon ausgegangen, dass Leberfunktionsstörungen keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Denosumab haben. Es wurden aus diesem Grund keine klinischen Studien an Patientinnen und Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. (Prolia® 2015, XGEVA® 2014)

1.3.5 Kontraindikationen

Vor einer Therapieeinleitung mit Denosumab muss das Vorhandensein einer Hypokalziämie (siehe Kapitel 1.3.7.2) ausgeschlossen werden. Ist eine Hypokalziämie vorhanden, muss diese vor Beginn einer Denosumabtherapie durch eine ausreichende Substitution von Kalzium und Vitamin D korrigiert werden. (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2010)

1.3.6 Präparate und Darreichungsform

Die im Anschluss folgende Tabelle zeigt die in Österreich zugelassenen Präparate mit dem Wirkstoff Denosumab. Die Darreichungsform des Wirkstoffes erfolgt in einer Fertigspritze als s.c Injektion. Je nach Indikation erfolgt die Wahl des Präparates. Die Dosierung, die Art der Verabreichung und die Applikationshäufigkeit werden folgend beschrieben. (siehe Tabelle 1) (Prolia® 2015, XGEVA® 2014)

Präparatenamen	Prolia®	XGEVA®
Wirkstoff	Denosumab	
Dosis	60 mg	120mg
Verabreichungsform	Injektionslösung s.c.	
Applikationshäufigkeit	1 x alle 6 Wochen	1 x alle 4 Wochen

Tab 01: Präparatenamen, Anwendungsgebiete und Darreichungsform von Denosumab (modifiziert nach (XGEVA® 2014, Prolia® 2015))

1.3.7 Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt eine Reihung der Häufigkeiten des Auftretens von unerwünschten Nebenwirkungen, die durch eine Denosumabtherapie erfolgen können.

Sehr häufig: $\geq 1/10$	<ul style="list-style-type: none"> • Muskuloskelettale Schmerzen • Gliederschmerzen
Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$	<ul style="list-style-type: none"> • Harnwegsinfektionen • Kiefernekrose (bei Therapie mit XGEVA®) • Hypokalziämie, -phosphatämie (bei Therapie mit XGEVA®) • Infektionen der Atemwege, Dyspnoe • Ischiassyndrom • Katarakte • Obstipation, Bauchschmerzen • Hautausschlag, Ekzeme, Hyperhidrose
Gelegentlich: $\geq 1/1000, < 1/100$	<ul style="list-style-type: none"> • Divertikulitis • Bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes • Infektion der Ohren
Selten: $\geq 1/10000, < 1/1000$	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelüberempfindlichkeit • Hypokalziämie (bei Therapie mit Prolia®) • Kiefernekrose (bei Therapie mit Prolia®) • Anaphylaktische Reaktion • Atypische Femurfrakturen

Tab 02: Unerwünschte Nebenwirkungen einer Denosumabtherapie (modifiziert nach (Prolia® 2015, XGEVA® 2014))

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen einer Therapie mit Denosumab:

1.3.7.1 Muskuloskelettale Schmerzen

Als häufigste Nebenwirkungen gaben Patientinnen und Patienten in verschiedenen klinischen Studien muskuloskelettale Beschwerden wie z.B. Kopf-, Gelenks-, Rücken- und Gliederschmerzen, Nasopharyngitis, andere Infektionen und Müdigkeit an. (Masche 2011) Diese unerwünschten Nebenwirkungen zeigten sich sowohl bei Patientinnen und Patienten, die eine Denosumabtherapie erhalten haben, als auch bei Patientinnen und Patienten, die einer Kontrollgruppe mit einem Placebo zugeordnet waren. (XGEVA® 2014). In einer weiteren Studie, in der Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Erkrankungen mit Denosumab oder Zoledronsäure behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen muskuloskelettale Schmerzen auftraten. (Lipton 2012) Muskuloskelettale Schmerzen führten jedoch sehr selten zu einem Abbruch der Studienbehandlungen. (Prolia® 2015)

1.3.7.2 Hypokalziämie

Eine Hypokalziämie ist ein Abfallen der Plasmakalziumkonzentration unter 2,15 mmol/l. (Hartig 2004). Bei einer Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die als Folge einer Denosumabtherapie an einer Hypokalziämie erkrankten, zeigte sich diese Symptomatik schon zu Beginn der Behandlung. In einer Placebo-kontrollierten Studie an Frauen mit einer postmenopausalen Osteoporose unter Proliatherapie zeigte sich bei 0,05% der Behandelnden ein Absinken des Serumcalciumspiegels unter 1,88 mmol/l. In weiteren Studien, die an Patientinnen und Patienten mit Hormonablationstherapie oder bei Männern mit Osteoporose durchgeführt wurden, konnte kein Absinken des Serumcalciumspiegels unter 1,88 mmol/l festgestellt werden. Schwere klinische Manifestationen einer Hypokalziämie zeigten sich mit einer QT-Intervallverlängerung, Tetanie, Krampfanfälle, einem veränderten mentalen Status, Parästhesien, Muskelsteifigkeit, Muskelzuckungen sowie Muskelkrämpfe und Spasmen. (XGEVA® 2014, Prolia® 2015)

1.3.7.3 Hautinfektionen

In der folgenden Tabelle wird die Häufigkeitsverteilung des Auftretens von Hauterkrankungen unter Proliatherapie im Vergleich zu placebobehandelten Patientinnen und Patienten in Kontrollgruppen gezeigt. Es konnte in mehreren klinischen Studien festgestellt werden, dass Hauterkrankungen bei Mammakarzinompatientinnen und Prostatakarzinompatienten eine der schwerwiegendsten Arzneimittelreaktionen sind. Diese Nebenwirkungen der Haut manifestieren sich vorwiegend mit einer Entzündung des Unterhautbindegewebes. (Prolia® 2015)

Grunderkrankung	Placebo	Prolia®
Postmenopausale Osteoporose bei Frauen	1,2% (50 von 4041)	1,5% (59 von 4050)
Hospitalisierung	0,1%	0,4%
Osteoporose bei Männern	0,8% (1 von 120)	0% (0 von 120)
Hormonablatiertes Mamma- oder Prostatakarzinom	1,7% (14 von 845)	1,4% (12 von 860)

Tab 03: Hautinfektionen bei verschiedenen Erkrankungen unter Proliatherapie im Vergleich zu placebobehandelten Kontrollgruppen. (Prolia® 2015)

1.3.7.4 Nierenfunktionsstörungen

Bei Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ohne einer fortgeschrittenen Krebserkrankung und bei dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten erhöht sich das Risiko für das Auftreten einer Hypokalziämie. Dies erfolgt vor allem bei Patientinnen und Patienten, die während einer Therapie mit XGEVA keine präventive Calciumsubstitution erhalten. Ebenso ist das Risiko, eine Hypokalziämie zu entwickeln, desto höher, je fortgeschrittener der Schweregrad einer Nierenfunktionsstörung ist. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass trotz einer präventiven Substitution mit Calcium bei 19% der TeilnehmerInnen mit einer schwerwiegenden Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und bei 63% der TeilnehmerInnen mit einer dialysepflichtigen Erkrankung der Nieren, eine Hypokalziämie auftritt. (Prolia® 2015) (XGEVA® 2014)

1.3.7.5 Kiefernekrosen

Die Kiefernekrose als Folge einer Therapie mit Denosumab wird im folgenden Kapitel ausführlich beschrieben (siehe Kapitel 1.4)

1.4 Die Medikamenteninduzierte Osteonekrose der Kiefer (MRONJ)

1.4.1 Definition

Laut der AAOMS müssen folgende Punkte für die Diagnosestellung einer MRONJ vorhanden sein: (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

- Eine aktuelle oder frühere Behandlung mit einem antiresorptiven oder antiangiogenetischen Medikament
- Freiliegender Knochen oder Knochen, welcher über eine intra- oder extraorale Fistelierung über 8 Wochen trotz fachärztlicher Behandlung exponiert bleibt
- Keine vorausgegangene Strahlentherapie oder offensichtliche Metastasen der Kiefer

1.4.2 Allgemeines

Bestimmte antiresorptive Medikamente, die zu einer Hemmung des Knochenstoffwechsels führen und als Therapie verschiedener Erkrankungen verabreicht werden, (u.a. Denosumab, Bisphosphonate) oder auch Angiogeneseinhibitoren, können unter bestimmten Umständen zu einer Entstehung einer Osteonekrose der Kiefer (ONJ) führen. Aufgrund der ständig steigenden Anzahl an Verschreibungen knochenbeeinflussender Medikamente steigt auch die Anzahl an Osteonekrosen der Kiefer. Die Verschiedenartigkeit des Wirkmechanismus und des Chemismus dieser Medikamente veranlasste den Sonderausschuss der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) dazu, die Nomenklatur der durch die verschiedenen Medikamente (siehe Abbildung 5) hervorgerufenen Osteonekrosen der Kiefer in Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) zu ändern. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

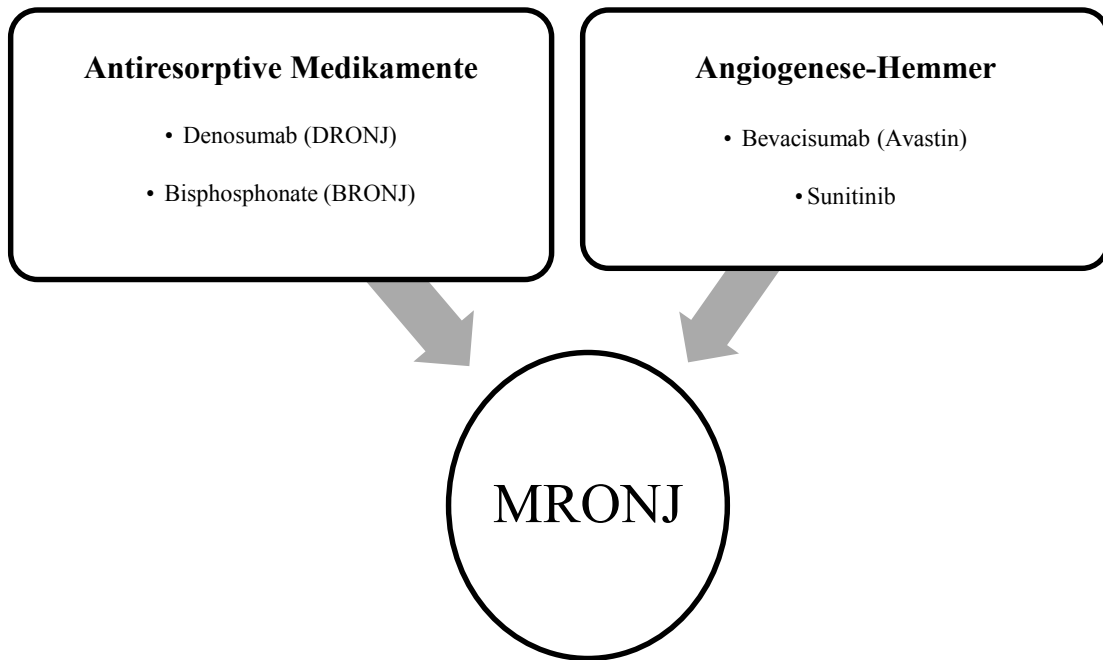


Abb 05: MRONJ und die verursachenden Medikamente (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.2.1 Die Denosumab-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (DRONJ)

Die Entwicklung des vollhumanen Antikörpers Denosumab erfolgte direkt nach der Entdeckung des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs. Body J.J et al führte 2006 die erste klinische Studie zur Dosisfindung durch. In dieser Studie wurden onkologische Patientinnen und Patienten, die den monoklonalen Antikörper Denosumab in verschiedenen Dosierungen erhielten, mit onkologischen Patientinnen und Patienten, welche Pamidronat erhalten haben, verglichen. Gemessen wurden die Serum- und Urinwerte von N-Telopeptiden (uNTX). Die Ergebnisse von Denosumab waren vergleichbar mit denen von Pamidronat. Es zeigte sich jedoch ein nachhaltiger Abbau der Knochenabbaumarker und eine geringere Nebenwirkungsrate durch Denosumab. (Body 2006)

Die Behandlung mit Denosumab unterscheidet sich in mindestens drei Punkten von einer Behandlung mit Bisphosphonaten: (Baron, R. et al. 2011)

1. Bei nicht medikamentös vorbehandelten Frauen und einer Umstellung von Alendronat auf Denosumab, reduzieren sich die biochemischen Knochenumsatzmarker bei bereits

- geringen Mengen noch weiter. Dies lässt auf eine Hemmung der Zellen die für den Knochenumbau verantwortlich sind (BMU), oder einen Unterschied in der inhibitorischen Wirkung im Skelettsystem schließen. (Baron, R. et al. 2011)
2. Ein weiterer Unterschied im Vergleich von Denosumab zu Alendronat zeigt sich in der Behandlungsdauer von über einem Jahr. Denosumab zeigte einen größeren Gewinn an neuer Knochendichte im Vergleich zu Alendronat an allen Stellen des Skelettsystems. Hierbei wurde festgestellt, dass der zirkulierende Antikörper alle Standorte des Knochensystems leichter erreicht als ein Bisphosphonat. Die starke Affinität der Bisphosphonate zu HAP verhindert eine gleichmäßigere Verteilung im gesamten Skelettsystems wobei Bisphosphonate mit einer geringeren Affinität tiefer in das Netzwerk des Knochens eindringen als Bisphosphonate höherer Affinität. (Baron, R. et al. 2011)
 3. Nach Absetzen von Denosumab kommt es zu einer wesentlich schnelleren Reversibilität des Knochenumsatzes im Vergleich zu einer Therapie mit Bisphosphonaten. (Baron, R. et al. 2011)

Mittlerweile gibt es neuere Ansätze zur Behandlung einer Osteoporose. Diese neuen Medikamente könnten unter Umständen auch das Risiko der Entstehung einer Kieferostonekrose verändern. Zu erwähnen wären Cathepsin-K-Inhibitoren wie Odanacatib und die Östrogenrezeptormodulatoren Bazedoxifen und Lasofaxifen. Ob diese neuen Medikamente einen Vorteil in der Behandlung einer Osteoporose bringen, muss sich in klinischen Studien jedoch erst herausstellen. (Baron, R. et al. 2011)

1.4.2.2 Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer (BRONJ)

Bisphosphonate bestehen im Unterschied zum monoklonalen Antikörper Denosumab aus einem Pyrophosphat analogon. Dieses Analogon unterscheidet sich in der chemischen Struktur des anorganischen Pyrophosphates durch eine Phosphor-Kohlenstoff-Phosphor-Bindung (P-C-P) anstelle der Phosphor-Sauerstoff-Phosphor-Bindung (P-O-P). (Baron, R. et al. 2011) Diese P-C-P Bindungen sind sehr beständig gegenüber hydrolytischem Abbau und besitzen daher eine lange Halbwertszeit. (Coxon, F.P. et al. 2006, Groß 2014)

Die klinische Wirksamkeit von Bisphosphonaten resultiert im Wesentlichen aus zwei Schlüsselkomponenten: (Baron, R. et al. 2011)

1. Hohe Bindungsaffinität gegenüber Hydroxylapatit (HAP) (Cremers und Papapoulos 2010)

- Hemmung der Ausfällung von Calciumphosphat
- Verzögerung der Umwandlung von amorphem in kristallines HAP
- Hemmung der Aggregation und Auflösung von HAP-Kristallen (Baron, R. et al. 2011)

2. Hemmung der Osteoklastenaktivität (Dominguez, L. et al. 2011)

Die folgende Tabelle zeigt den Unterschied zwischen Bisphosphonaten und Denosumab:

	Bisphosphonate	Denosumab
Chemie	Phosphonat analogon	Monoklonaler Antikörper
Angriffsstellen	Bindet an Hydroxylapatit	Bindet an RANKL
Verteilung	Knochenoberfläche	Zirkulation in Blut und Extrazellulärraum
Wirkmechanismus	↓ Osteoklastenfunktion ↑ Knochenbilanz	↓ Osteoklastogenese ↑ Knochenbilanz
Verabreichung	p.o oder i.v.	s.c.
Bioverfügbarkeit	Geringe Bioverfügbarkeit (p.o. je nach Substrat zwischen 0,5% - 10%)	Gute Bioverfügbarkeit
Halbwertszeit	Lange HWZ	Kurze HWZ

Tab 04: Bisphosphonate vs. Denosumab (modifiziert nach (Baron, R. et al. 2011, Groß 2014, Prolia® 2015, Scriba G.K.E. 2000))

1.4.2.3 Die Angiogenesehemmer-assoziierte Osteonekrose der Kiefer

Angiogeneseinhibitoren wie z.B. der monoklonale Antikörper Bevacizumab und der Kinaseinhibitor Sunitinib interagieren mit dem VEGF-Signalweg. (Sivolella, S. et al. 2013) (siehe Kapitel 1.4.4.2) Sie binden an verschiedene Signalmoleküle, wodurch die

Angiogenese-Signalkaskade beeinträchtigt wird. In dieser Folge kommt es zu einer Reduktion der Blutgefäßneubildung und einer verminderten Durchblutung in Osteonekrosen gefährdeten Arealen. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.3 Epidemiologie

Die MRONJ tritt wesentlich häufiger bei onkologisch behandelten Patientinnen und Patienten auf, als bei Patientinnen und Patienten unter antiresorptiver Therapie zur Behandlung einer Osteoporose. Ursache dafür sind die höheren Dosierungen und die kürzeren Behandlungsintervalle, die für ein optimales Therapieziel benötigt werden. Der Nutzen von antiresorptiven Medikamenten wie die deutliche Reduktion von SREs mit der damit verbundenen Morbiditätsrate überwiegt jedoch bei Weitem das Risiko, von onkologisch behandelten Patientinnen und Patienten (1-15%) an einer MRONJ zu erkranken. Das Risiko bei Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Osteoporose ein antiresorptives Medikament bekommen, ist im Vergleich zu den onkologisch behandelten Patientinnen und Patienten wesentlich geringer (0.001-0.01%). Liegt die Behandlungsdauer von Denosumab bei Osteoporosepatientinnen und -patienten unter 4 Jahren, entspricht das einem Risiko von < 0,001% an einer Kieferosteonekrose zu erkranken. Dies entspricht in etwa dem Risiko der Normalbevölkerung. Erst ab einer Behandlungsdauer von über 4 Jahren steigt das Risiko einer MRONJ um den Faktor 10. (Svejda 2015) Nach einer neueren Bewertung wurde festgestellt, dass die Gesamtinzidenz für das Auftreten der Denosumab-assoziierten Osteonekrose der Kiefer in etwa der Gesamtinzidenz für das Auftreten von Osteonekrosen, die durch Bisphosphonate verursacht werden, entspricht. (Sivolella, S. et al. 2013, Malan 2012)

1.4.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Obwohl die ersten Fälle der MRONJ schon vor über zehn Jahren erstmals beschrieben wurden, ist die Pathophysiologie dieser Erkrankung noch nicht vollständig geklärt. (Marx, R.E. 2003, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Um die Pathophysiologie der MRONJ sowie die möglichen Entstehungsmechanismen und deren einzigartige Lokalisation genauer zu verstehen, wurden verschiedene Hypothesen, welche zur Entstehung dieser Erkrankung führen sollten, wie folgt beschrieben. (Landesberg, R. et al. 2011, Ruggiero, S.L. et al. 2014, Allen und Burr 2009)

Zu den verschiedenen Hypothesen gehören: (modifiziert nach (Ruggiero, S.L. et al. 2014))

1.4.4.1 Die osteoklasteninduzierte Hemmung der Knochenresorption und Remodeling

Antiresorptive Medikamente wie Bisphosphonate, Denosumab und die Angiogeneseinhibitoren hemmen die Funktion und die Differenzierung der Osteoklasten. In weiterer Folge kommt es zu einer erhöhten Apoptose der Osteoklasten und zu einer Verminderung des Knochenumbaus und des Remodelings. (Russell, R.G. et al. 2008, Lacey 2012, Baron, R. et al. 2011, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Da die Funktion und die Differenzierung der Osteoklasten eine entscheidende Rolle im Knochenumbau und in der Knochenheilung ist, kommt es durch deren Beeinflussung zu einer Hemmung der Knochenmetabolisation im gesamten Skelettsystem. Im Gegensatz dazu treten Osteonekrosen in erster Linie hingegen nur im Alveolarknochen des Oberkiefers und des Unterkiefers auf. (Aghaloo 2011) Erklärungsversuche über das Auftreten der ONJ ergaben sich aus der erhöhten Umbaurate des Kiefersknorpels im Vergleich zum restlichen Skelettsystems. In Langzeitstudien am Tiermodell zeigte sich ein genereller verminderter intrakortikaler Knochenumsatz bei Anwendung antiresorptiver Medikamente. (Allen und Burr 2009) (M. Allen 2008, Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.4.2 Hemmung des Knochenumbaus durch Angiogeneseinhibitoren

Der Hauptmechanismus der Angiogenese ist das Wachstum, die Differenzierung und die Migration der Endothelzellen. Durch die Bindung von spezifischen Signalmolekülen wie z.B. dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) auf Rezeptoren der Endothelzellen, kommt es zur Neubildung von Blutgefäßen. Die Neubildung der Blutgefäße hat einen positiven Effekt auf Tumorinvasion, Tumorwachstum und Tumormetastasierung. Pathophysiologisch zeigt sich eine Unterbrechung der Blutversorgung bei der Osteonekrose der Kiefer (ONJ) und der avaskulären Nekrose. Dieser Effekt verstärkt sich zusätzlich durch die Anwendung von Angiogenesehemmern. Deshalb ist die Hemmung der Angiogenese durch das Verabreichen von Angiogeneseinhibitoren eine der führenden Hypothesen zur Entstehung der ONJ. (Ruggiero, S.L. et al. 2014, Kim 2007)

1.4.4.3 Entzündung und/oder Infektion

Die Osteonekrosen der Kiefer kommen im Vergleich zu anderen Lokalisationen des Knochens häufiger mit bakteriellen Erregern in Kontakt. (Groß 2014) Mehrere Studien haben gezeigt, dass sowohl lokale als auch systemische Risikofaktoren das Entstehen der ONJ beeinflussen können. Hierbei wurden verschiedene Zahnerkrankungen und bakterielle Infektionen beschrieben. Die häufigsten Fälle der ONJ wurden im Zusammenhang mit der Extraktion von Zähnen beschrieben, vermehrt im Bereich von Zähnen, die vorausgegangene parodontale oder periapikale Läsionen hatten. (Dimopoulos M.A. et al. 2008, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Entzündungen oder Infektionen werden in der Pathophysiologie der ONJ ebenfalls als wichtiger Faktor zur Begünstigung der Entstehung der Erkrankung angegeben. Mehrere Studien zeigten, dass verschiedene Bakterienarten, insbesondere Actinomyceten in Biopsien von nekrotischem Knochenmaterial, bei Patienten mit ONJ vorkommen. (Hansen 2006, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Aus diesen Gründen durchgeführte Studien ergaben einen komplexen Multiorganismus-assoziierten Biofilm auf dem betroffenen Knochen aus einer Kombination von Bakterien, Viren und Pilzen. Dieser komplexe Biofilm erfordert eine besonders anspruchsvolle Therapie. Daher zählt die Entzündung oder Infektion als wesentlicher Bestandteil der verschiedenen Hypothesen der Entstehung der ONJ. (Sedghizadeh 2009, Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.4.4 Weichgewebstoxizität

Unter Bisphosphonattherapie wurden Fälle von Weichgewebstoxizität berichtet, obwohl BP in erster Linie in Knochen binden. Außerhalb des Knochens konnte eine verringerte Proliferation und eine erhöhte Apoptose verschiedener Zelltypen festgestellt werden wie z.B. bei Gebärmutterhalszellen, Prostatazellen und an Zellen der Mundschleimhaut. Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten wurde unter einer Therapie mit Denosumab keine Weichgewebstoxizität berichtet. (Ruggiero, S.L. et al. 2014, Reid 2007, Groß 2014)

1.4.4.5 Hemmung der angeborenen oder erworbenen Immunität

Die ersten Zusammenhänge zwischen angeborener oder erworbener Immundefizienz mit der Entstehung einer ONJ entdeckte man in Studien am Tierversuch. Durch eine Kombination von Bisphosphonaten mit Steroiden bei Zahnextraktionen wurde eine ONJ induziert. (Sonis 2009) Einige Studien zeigten, dass eine Extraktion von Zähnen bei Nagetieren und eine Kombination aus BP mit Chemotherapeutika eine verzögerte Wundheilung, Entzündungen, Nekrosen sowie Schleimhautgeschwüre und freiliegenden Knochen hervorrufen können. (Ruggiero, S.L. et al. 2014) Eine weitere Studie zeigte, dass RANKL-Inhibitoren wie Denosumab und der natürlich vorkommende RANKL-Antagonist OPG, keine signifikante Beeinflussung auf einen entzündlichen Prozess bei Patientinnen und Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis (RA) und einer geringen Immunsuppression hatte. Weiters konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten die Denosumab im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit einem Placebo erhalten haben, eine ähnliche Gesamtinzidenz an Infektionen, Krebserkrankungen und Sterblichkeitsrate zustande kam. (Ferrari-Lacraz 2011).

1.4.4.6 Vitamin D - Mangel und Hypokalziämie

Eine Hypokalziämie ist ein bekanntes Risiko für die Behandlung einer Osteoporose mit Denosumab und muss bereits vor Einleitung einer Therapie korrigiert werden. Das Risiko, an einer Hypokalziämie zu erkranken, steigt mit dem Schweregrad einer Nierenfunktionsstörung. (Prolia® 2015, XGEVA® 2014) Daher muss vor und während der Therapie mit Denosumab für eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D³ gesorgt werden. Zur Basistherapie einer Osteoporose gehört die tägliche Zufuhr von 1000 mg Kalzium und 1000 IE Vitamin D³. Die tägliche Zufuhr von Kalzium und Vitamin D³ lässt sich auch für die Anwendung von Denosumab bei Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen anwenden. Laut der Fachinformation von XGEVA® werden die tägliche Zufuhr von mindestens 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D³ empfohlen. (Arzneimittelkommission der deutsche Ärzteschaft 2014, XGEVA® 2014) Obwohl die Pathophysiologie der MRONJ noch weitgehend ungeklärt ist, weisen alle oben beschriebenen Hypothesen zur Entstehung dieser Erkrankung auf ein multifaktorielles Geschehen hin. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.5 Risikofaktoren

Um das Risiko und die Häufigkeitsverteilung der MRONJ abschätzen zu können, können die Patientinnen und Patienten unter der Berücksichtigung von Parameter eingeteilt werden - die therapeutische Indikation und die Art der Medikation. Diese lassen sich jeweils wiederum in zwei Kategorien unterteilen (siehe Abbildung 6). Ruggiero et al. verglichen das MRONJ Risiko in diesen Gruppen zu entsprechenden Kontrollgruppen (siehe Kapitel 1.4.5.1) (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

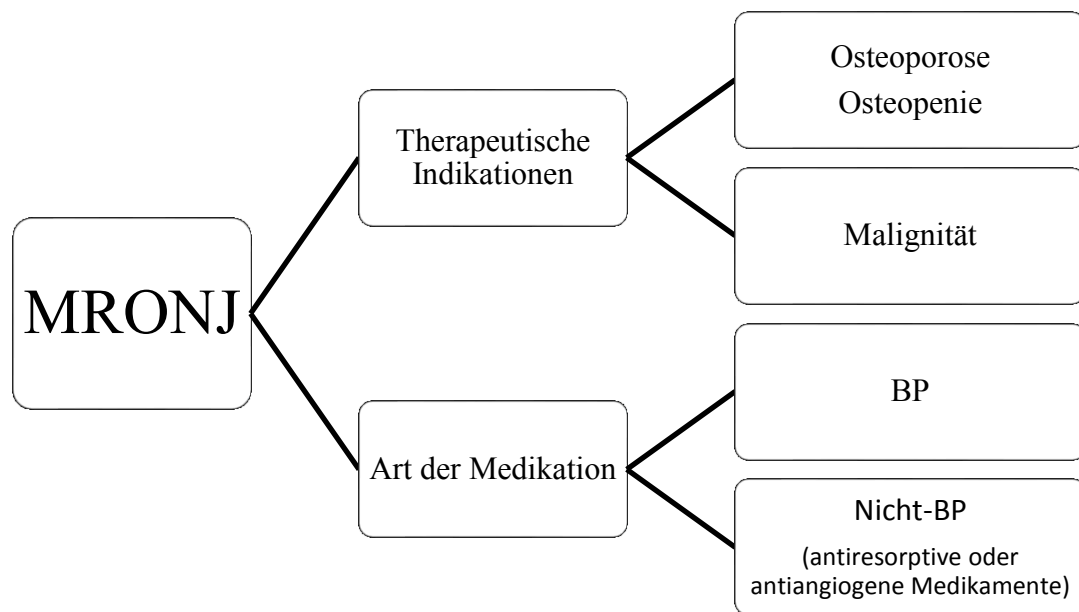


Abb 06: Parameter zur Risiko- und Häufigkeitsschätzung der MRONJ (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.5.1 Medikamentenassoziierte Risikofaktoren

Häufigkeit und Risiko einer MRONJ bei Krebspatienten mit und ohne antiresorptiver Medikation (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Das MRONJ-Risiko von Patientinnen und Patienten mit einer bestehenden Krebserkrankung, welche in klinischen Studien zu einer Placebogruppe zugeteilt wurden, lag im Bereich zwischen 0% und 0,0019%. Dies entspricht einer Häufigkeit von 0 bis 1,9 Fälle pro 10000 Tumorpatientinnen und -patienten. (Qi 2014, Mauri 2009) Im Vergleich dazu beträgt das

Risiko, an einer MRONJ zu erkranken, bei Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Zoledronsäure (BP) bekommen haben, ca. 1% (100 Fälle pro TumorpatientIn). (Qi 2014, Vahtsevanos 2009, Coleman 2011, Scagliotti 2012) Krebspatientinnen und -patienten, bei denen Denosumab verabreicht wurde, hatten ein Risiko von 0,7% - 1,9% an einer MRONJ zu erkranken. Dies entspricht einer Häufigkeit von 70-90 Fällen pro TumorpatientIn. (Qi 2014, Scagliotti 2012) Somit ist die Häufigkeit von Patientinnen und Patienten an einer MRONJ unter Zoledronattherapie zu erkranken, 50 bis 100 mal höher als bei Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit einem Placebo erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten, die Denosumab als Therapie erhielten, ist das MRONJ-Risiko vergleichbar mit Krebspatientinnen und -patienten, die Zoledronat als Basistherapie erhalten haben. (Henry 2001, Fizazi 2011, Stopeck 2010, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Die Gefahr von Krebspatientinnen und -patienten an einer Kieferosteonekrose unter antiresorptiver Medikation zu erkranken, ist ca 100 mal höher, als bei Patienten, die ein antiresorptives Medikament zur Behandlung einer Osteoporose bekommen. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Häufigkeit und Risiko einer MRONJ bei Osteoporosepatienten mit und ohne antiresorptiver Medikation (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

In unterschiedlichen placebokontrollierten Studien wurde festgestellt, dass Osteoporosepatientinnen und -patienten mit einer Häufigkeit von 0% bis 0,002% eine ONJ entwickeln können (0-2 Fälle pro 10000 Osteoporosepatientinnen und -patienten). (Papapoulos 2012, Grbic 2010) Osteoporosepatientinnen und -patienten die eine längerfristige orale Bisphosphonattherapie erhalten haben, hatten ein Risiko von 0.004% bis 0.1% (<1-10 Fälle pro 10000 Osteoporosepatientinnen und -patienten) an einer MRONJ zu erkranken. (Malden und Lopez 2012, Lo 2010) Hingegen liegt das Risiko bei Patientinnen und Patienten, die eine jährliche i.v. - Therapie mit Zoledronat über drei Jahre erhalten haben, im Referenzbereich der oralen Bisphosphonate mit 0.017% (1,7 Fälle pro 10000 Osteoporosepatientinnen und -patienten). (Grbic 2010) Im Vergleich zu den Bisphosphonaten zeigte sich in einer Studie von Papapoulos et al. ein Risiko von 0,04% (4 Fälle pro 10000 Probandinnen und Probanden) aller Patientinnen und Patienten, die eine Osteoporosetherapie mit Denosumab erhalten haben, eine MRONJ. (Papapoulos 2012)

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer MRONJ durch eine Therapie mit Zoledronat sich im Wesentlichen nicht durch eine Therapie mit Denosumab unterscheidet. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Häufigkeit und Risiko einer MRONJ im Zusammenhang mit der Dauer der Medikamenteneinnahme (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Das Risiko einer Kiefernekrose ist durch die Einnahme einer antiresorptiven oder antiangiogenen Medikation, unabhängig von der Dauer und der Indikation der Therapie, immer erhöht, steigt jedoch insbesondere bei der Bisphosphonattherapie mit der Dauer der Anwendung. Die folgende Tabelle zeigt den Anstieg der Kiefernekrose durch die Einnahme von Zoledronat im Vergleich zu Denosumab über drei Jahre.

Antiresorptive Medikation	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Zoledronat	0,5-0,6%	0,9%	1,3%
Denosumab	0,5-0,8%	1,1%	1,1-1,8%

Tab 05: Häufigkeit der MRONJ im Zusammenhang mit der Dauer der Medikamenteneinnahme

Verschiedene Studien beschreiben ein Erkrankungsplateau der MRONJ bei Krebspatientinnen und -patienten unter Denosumabtherapie zwischen dem zweiten und dem dritten Behandlungsjahr. (Henry 2001, Black 2012)

1.4.5.2 Lokale Risikofaktoren

Häufigkeit und Risiko einer MRONJ durch eine operative Behandlung

Eine der häufigsten lokalen Risikofaktoren für die Entwicklung einer MRONJ ist die zahnärztlich chirurgische Behandlung. Ein oralchirurgischer Eingriff mit besonders hohem Risiko ist die Zahnextraktion. (Bardos 2006, Hoff 2008) Die Risikoeinschätzung für die Entwicklung einer ONJ bei Patientinnen und Patienten nach einer Zahnextraktion mit oraler Bisphosphonattherapie beträgt 0,5%. (Kunchur 2009) Die Entwicklung einer ONJ hingegen ist bei Krebspatientinnen und -patienten nach Zahnextraktion und intravenöser Bisphosphonattherapie wesentlich höher und wird auf 1,6% bis 14,8% geschätzt. (Yamasaki 2009, Scolleta 2013)

Das Risiko von Patientinnen und Patienten unter antiresorptiver Medikation und anderen oralchirurgischen Eingriffen wie z.B. die zahnärztliche Implantation, Wurzelspitzenresektion, Endodontie oder parodontalchirurgische Maßnahmen an einer MRONJ zu erkranken ist hingegen nicht bekannt. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Häufigkeit und Risiko einer MRONJ durch anatomische Faktoren

Prädilektionsstellen für das Auftreten einer MRONJ sind mit dünner Schleimhautmukosa bedeckte Kieferknochen-Areale. Die Verteilung der MRONJ nach Lokalisation ist wie folgt: (Marx 2005, Saad 2011)

- Unterkiefer (Torus mandibula): 73%
- Oberkiefer (Torus palatinus): 22,5%
- Unterkiefer und Oberkiefer: 4,5%

Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer MRONJ zeigte sich auch bei Patientinnen und Patienten mit einem prothetischen Zahnersatz. Bei Prothesenträgerinnen und Prothesenträgern mit onkologischer Erkrankung und einer gleichzeitiger intravenöser Bisphosphonattherapie konnte ein zweifach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Kieferosteonekrose gezeigt werden. (Vahsevanos 2009, Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Zusammenhang einer MRONJ mit oralen Erkrankungen

Die folgende Aufzählung beschreibt gleichzeitig orale Erkrankungen und andere lokale Risikofaktoren, welche für ein erhöhtes Risiko einer MRONJ verantwortlich sind: (Berenson und Stopeck 2015, Ruggiero, S.L. et al. 2014)

- Entzündliche Zahnerkrankungen : Parodontitis, periapikale Beherdungen, Karies
- Intubationstraumata, Frakturen, Zahnersatz, Knochenexostosen

Regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen und eine verbesserte Mundhygiene sowie die Sensibilisierung der Patientinnen und Patienten, welche ein antiresorptives und/oder ein antiangiogenetisches Medikament bekommen und Aufklärung für das erhöhte Risiko durch invasive zahnärztliche Behandlungen, senken die Inzidenz der MRONJ. (Berenson und Stopeck 2015)

1.4.5.3 Systemische, demographische und andere medikamentöse Risikofaktoren

Die Art der malignen Grunderkrankung sowie das Geschlecht wird statistisch nicht mit einem erhöhten Risiko einer MRONJ assoziiert. (Bamias 2005) Das vermehrte Auftreten einer MRONJ in der weiblichen Bevölkerung ist vermutlich durch die erhöhte Prävalenz der Grunderkrankungen zu erklären, für welche antiresorptive Medikamente verschrieben werden. (z.B. Osteoporose, Mammakarzinom) (Ruggiero, S.L. et al. 2014) Das Risiko an einer MRONJ zu erkranken erhöht sich jedoch mit einem steigenden Lebensalter. (Zervas 2006, Corso 2007) In einer Studie von Badros, A. et al konnte festgestellt werden, dass das Risiko einer MRONJ, bei weißen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu schwarzen Patientinnen und Patienten erhöht ist. (Badros 2006) In einer weiteren Studie zum Auftreten einer MRONJ wurden 42 pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einer i.v.-Bisphosphonattherapie bei verschiedenen metabolischen Knochenerkrankungen über eine mittlere Verabreichungsdauer von 6,5 Jahren untersucht. Dabei kam es zu keinem einzigen Fall des Auftretens einer ONJ bei allen pädiatrischen Patientinnen und Patienten, trotz einer invasiven zahnärztlichen Behandlung bei 11 Teilnehmerinnen und Teilnehmern. (Brown 2008) Es gibt jedoch nur begrenzte Daten zur Prävalenz einer MRONJ in der pädiatrischen Population. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema wären daher gerechtfertigt. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Als weiterer medikamentöser Risikofaktor für die Entwicklung einer MRONJ gilt die Einnahme von Kortikosteroiden oder eine Therapie mit antiangiogenen Medikamenten in Kombination mit einer antiresorptiven Medikation. (Lo 2010, Saad 2011) Zu den nichtmedikamentösen Risikofaktoren einer MRONJ gehören die Anämie mit einem Hämoglobingehalt von unter 10g/dl bei Patienten mit einer Krebserkrankung, der Diabetes mellitus und die Adipositas. (Wessel 2008, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Der Konsum von Tabak ist als Risikofaktor für die Entstehung einer MRONJ nicht eindeutig bewiesen. Eine Fallkontrollstudie von Kryrgidis, A. et al. ergab lediglich eine Annäherung einer statistischen Signifikanz bei Krebspatientinnen und -patienten mit Tabakkonsum. (Kyrgidis 2008) Andere Studien und Fallberichte ergaben keinen statistischen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und der Risikoerhöhung einer MRONJ. (Vahtsevanos 2009, Tsao 2013, Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.5.4 Genetische Faktoren

Durch die Zusammenfassung mehrerer Studien im Position Paper der AAOMS wurde gezeigt, dass die Entstehung einer MRONJ im Zusammenhang mit Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) steht. Diese SNPs befinden sich direkt auf einem Gen, welches für den Knochenumsatz, die Bildung von Kollagenen und für bestimmte metabolische Erkrankungen des Knochens verantwortlich sind. Daher wird angenommen, dass Bisphosphonate im Zusammenhang mit einer Keimbahnempfindlichkeit stehen könnten. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.6 Prävention

Die AAOMS empfiehlt eine multidisziplinäre Behandlung von Patientinnen und Patienten, die krankheitsbedingt von einer Therapie mit antiresorptiver oder antiangiogener Medikation profitieren würden. Da therapeutische Erfolge einer MRONJ im Rahmen einer Therapie mit antiresorptiver oder angioangiogenen Medikation schwer zu erzielen sind und eine vollständige Heilung oft nicht möglich ist, hat in diesen Fällen die Prävention höchste Priorität. (Groß 2014, Ruggiero, S.L. et al. 2014, Grötz und Piesold 2012)

Vor Einleitung einer Therapie sollte daher eine zahnärztliche Voruntersuchung erfolgen, um nicht nur eine optimale Zahngesundheit zu gewährleisten sondern auch die Inzidenz der Kiefernekrosen zu reduzieren. In mehreren prospektiven Studien zur zahnärztlichen Voruntersuchung bei Patientinnen und Patienten vor Einleitung einer antiresorptiven Therapie, konnte im Vergleich zu Patientinnen und Patienten ohne zahnärztliche Voruntersuchung eine Risikoreduktion für das Auftreten einer ONJ gezeigt werden. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Präventive Maßnahmen vor, während und nach einer antiresorptiven und/oder antiangiogenen Therapie - zahnärztliche Massnahmen zur Reduktion einer ONJ: (modifiziert nach (Grötz, A.K. et al. 2006))

Vor:

- Aufklärung und Beratung über das Risiko einer Kieferosteonekrose.
- Genaue Instruktion und Sensibilisierung der Patientinnen und Patienten.
- Intensivierung der Mundhygiene.
- Überprüfung auf Druckstellen bei vorhandenem Zahnersatz.
- Sanierung potentieller Entzündungsherde und Glätten scharfer Knochenkanten.
- Konservative Behandlungen an erhaltungswürdigen Zähnen.
- Entfernung parodontal zerstörter und nicht erhaltenswürdiger Zähne.
- Zwischen einer Zahnsanierung und dem Beginn einer antiresorptiven / antiangiogenen Medikation sollten mindestens 14 Tage vergehen. (A. Grötz 2006)

Während / Nach:

- Konservative Therapie avitaler Zähne mit endodontischer Sanierung.
- Regelmäßige Recallintervalle alle 3 Monate.
- Atraumatische Operationstechniken mit systemischer Antibiotikaprophylaxe bis zum Abschluss der primären Wundheilung.
- Antibiose bis zur Nahtentfernung nach circa 10 Tagen, ggf. auch länger.
- Plastischer Wundverschluss mit epiperiostaler Präparation zur Vermeidung von Durchblutungsstörungen des Kieferknochens. (A. Grötz 2006)

Denosumab blockiert die Rezeptor-vermittelte Aktivität von Osteoklasten. Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten hat Denosumab keine Bindungsaffinität für Knochenmatrix. Aufgrund dieses unterschiedlichen Wirkungsmechanismus zeigt Denosumab im Gegensatz zu den Bisphosphonaten, ca. 6 Monaten nach dem Absetzen der Medikation, keine antiresorptive Wirkung mehr. Trotz dieses Wissens gibt es keine Studien, die für oder gegen das Absetzen von Denosumab zur Behandlung oder Prävention einer MRONJ sprechen. Es gibt keine Studien, die für oder gegen die Strategie des Stoppens der Denosumabtherapie zur Prävention oder Behandlung der MRONJ sprechen. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

1.4.7 Klinik und Verlauf

Die klinische Darstellung und Symptomatik der MRONJ ist in den meisten Fällen sehr unspezifisch, was die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung deutlich erschwert. (Groß 2014) Um die Diagnostik und die Therapie der MRONJ bestmöglichst zu gestalten, entwickelte die AAOMS in den letzten Jahren eine genaue Einteilung der Erkrankung in 4 verschiedene Stadien. (Ruggiero, S.L. et al. 2014) Die Stadien I bis III werden häufig durch das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung definiert. (Rugani 2012). Erst 2009 fügte die AAOMS, aufgrund häufig unspezifischer und objektiv nicht fassbarer Symptome, das Stadium 0 zur Einteilung der MRONJ hinzu. Ist anamnestisch eine antiresorptive oder antiangiogene Therapie verifizierbar und sind unspezifische klinische Symptome mit/ohne radiologische Abnormalitäten vorhanden, kann das Stadium 0 gestellt werden. (Rugani 2012, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Die hohe Priorität der Früherkennung zeigen neuere Studien. Diese erkannten, dass sich ca. 50% der im Stadium 0 befindenden Kiefernekrosen in höhere Stadien (I-III) weiterentwickeln. (O'Ryan 2009, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Das Kardinalsymptom der MRONJ ist der freiliegende Kieferknochen. Dieses Hauptsymptom ist jedoch erst bei den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung feststellbar. (Groß 2014, Dannemann 2008)

Im folgenden wird die Stadieneinteilung der MRONJ nach der AAOMS beschrieben:

(Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Der/Die RisikopatientIn

Klinisch asymptomatische Patientinnen und Patienten ohne das Vorhandensein von freiliegendem Knochen und Patientinnen und Patienten, welche in der Vorgeschichte ein antiresorptives oder antiangiogenetisches Medikament (i.v. oder oral) erhalten haben.

Stadium 0

Patientinnen und Patienten im Stadium 0 zeigen keinen klinischen Hinweis auf nekrotischen Knochen. Sie haben jedoch unspezifische klinische Symptome mit/ohne das Vorhandensein von radiologischen Befunden. Die Symptome können sein:

- Zahnschmerz ohne odontogene Ursache
- Dumpfe Unterkieferschmerzen, mit austrahlenden Schmerzen in die Kiefergelenkregion
- Schmerzen im Bereich der Nasennebenhöhlen
- Sensibilitätsstörungen
- Lockerung der Zähne ohne parodontale Erkrankung
- Periapikale / parodontale Fisteln ohne dentale Ursache
- Resorption und Verlust des Alveolarknochen Verlust ohne Parodontalerkrankung
- Radiologisch sichtbare Knocheneränderungen unbekanntem Ursprungs

Stadium 1

Asymptomatische Patientinnen und Patienten mit exponiertem und nekrotischem Knochen oder intraorale bis zum Knochen sondierbare Fistelung, ohne Anzeichen einer Infektion oder Schmerzen.

Stadium 2

In der Regel symptomatische Patientinnen und Patienten mit exponiertem und nekrotischem Knochen oder Fistelung und mit Anzeichen einer Infektion oder Schmerzen.

Stadium 3

Symptomatische Patientinnen und Patienten mit exponiertem und nekrotischem Knochen oder Fistelung mit Anzeichen einer Infektion. Zusätzlich können noch eine oder mehrere der folgenden Symptome vorhanden sein:

- Nekrotischer Knochen, der sich über die Region des Alveolarknochens hinaus erstreckt. Häufig zusätzlich betroffene Areale sind der Ramus im Unterkiefer, die Kieferhöhle sowie das Jochbein.
- Osteolyse bis in den Unterrand des Unterkiefers oder bis zum Kieferhöhlenboden
- Pathologische Frakturen
- Extraorale Fistelung
- Mund-Antrum-Verbindung oder Oronasale Kommunikation

1.4.8 Diagnostik

Das Risiko für die Entstehung einer MRONJ ist bei jeder einzelnen Patientin und jedem einzelnen Patienten sehr individuell und abhängig von der Grunderkrankung der Patientin und des Patienten, der erhaltenen Medikation und dem Vorhandensein von Risikofaktoren. Die sinnvollste Maßnahme gegen die MRONJ ist somit die Prävention und in weiterer Folge alle diagnostischen Maßnahmen zur Früherkennung dieser Erkrankung. (Svejda 2015) Um potentielle Risikofaktoren für die Entstehung einer MRONJ schon vor einer Einleitung einer Therapie mit antiresorptiven oder antiangiogenen Medikamenten zu entdecken, wird ein Screeningverfahren mittels Röntgenuntersuchung zum Ausschluss von möglichen Gefahrenquellen, wie z.B. aktuelle Zahnerkrankungen, empfohlen. (Berenson und Stopeck 2015) Diagnostische bildgebende Verfahren sind das Panoramaröntgen (OPTG), die Computertomographie (CT), die digitale Volumentomographie (DVT) und die Magnetresonanztomographie (MRT). (Triester 2010, Arce 2009, Berenson und Stopeck 2015)

Da die radiologischen Eigenschaften der Entstehung einer MRONJ unspezifisch sind, wie z.B. persistierende Extraktionsalveolen, periapikale Aufhellungen oder eine Verbreiterung des Desmodontalspaltes, ist eine Früherkennung besonders in den frühen Stadien oft sehr schwierig. (Vescovi 2010) Sensitiver als konventionelle Röntgenaufnahmen hingegen ist die Computertomographie. Durch computertomographische Aufnahmen lassen sich Veränderungen in der Knochenmineralisation und fokale Sklerosezonen wie z.B. die Knochensequesterbildung, Verdickung der Lamina dura, Osteosklerose, Unregelmäßigkeiten in der trabekulären Struktur der Spongiosa und die Anwesenheit von reaktivem periostalem Knochen besser diagnostizieren. (Rugani 2012, Allen und Ruggerio 2014, Berenson und Stopeck 2015) Weitere Möglichkeiten zur verbesserten Diagnostik, insbesondere zur Abklärung möglicher Differentialdiagnosen, kann die Durchführung einer Positronenemissionstomographie (PET-CT) oder die Szintigraphie bieten. (Groß 2014) Im Falle einer chirurgischen Intervention ist eine Biopsie mit histologischer Untersuchung zur Sicherstellung der Diagnose und zum Ausschluss eventueller maligner Prozesse indiziert. (Groß 2014, Rugani 2012) Um die bestmöglichen präventiven und diagnostischen Maßnahmen einsetzen zu können, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen osteologisch/onkologisch behandelnder Fachärztin oder Facharzt und der behandelnden Zahnärztin oder Zahnarzt von entscheidender Bedeutung. (Svejda 2015)

1.4.9 Differentialdiagnosen

Zu den Differentialdiagnosen einer MRONJ gehören: (Berenson und Stoepck 2015)

- Alveoläre Ostitis
- Nasennebenhöhlenentzündungen
- Karies/Gingivitis/Parodontitis
- Periapikale Aufhellungen
- Malignome
- Chronisch sklerosierende Osteomyelitis
- Kiefergelenkserkrankungen und
- Osteoradionekrosen (ORN)

1.4.10 Therapie

Im Folgenden werden Behandlungsstrategien der verschiedenen Stadien der MRONJ nach dem Therapiekonzept des Departments für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie am Universitätsklinikum für Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie Graz beschrieben. (Rugani, P. et al. 2015) Dieses Therapiekonzept Graz orientiert sich im Wesentlichen nach den Empfehlungen der AAOMS. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Risikopatientinnen/Risikopatienten und Stadium 0

Bei Risikopatientinnen und Risikopatienten besteht die erhöhte Gefahr an einer MRONJ zu erkranken. Das erhöhte Risiko ergibt sich aufgrund der anamnestisch vorausgegangenen Exposition von antiresorptiven oder antiangiogenen Medikamenten. Ein exponierter oder nekrotischer Knochen ist nicht feststellbar. Risikopatientinnen und Risikopatienten müssen über das vorhandene Risiko und die möglichen Anzeichen und Symptome der MRONJ ausführlich aufgeklärt werden. (Ruggiero, S.L. et al. 2014) Im Stadium 0 wird neben der Aufklärung der Patientinnen und Patienten eine zusätzliche konservative Behandlung empfohlen wie z.B. die Sanierung von Karies oder die Behandlung einer Parodontitis. Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten besteht die Möglichkeit der medikamentösen Behandlung. Diese besteht aus einer ev. antiphlogistischen Behandlung bei chronischen Schmerzen und/oder die präventive antibiotische Abschirmung von möglichen Infektionen.

Aufgrund des erhöhten Risikos des Fortschreitens der Erkrankung werden in diesem Stadium engmaschige Kontrollen durchgeführt. (Ruggiero, S.L. et al. 2014)

Stadium 1

Patientinnen und Patienten im Stadium 1 profitieren zusätzlich zu den Therapieempfehlungen im Stadium 0 durch die Anwendung von oralen antimikrobiellen Spülungen bei Fisteln oder bei Bereichen mit freiliegendem Knochen. Weiters erfolgt das Bedecken von freiliegenden Knochen mit Solcoseryl-Adhäsivpaste®. Der/Die PatientIn führt diese Anwendungen selbstständig dreimal täglich bis zu den regelmässigen wöchentlichen Nachuntersuchungen durch. Kommt es im Zeitraum von 8 Wochen zu keiner Heilungstendenz, ist die chirurgische Therapie geplant. Zusätzlich erfolgt eine antibiotische Behandlung mit Amoxicillin, Clavulansäure oder nach Antibioogramm. Die Nahtentfernung erfolgt am zehnten postoperativen Tag. Das chirurgische Debridement erfolgt, wenn möglich, unter Lokalanästhesie. Die Entfernung des nekrotischen Knochens sollte so gering wie möglich und so gross wie nötig sein. Gegen die Schmerzen und Entzündungen werden Antiphlogistika (Dexibuprofen) verabreicht. Ein herausnehmbarer Zahnersatz sollte in der postoperativen Abheilungsphase nicht getragen werden. Ist die postoperative Heilung beeinträchtigt, erfolgt das Spülen der Dehiszenzen oder Entzündung mit 3% Wasserstoffperoxid. Zusätzlich erfolgt die Behandlung der Areale mit einer photodynamischen Therapie (Low-Level-Laserbestrahlung). Nachuntersuchungen erfolgen in regelmässigen Abständen nach 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten. (Ruggiero, S.L. et al. 2014, Rugani, P. et al. 2015)

Stadium 2

Im Grazer Therapiekonzept zur MRONJ wird im Stadium 2 präoperativ zur Reduktion vorhandener entzündlicher Symptome eine konservative Therapie mit antimikrobiellen Spülungen einer systemischen Verabreichung von Antibiotika und antiphlogistischen Medikamenten durchgeführt. In diesem Stadium erfolgt obligatorisch ein chirurgisches Debridement. (Rugani, P. et al. 2015)

Stadium 3

In diesem Stadium werden sämtliche Therapiemöglichkeiten wie in Stadium 2 durchgeführt. Hier erfolgt ein operatives Debridement der Knochenläsion und des Weichgewebes mit anschließender Sofortrekonstruktion unter Vollnarkose der Patientin bzw. des Patienten an der Abteilung für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie Graz. (Rugani, P. et al. 2015, Ruggiero, S.L. et al. 2014)

2. Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist, den Kenntnisstand der AllgemeinmedizinerInnen, der Fachärztinnen und Fachärzte in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung gegenüber der DRONJ festzustellen, welche Denosumab verordnen. Der Informationsstand ist bei den genannten Medizinerinnen und Medizinern für die Umsetzung präventiver Maßnahmen von entscheidender Bedeutung. Ebenso sollte das Risikobewusstsein von Denosumab verschreibenden Medizinerinnen und Medizinern gegenüber der DRONJ erhoben werden. Weiters sollten Daten über die allgemeine Häufigkeitsverteilung und Indikation von Denosumab verordnender MedizinerInnen erhoben werden. Durch den besseren Kenntnisstand der HumanmedizinerInnen unter Beachtung einiger weniger Aspekte bei der Verschreibung von Denosumab könnte das Risiko des Auftretens der DRONJ gesenkt werden. Deshalb sollten in dieser Studie Aussagen ermöglicht werden, welche präventiven Maßnahmen in welcher Häufigkeit durchgeführt werden. Eine ähnliche Studie zu einer Befragung von Bisphosphonaten wurde im Jahr 2014 an der Medizinischen Universität Graz durchgeführt. (Groß 2014) Die Ergebnisse aus dieser Studie zum Thema Denosumab sollten mit der Bisphosphonatstudie verglichen werden.

3. Material und Methoden

3.1 Vorgehensweise zur Erreichung der Zielsetzung

Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe eines digitalen Fragebogens. Als Plattform für die Erstellung des Fragebogens und für die Abwicklung der Befragung wurde onlineumfragen.com (www.onlineumfragen.com) gewählt. Verwendet wurde diese Onlineplattform auf Grund der Gewährleistung der Datensicherheit und der Möglichkeit, eine anonymisierte Befragung durchzuführen. Auch die deskriptive Auswertung nach Beendigung der Umfrage erfolgte unter Nutzung dieses Portals.

Die prinzipielle Konzipierung des Fragebogens wurde mit freundlicher Genehmigung von DDr. Sebastian Groß übernommen (Groß 2014) und zur Erhebung der Daten bezüglich Denosumab-assoziiierter Osteonekrosen modifiziert. Eine weitere Anpassung des Onlinefragebogens an einen dritten Fragebogen einer parallel laufenden Studie zum Thema Kenntnisstand von Zahnmedizinerinnen und Zahnmedizinern in Österreich über Denosumab-assoziierten Osteonekrosen, wurde zur verbesserten Vergleichbarkeit der erhobenen Daten vor der erstmaligen Aussendung durchgeführt.

Befragt wurden folgende Kerngebiete: (modifiziert nach Groß 2014)

1. Wie ist die Häufigkeitsverteilung Denosumab-verschreibender MedizinerInnen?
2. Wie ist das Risikobewusstsein verschreibender MedizinerInnen bezüglich der DRONJ ?
3. Ist das Risiko einer DRONJ bekannt und werden die Patientinnen und Patienten darüber aufgeklärt?
4. Bei welchen Indikationen wird Denosumab verordnet?
5. Wie ist der allgemeine Kenntnisstand der verordnenden Ärztinnen und Ärzte über Osteonekrose induzierenden Arzneimittelgruppen und/oder Wirkstoffen?
6. Wie hoch ist der Kenntnisstand über Osteonekrosen der Kiefer?
7. Welche Maßnahmen zur Prävention der DRONJ werden durch Denosumab-verordnenden Ärztinnen und Ärzten getroffen?

Zur Erhebung der Daten wurden AllgemeinmedizinerInnen sowie Fachärztinnen und Fachärzte verschiedener Disziplinen für die oben genannten Fragestellungen kontaktiert. Unter den verschiedenen medizinischen Disziplinen befanden sich: Unfallchirurgie und Orthopädie, Gynäkologie, Urologie, Hämatologie, Med. Onkologie und Innere Medizin.

Weiters erfolgte eine Einschränkung der Suche der Datenerhebung auf die Bezirke Graz und Graz - Umgebung. Das Erheben der Kontaktadressen der zu befragenden AllgemeinmedizinerInnen und Fachärztinnen und Fachärzte erfolgte durch das Ärzteverzeichnis der österreichischen Ärztekammer (www.aerztekammer.at). Hierbei konnten die Emailadressen von 276 Ärztinnen und Ärzte verschiedenster Disziplinen ermittelt werden. Weitere 98 Kontaktadressen wurden über die Homepage der Medizinischen Universität Graz (<https://online.medunigraz.at>) und der Homepage des Landeskrankenhauses Graz

(<http://www.klinikum-graz.at>) erhoben. Zusätzlich zum Ärzteverzeichnis und den Homepages der medizinischen Universität Graz und sowie des Landeskrankenhauses Graz wurden fehlende Kontaktadressen mittels Internetrecherche ergänzt. Hierbei wurden die Homepages der Ordinationen niedergelassener AllgemeinmedizinerInnen, Fachärztinnen und Fachärzte mittels Herold Business Data GmbH aufgesucht und ergänzt (<http://www.herold.at>) Dadurch konnten weitere 154 E-Mail Adressen erhoben werden.

Von insgesamt 732 Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern, Fachärztinnen und Fachärzten konnten letztendlich 528 (72,2%) E-Mail-Adressen zur Befragung herangezogen werden. Die erste Aussendung und Einladung zur Teilnahme an der Befragung erfolgte am 01.02.2015. Jede/r einzelne kontaktierte MedizinerIn wurde mittels persönlicher Anrede zur Teilnahme gebeten. Weitere Erinnerungsemails und Aufforderungen zur Teilnahme an der Befragung erfolgten am 08.04.2015, am 16.04.2015 und die letztmalige Kontaktaufnahme erfolgte am 07.05.2015. Um den Rücklauf der letzten Aussendung zu optimieren, wurde diese mit der universitären E-Mail-Adresse und der freundlichen Genehmigung von Herrn. Prof. DDr. Norbert Jakse versendet.

Die erhobenen Daten wurden mit dem statistischen Auswertungsprogramm der Homepage für Onlineumfragen (www.onlineumfragen.com) ausgewertet und durch die Hilfe von Frau Dipl. Ing. Irene Mischak optimiert.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik und Häufigkeitsverteilung

Zur Erhebung der Daten wurden 528 AllgemeinmedizinerInnen, Fachärztinnen und Fachärzte verschiedener Disziplinen im Zeitraum zwischen Februar 2015 bis Mai 2015 mittels Onlinefragebogen angeschrieben. Von diesen Medizinerinnen und Medizinern folgten 85 TeilnehmerInnen der Aufforderung an der Befragung teilzunehmen, den Onlinefragebogen vollständig auszufüllen und zu retournieren. Dabei konnte eine Rücklaufquote von 16,1 % aller befragten Probandinnen und Probanden erzielt werden. Die Geschlechterverteilung aller teilgenommenen Probandinnen und Probanden ergab eine Höhe von 38,8% weiblicher Probandinnen, von denen wiederum 42% Denosumab verordnen und 61,2% männlicher Probanden, von denen 60% Denosumab aktiv verordnen (siehe Tabelle 6 / Abbildung 7).

Frage 1: Bitte nennen Sie Ihr Geschlecht: Totale Probandinnen und Probanden: 85

	Verordnung von Denosumab				Gesamt	
	Ja		Nein			
Geschlecht	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Weiblich	14	42	19	58	33	38,8
Männlich	31	60	21	40	52	61,2
	45		40		85	

Tab 06: Die Geschlechterverteilung unter den Probandinnen und Probanden und die Verordnungshäufigkeit von Denosumab in Zusammenhang mit dem Geschlecht, absolute und relative Zahlen.

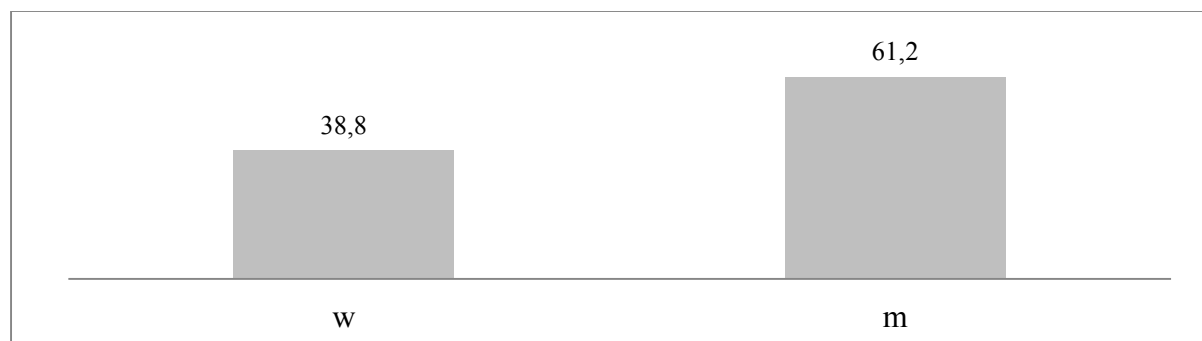


Abb 07: Geschlechterverteilung unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden (%)

Den deutlich höchsten Anteil an Probandinnen und Probanden, die an der Befragung teilgenommen haben, umfasst die Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmediziner, die mit einer Teilnahmhöhe von 48,2% an erster Stelle stehen. Gefolgt von den Fachdisziplinen Gynäkologie, mit einer Teilnahmhöhe von 16,5% und der Fachdisziplin Innere Medizin mit 10,6%. Weitere Fachdisziplinen sind die Medizinische Onkologie 7,1%, die Urologie mit 3,5%, Unfallchirurgie, Orthopädie und MedizinerInnen mit Mehrfachdisziplinen mit jeweils 2,4%. (siehe Tabelle 7 / Abbildung 8)

Frage 2: Bitte nennen Sie ihre Spezialisierung: Totale Probandinnen und Probanden: 85

Spezialisierung	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Allgemeinmedizin	41	48,2
Innere Medizin	14	16,5
Gynäkologie	9	10,6
Medizinische Onkologie	6	7,1
Urologie	3	3,5
Unfallchirurgie	2	2,4
Orthopädie	2	2,4
Allgemeinmedizin + Orthopädie	2	2,4
Allgemeinmedizin + Innere Medizin	2	2,4
Allgemeinmedizin + Unfallchirurgie	2	2,4
Unfallchirurgie + Orthopädie	2	2,4

Tab 07: Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Spezialisierungen unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden, absolute und relative Zahlen

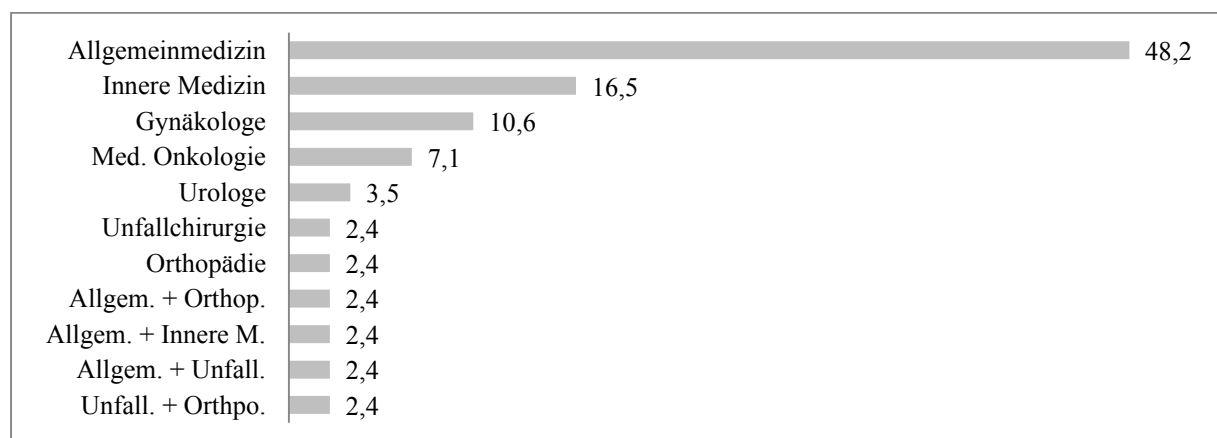


Abb 08: Häufigkeitsverteilung verschiedener Spezialisierungen der teilgenommener Probandinnen und Probanden (%)

Der prozentuell höchste Anteil an Probandinnen und Probanden, welche an der Befragung teilgenommen haben, arbeitet in einer Kassenordination und beträgt 32,9%. Dicht gefolgt von den Privatordinationen, die mit einem Anteil von 25,9% die zweit höchste Teilnehmerate angaben. 11,8% nannten das Universitätsklinikum als derzeitigen Arbeitgeber und nur lediglich 1,2% der Befragten gaben an, in einem Ambulatorium zu arbeiten. Die restlichen Anteile der Befragten gaben Kombinationen (9.4%) der oben genannten Arbeitsplätze und Andere (18.8%) als derzeitigen Arbeitsplatz an (siehe Tabelle 8 / Abbildung 9).

Frage 3: Bitte nennen Sie Ihren Arbeitsplatz:

Totale Probandinnen und Probanden: 85

Arbeitsplatz	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Kassenordination	28	32,9
Privatordination	22	25,9
Anderer Arbeitsplatz	16	18,8
Universitätsklinik	10	11,8
Privatordination & Universitätsklinikum	7	8,2
Ambulatorium	1	1,2
Kassenordination & Privatordination	1	1,2

Tab 08: Die Verteilung der Arbeitsplätze unter den Probandinnen und Probanden, absolute und relative Zahlen

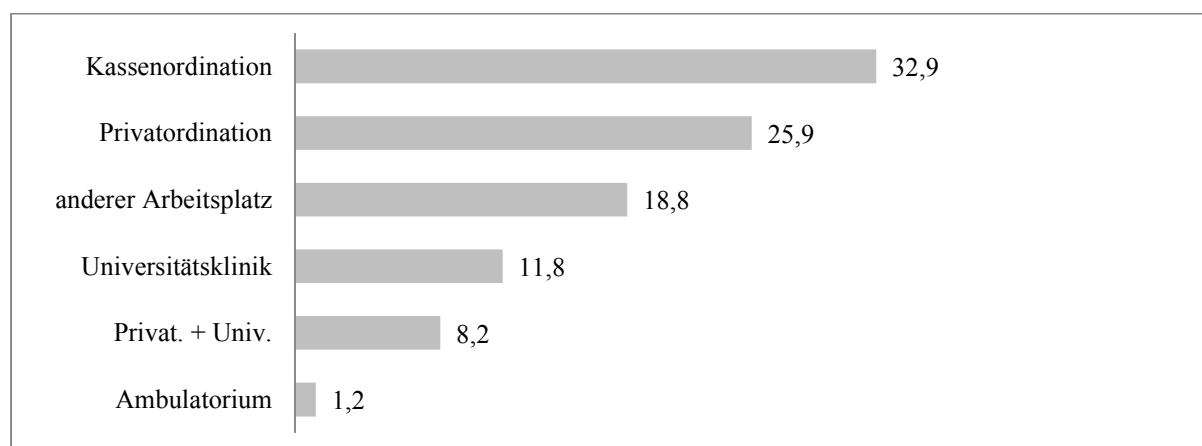


Abb 09: Verteilung der Arbeitsplätze der verschiedenen Fachdisziplinen (%)

Der größte Anteil der an der Befragung teilgenommenen Probandinnen und Probanden ist im Bezirk Graz tätig und beträgt eine Teilnahnehöhe von 55,5%. Der Anteil an Befragten in dem Bezirk Graz-Umgebung ist deutlich geringer und wurde mit einer Rücklaufquote von 17,6% angegeben. 18,8% der AllgemeinmedizinerInnen, Fachärztinnen und Fachärzte verschiedener Disziplinen gaben andere Bezirke als derzeitigen Arbeitsplatz an. Hierzu zählten Angaben wie das KH Stolzalpe, Bruck an der Mur, Voitsberg, Feldbach, Murtal, Hartmannsdorf und Weiz. (siehe Tabelle 9 / Abbildung 10)

Frage 4: Bitte nennen Sie den Bezirk, in dem Sie tätig sind:

Totale Probandinnen und Probanden: 85

Bezirk	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Graz	47	55,3
Graz-Umgebung	15	17,6
Andere	16	18,8
Graz + Graz-Umgebung	4	4,7
Graz + andere	3	3,5

Tab 09: Die Verteilung der verschiedenen Fachdisziplinen auf die Bezirke Graz und Graz-Umgebung, absolute und relative Zahlen

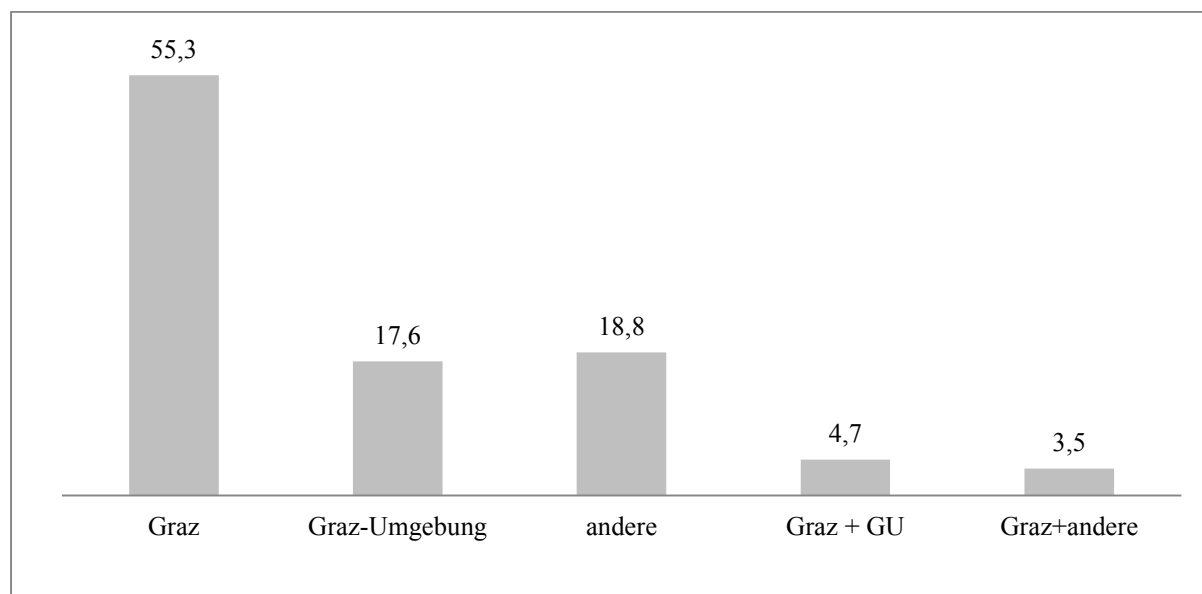


Abb 10: Geographische Verteilung der verschiedenen Fachdisziplinen auf die Bezirke Graz und Graz-Umgebung (%)

45,9% aller TeilnehmerInnen gaben an, zwischen 14 und 29 Jahren Berufserfahrung zu haben. Diese TeilnehmerInnen sind somit der größte Anteil aller befragten MedizinerInnen verschiedener Fachrichtungen. 28,2% gaben an zwischen 5 und 14 jährige Berufserfahrung zu haben. Direkt gefolgt von den über dreißigjährigen Berufserfahrenen mit einer Teilnehmerhöhe von 21,2%. Nur 4,7% haben weniger als vier Jahre Berufserfahrung angegeben (siehe Tabelle 10 / Abbildung 11).

Frage 5: Bitte nennen Sie die Anzahl Ihrer Berufsjahre:

Totale Probandinnen und Probanden: 85

Berufsjahre	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
0 bis 4	4	4,7
5 bis 14	24	28,2
14 bis 29	39	45,9
≥ 30	18	21,2

Tab 10: Die Verteilung und die Anzahl der Berufsjahre unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden in Graz und Graz-Umgebung, absolute und relative Zahlen

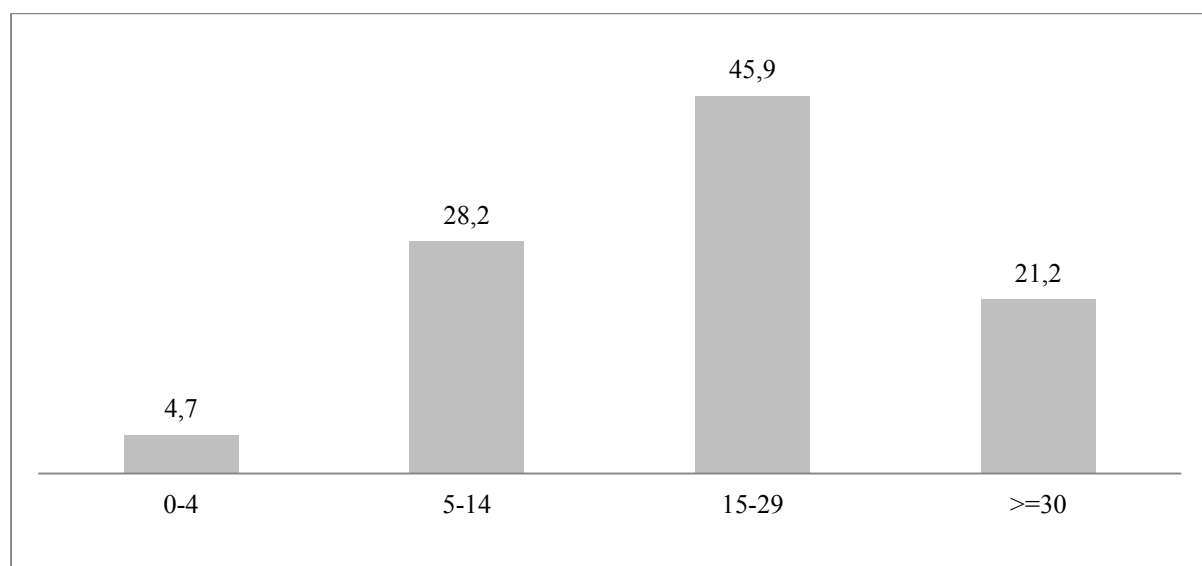


Abb 11: Graphische Darstellung der Anzahl der Berufsjahre aller teilgenommenen Probandinnen und Probanden (%)

Der größte Anteil der Befragten (94,1) hat das Studium an der Medizinischen Universität Graz absolviert. Nur 2,4 % der Befragten gaben die Medizinische Universität Innsbruck und 3,5% der Probanden die Medizinische Universität Wien als Studienort an. (siehe Tabelle 11 / Abbildung 12)

Frage 6: Bitte nennen Sie die Universität, an der Sie Ihr Medizinstudium (vorwiegend) absolviert haben:

Totale Probandinnen und Probanden: 85

Universität	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Medizinische Universität Graz / Karl-Franzens-Universität Graz	80	94,1
Medizinische Universität Innsbruck	2	2,4
Medizinische Universität Wien	3	3,5
Medizinische Universität Salzburg	0	0
Universität im Ausland	0	0

Tab 11: Die Verteilung des Studienortes unter den teilgenommenen Probandinnen und Probanden, absolute und relative Zahlen

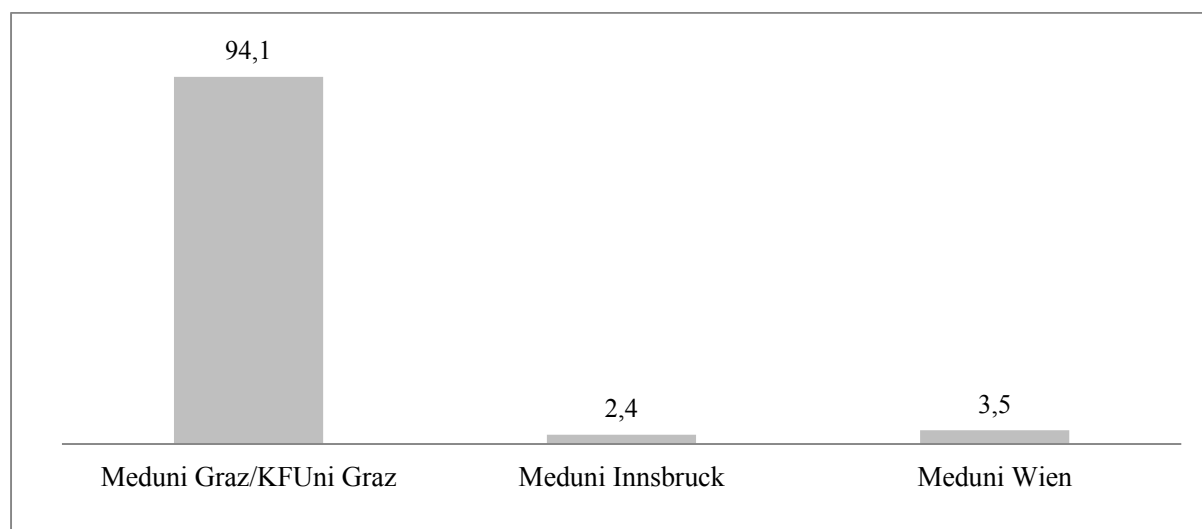


Abb 12: Graphische Darstellung der Verteilung des Studienortes unter den Probandinnen und Probanden (%)

Etwas mehr als die Hälfte aller Fachärztinnen, Fachärzte und AllgemeinmedizinerInnen (52.9 %) gaben an Denosumab zu verordnen. 47.1 % der Befragten verordnen dieses Medikament nicht. (siehe Tabelle 12 / Abbildung 13)

Frage 7: Verordnen Sie Denosumab?

Totale Probandinnen und Probanden: 85

Verordnung	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Ja	45	52,9
Nein	40	47,1

Tab 12: Die Häufigkeit der Denosumab verordnenden Probandinnen und Probanden unter allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Befragung, absolute und relative Zahlen

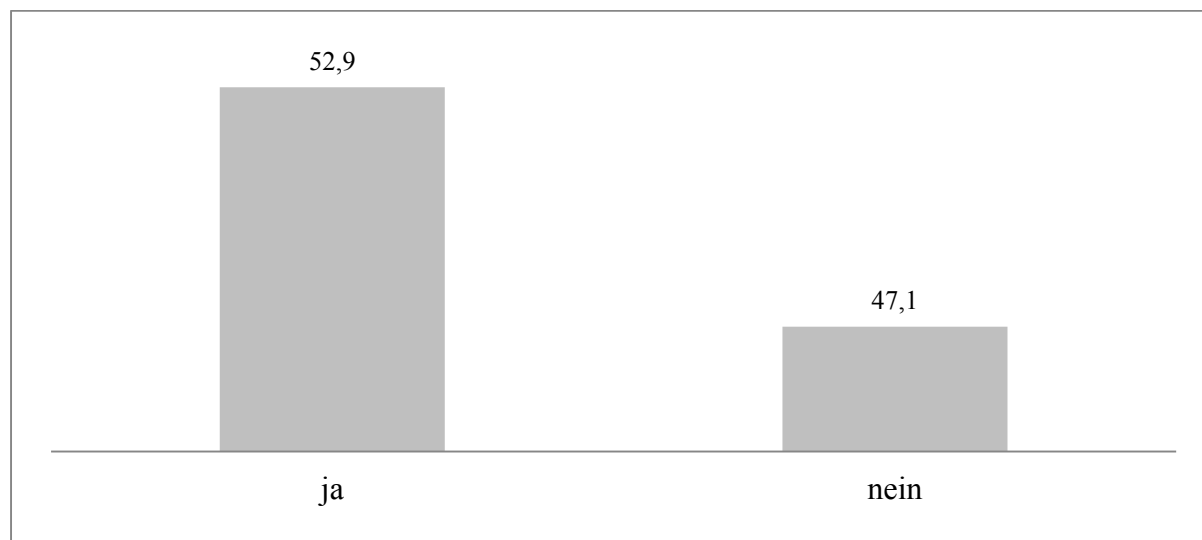


Abb 13: Graphische Darstellung der Häufigkeit von Denosumab verordnenden Probandinnen und Probanden (%)

Von den 45 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die angaben, Denosumab zu verordnen, konnte gezeigt werden, dass die Verordnungshäufigkeit zwischen 1 bis 5mal (57,8) am häufigsten vorkommt. 31,1 % aller Befragten verordnen Denosumab weniger als einmal im Monat. Nur lediglich 11,1 % der 45 Probandinnen und Probanden verordnen dieses Medikament häufiger als 5 mal im Monat. (siehe Tabelle 13 / Abbildung 14)

Frage 8: Wie oft verordnen Sie Denosumab im Monat?

Totale Probandinnen und Probanden: 45

Verordnungshäufigkeit/ Monat	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
< 1 mal	14	31,1
1 bis 5 mal	26	57,8
> 5 mal	5	11,1

Tab 13: Die Verordnungshäufigkeit / Monat von Denosumab aller verordnenden Probandinnen und Probanden (n=45), absolute und relative Zahlen

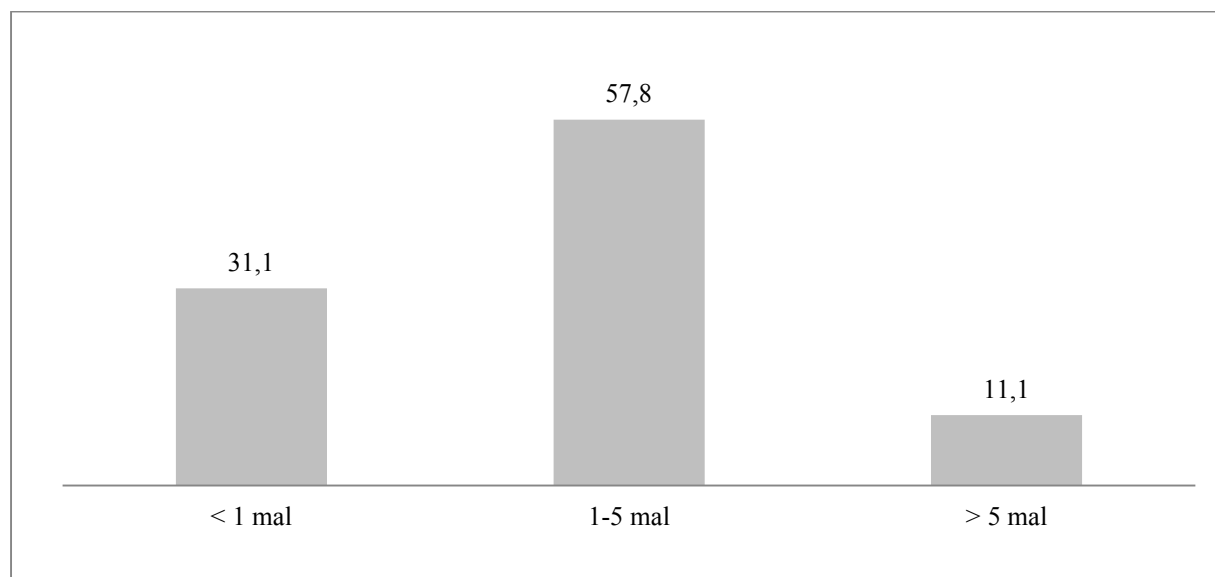


Abb 14: Graphische Darstellung zur Häufigkeit der Verordnung von Denosumab im Monat (%)

Ingesamt führten nur 35,6% aller 45 Probandinnen und Probanden, welche Denosumab aktiv verordnen, vor einer Einleitung einer Therapie mit diesem Medikament eine Untersuchung der Mundhöhle durch. 64,4% aller TeilnehmerInnen gaben an, keine prätherapeutische Untersuchung der Mundhöhle durchzuführen. (siehe Tabelle 14 / Abbildung 15)

Frage 9: Untersuchen Sie die Mundhöhle Ihrer Patientin/ Ihres Patienten vor der Einleitung einer Therapie mit Denosumab? Totale Probandinnen und Probanden: 45

Untersuchung der Mundhöhle	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Ja	16	35,6
Nein	29	64,4
Gesamt	45	100

Tab 14: Die Häufigkeit der prätherapeutisch enorale Untersuchung vor Einleiten einer Denosumabtherapie unter allen verordnenden Probandinnen und Probanden (n=45), absolute und relative Zahlen

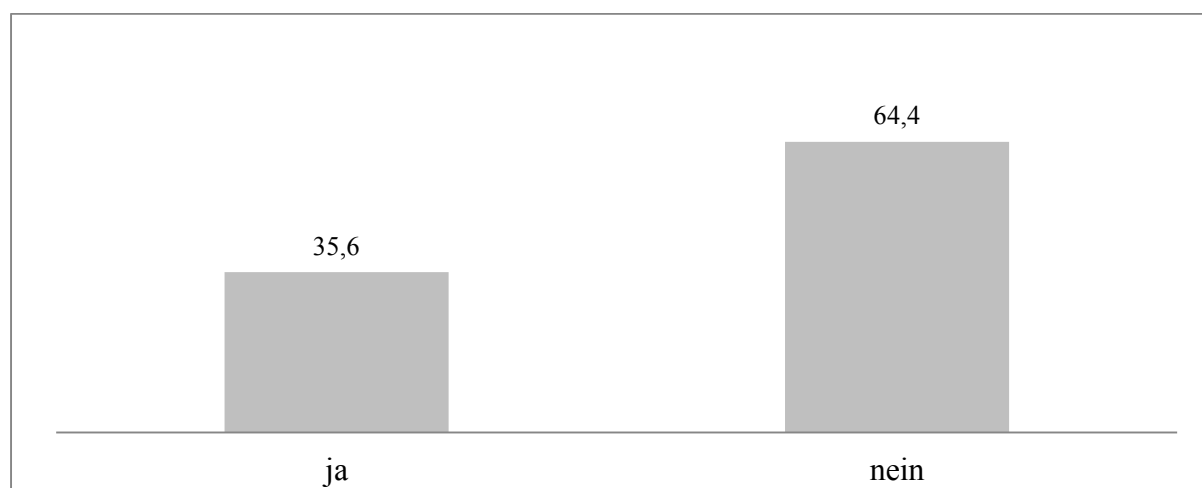


Abb 15: Graphische Darstellung des prozentuellen Anteils der Mundhöhlenuntersuchung von Patientinnen und Patienten vor Einleiten einer Denosumabtherapie (%)

Ein wesentlich höherer Anteil aller 45 verordnenden MedizinerInnen (57,8%) überweisen Patientinnen und Patienten vor einer Einleitung einer Denosumabtherapie zu einer zahnärztlichen Voruntersuchung. Auffällig ist jedoch, dass 42,2% aller 45 verordnenden MedizinerInnen (das entspricht 22,4% aller 85 an der Befragung teilgenommenen MedizinerInnen) keine zahnärztliche Voruntersuchung durchführen lassen. (siehe Tabelle 15 / Abbildung 16)

Frage 10: Überweisen Sie Ihre Patientin/ Ihre Patienten vor der Einleitung einer Therapie mit Denosumab zu einer zahnärztlichen Voruntersuchung?

Totale Probandinnen und Probanden: 45

Überweisungen	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Ja	26	57,8
Nein	19	42,2
Gesamt	45	100

Tab 15: Die Häufigkeiten der Überweisungen zur zahnärztlichen Voruntersuchung vor Einleiten einer Denosumabtherapie unter den verordnenden Probandinnen und Probanden (n=45), absolute und relative Zahlen



Abb 16: Graphische Darstellung der Überweisungen zur zahnärztlichen Voruntersuchung von Patientinnen und Patienten vor Einleiten einer Denosumabtherapie (%)

71,8 % aller teilgenommen Probandinnen und Probanden gaben an, bei der Patientenaufklärung, welche aus verschiedenen medizinischen Indikationen eine Denosumabtherapie erhalten sollten, die Kiefernekrose als mögliche Nebenwirkung dieser Therapie zu berücksichtigen. Immerhin 28,2 % der MedizinerInnen gaben an, diese mögliche Nebenwirkung bei der Aufklärung der Patientinnen und Patienten nicht zu berücksichtigen. (siehe Tabelle 16 / Abbildung 17)

Frage 11: Berücksichtigen Sie bei der Aufklärung Ihrer Patientinnen/ Ihrer Patienten die Denosumab-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens (DRONJ) als mögliche Nebenwirkung der Denosumabtherapie? Totale Probandinnen und Probanden: 85

	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Ja	61	71,8
Nein	24	28,2

Tab 16: Die Häufigkeit der Aufklärung der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens als mögliche Nebenwirkung von Denosumab, absolute und relative Zahlen



Abb 17: Häufigkeitsverteilung der Berücksichtigung von DRONJ als Nebenwirkung einer Denosumabtherapie bei der Aufklärung (%)

Bei der Schätzung des Auftretens einer Kieferosteonekrose innerhalb des eigenen Patientenkollektives gaben 81,2% der befragten TeilnehmerInnen eine Prävalenz der DRONJ von $\leq 1\%$ an. Nur 15% der MedizinerInnen schätzte die Prävalenz der DRONJ innerhalb ihres Patientenkollektivs mit 2 bis 5% höher ein. Auffällig ist hier die Tendenz, dass 67% der 15 TeilnehmerInnen, welche die Prävalenz mit einer Häufigkeit von 2 bis 5% angaben, Denosumab auch aktiv verordnen.

Frage 12: Wieviele Ihrer Patientinnen / Ihrer Patienten haben eine bekannte Denosumab-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens? Wie hoch schätzen sie die Prävalenz innerhalb ihres Patientenkollektivs? Totale Probandinnen und Probanden: 85

Geschätzte Prävalenz	Aktive Verordnung von Denosumab		Gesamt
	Ja	Nein	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
$\leq 1\%$	35 (51%)	34 (49%)	69 (81,2%)
2 bis 5%	10 (67%)	5 (33%)	15 (17,6%)
6 bis 9%	0 (0%)	1 (100%)	1 (1,2%)
$\geq 10\%$	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	45	40	85

Tab 17: Geschätzte Prävalenz der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens innerhalb des Patientenkollektivs verordnender und nicht verordnender Ärztinnen und Ärzte, absolute und relative Zahlen

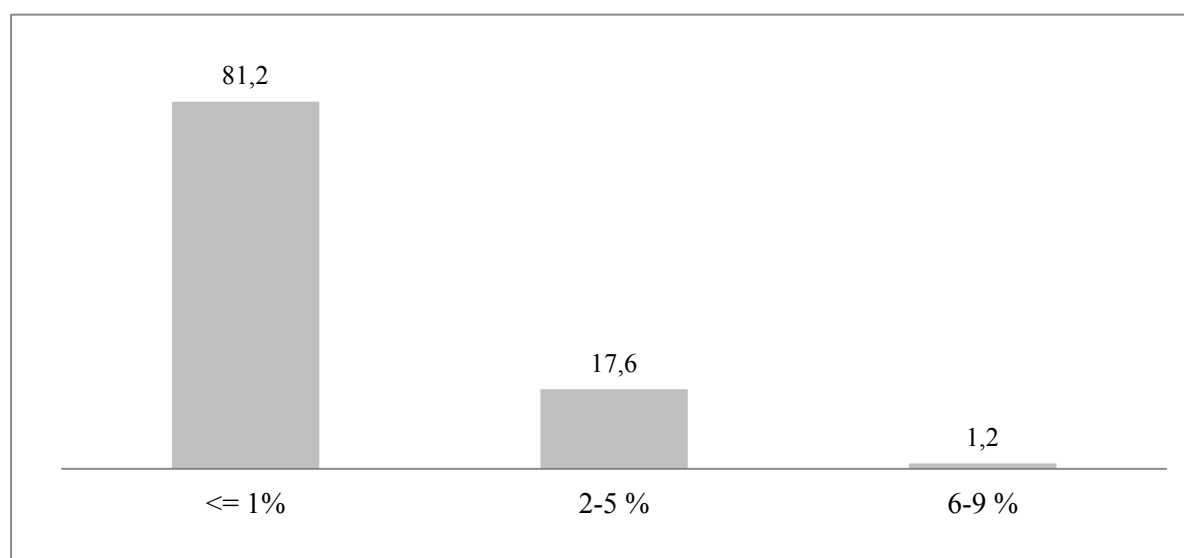


Abb 18: Geschätzte Prävalenz der Denosumab-assoziierten Osteonekrose des Kieferknochens innerhalb des Patientenkollektivs verordnender und nicht verordnender Ärztinnen und Ärzte (%)

83,5% der AllgemeinmedizinerInnen, Fachärztinnen und Fachärzte gaben die Osteoporose als häufigste Indikation der Verordnung von Denosumab an. 65,9% der Probandinnen und Probanden nannten Knochenmetastasen, 36,5% das Prostatakarzinom, 24,7% das Mammakarzinom und 21,1% das Multiple Myelom als Indikation einer Denosumabtherapie. Unter den selten genannten Indikationen befanden sich das Blasenkarzinom (7,1%) und die Hyperkalziämie sowie die Bestrahlung des Knochens mit einer Angabe von jeweils 5,9%.

Frage 13: Bei welchen Indikationen wird Denosumab verordnet?

Totale Probandinnen und Probanden: 85

	Aktive Verordnung von Denosumab		Gesamt
	Ja	Nein	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Osteoporose	36 (50,7)	35 (49,3)	71 (83,5)
Knochenmetastasen	33 (58,9)	23 (41,1)	56 (65,9)
Prostatakarzinom	17 (54,8)	14 (45,2)	31 (36,5)
Mammakarzinom	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (24,7)
Multiples Myelom	9 (50)	9 (50)	18 (21,2)
Blasenkarzinom	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (7,1)
Bestrahlung des Knochens	3 (60)	2 (40)	5 (5,9)
Hyperkalziämie	4 (80)	1 (20)	5 (5,9)

Tab 18: Der Kenntnisstand über Indikationen für die Verordnung von Denosumab, absolute und relative Zahlen

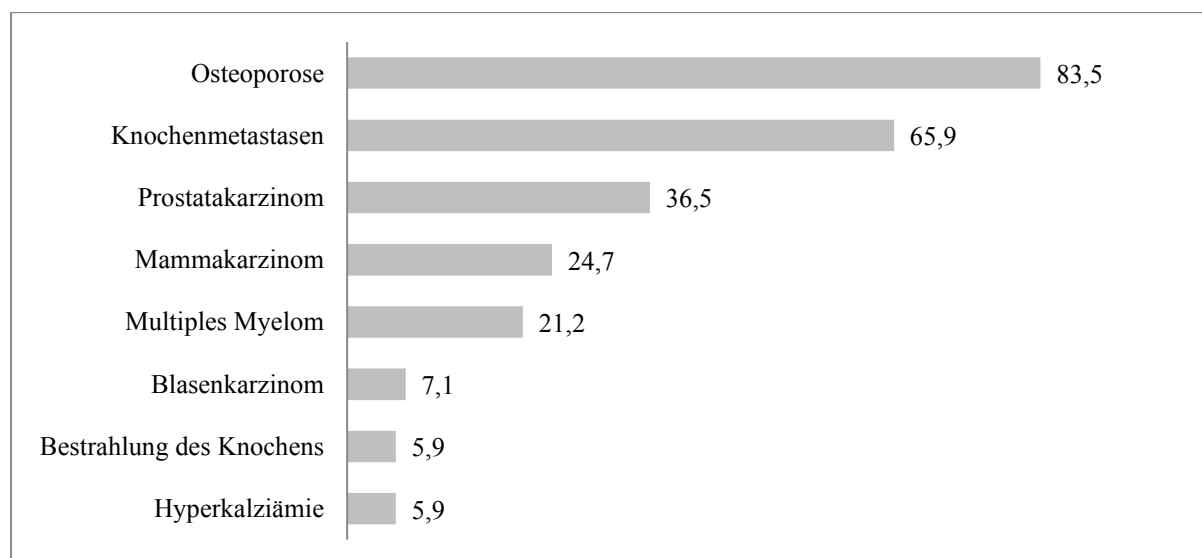


Abb 19: Häufigkeit der geschätzten Indikationen zur Verordnung von Denosumab (%)

Insgesamt erkannten 70 (82%) der 85 befragten TeilnehmerInnen einen Zusammenhang von Bisphosphonaten und dem Auftreten von Osteonekrosen. Auffällig ist hier die Tendenz, dass 42 (60%) der 70 Probandinnen und Probanden, die diesen Zusammenhang erkannten, nebenbei auch aktiv Denosumab verordnen. Wesentlich geringer hingegen (36,5%) wurde ein Zusammenhang mit IgG₂-Anti-RANKL-Antikörpern und dem Auftreten einer Osteonekrose angegeben. Folgende weitere Arzneimittelgruppen wurden mit einer geringen Assoziation für das Auftreten einer Kiefernekrose angegeben: NOAK mit einer Häufigkeit von 7,1%, die Kalziumkanalblocker sowie Antifibrinolytika mit jeweils 2% und die Betablocker mit 1%.

Frage 14: Mit welchen der folgenden Arzneimittelgruppen assoziieren Sie Osteonekrosen der Kiefer? Totale Probandinnen und Probanden: 85

	Aktive Verordnung von Denosumab		Gesamt
	Ja	Nein	
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Bisphosphonate	42 (60,0)	28 (40,0)	70 (82,4)
IgG₂-Anti-RANKL-AK	16 (51,6)	15 (48,4)	31 (36,5)
NOAK	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (7,1)
Kalziumkanalblocker	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (2,4)
Antifibrinolytika	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (2,4)
Betablocker	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (1,2)

Tab 19: Geschätzte Häufigkeiten aller Teilnehmer in Zusammenhang mit dem Auftreten von Osteonekrosen der Kiefer und verschiedenen Arzneimittelgruppen, absolute und relative Zahlen

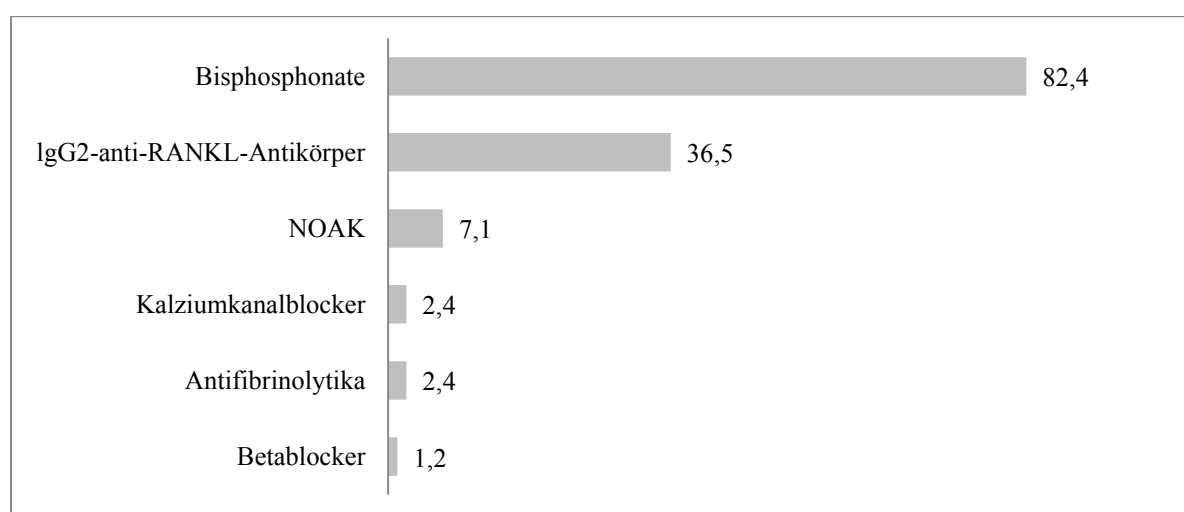


Abb 20: Geschätzte Häufigkeit des Auftretens von Osteonekrosen bei verschiedenen Arzneimittelgruppen (%)

Unter allen 85 befragten Medizinerinnen und Medizinern sind sich 81,2% der Fachärztinnen, Fachärzte und AllgemeinmedizinerInnen einig, dass der monoklonale Antikörper Denosumab in Zusammenhang mit dem Auftreten von Osteonekrosen der Kiefer steht. 63,5% der teilgenommenen Probandinnen und Probanden sehen einen Zusammenhang der Kieferosteonekrose mit der Einnahme von Zoledronsäure. Dicht gefolgt von Ibandronat mit 61,2% und Alendronat mit 57,6%. 2,4% bis 4,7 % aller MedizinerInnen assoziieren die Osteonekrose der Kiefer in Zusammenhang mit den Medikamenten Bisoprolol, Rivaroxaban und Tranexamsäure. (siehe Tabelle 20 / Abbildung 21)

Frage 15: Mit welchen der folgenden Wirkstoffe assoziieren Sie die Osteonekrose der Kiefer?

Totale Probandinnen und Probanden: 85

Wirkstoffe	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Denosumab	68	81,2
Zoledronsäure	54	63,5
Ibandronat	52	61,2
Alendronat	49	57,6
Bisoprolol	4	4,7
Rivaroxaban	3	3,5
Tranexamsäure	2	2,4

Tab 20: Geschätzte Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Wirkstoffen, absolute und relative Zahlen

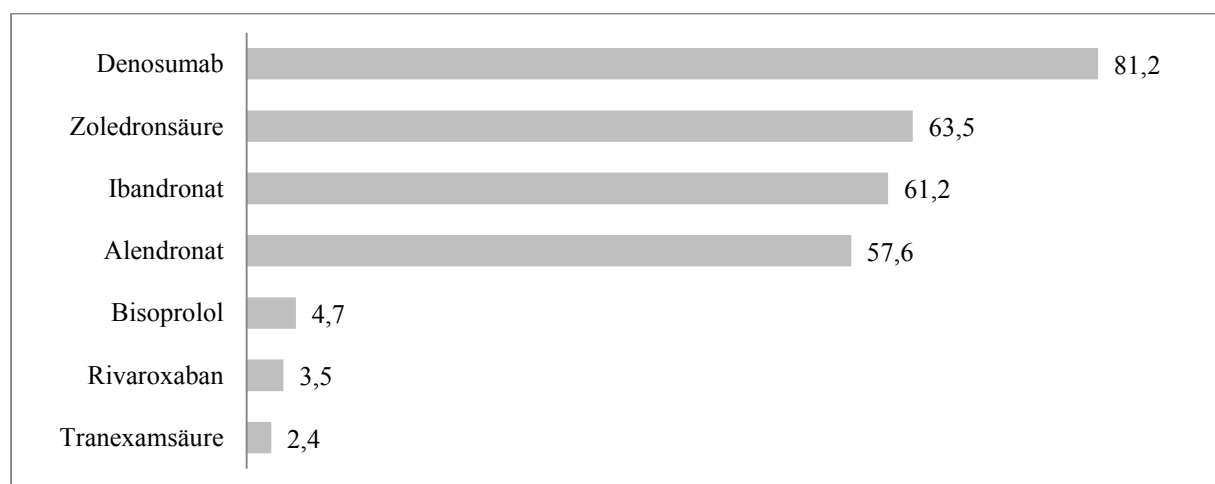


Abb 21: Graphische Darstellung der geschätzten Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Wirkstoffen (%)

In Bezug auf die Handelsnamen verschiedener Medikamente, die eine Osteonekrose der Kiefer verursachen können, erkannten wesentlich weniger TeilnehmerInnen einen Zusammenhang zwischen Kieferosteonekrose und Medikament. Waren es bei dem Wirkstoff Denosumab noch 82,1%, sind es bei den Präparaten mit Handelsnamen und dem Wirkstoff Denosumab nur mehr 64,7% bei Prolia und 60% bei XGEVA. Einen wesentlich geringeren Unterschied im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Kieferosteonekrose und Medikament gaben die TeilnehmerInnen der Befragung zwischen dem Handelsnamen des Medikaments Zometa (58,8%) und dem Inhaltsstoff Zoledronsäure mit 63,5% an. Ebenso gering wurde der Unterschied zwischen Ibandronat und Bonviva mit einer Differenz von 1,2% zugunsten des Wirkstoffes angegeben. (siehe Tabelle 21/ Abbildung 22)

Frage 16: Mit welchen der folgenden Medikamente (Handelsnamen) assoziieren Sie Osteonekrosen der Kiefer? Total Probandinnen und Probanden: 85

Handelsnamen	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Prolia	55	64,7
Bonviva	51	60,0
Zometa	50	58,8
Fosamax	49	57,6
XGeva	42	49,4
Xarelto	6	7,1
Adalat	3	3,5
Concor	1	1,2
Cyklokapron	1	1,2

Tab 21: Geschätzte Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten (Handelsnamen), absolute und relative Zahlen

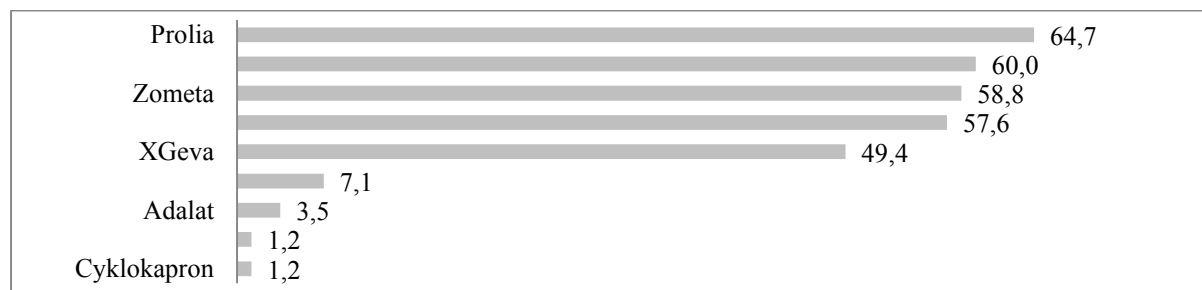


Abb 22: Graphische Darstellung der geschätzten Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten (Handelsnamen) (%)

82,4% aller Fachärztinnen, Fachärzte und AllgemeinmedizinerInnen gaben die Osteoporose und 76,5% aller TeilnehmerInnen nannten onkologische Erkrankungen in Assoziation mit Osteonekrosen der Kiefer. Nur zwischen 9,5% und 2,4 % wurden andere Erkrankungen, wie der Diabetes mellitus, die Hyperthyreose oder ein Zusammenhang der Osteonekrosen der Kiefer mit der multiplen Sklerose genannt. (siehe Tabelle 22 / Abbildung 23)

Frage 17: Mit welcher der folgenden Erkrankungen assoziieren Sie Osteonekrosen der Kiefer? Totale Probandinnen und Probanden: 85

Erkrankungen	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
Osteoporose	70	82,4
Onkologische Erkrankungen	65	76,5
Diabetes mellitus	8	9,4
Hyperthyreose	4	4,7
Multiple Sklerose	2	2,4

Tab 22: Geschätzte Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen, absolute und relative Zahlen

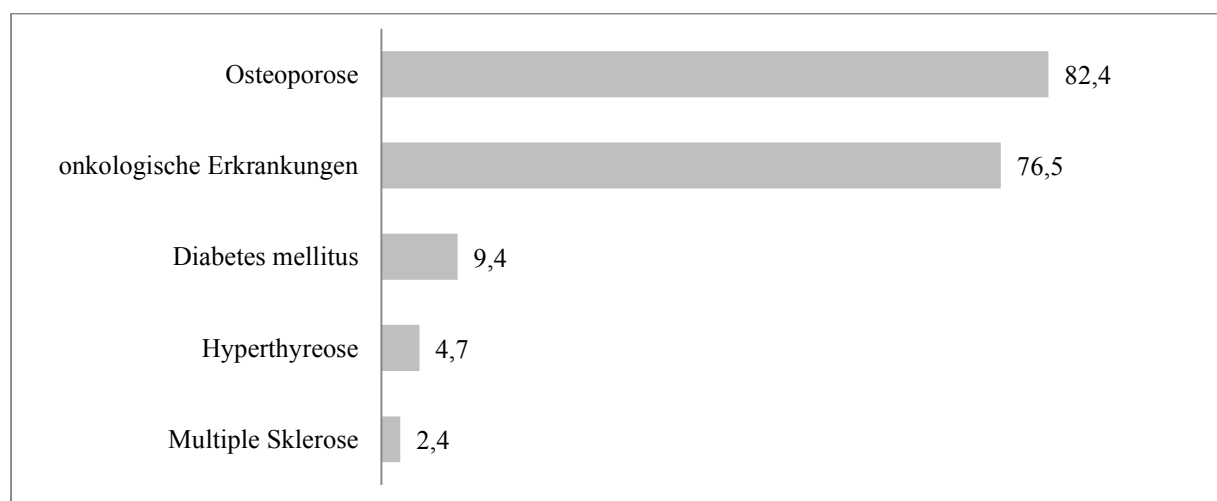


Abb 23: Graphische Darstellung der geschätzten Häufigkeiten des Auftretens von Osteonekrosen der Kiefer in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen (%)

64,7% aller Fachärztinnen und Fachärzte nannten die zahnärztliche Implantation als Risiko einer MRONJ. 62,4% gaben die Extraktion eines Zahnes als Risikoeingriff für das Auftreten einer Kieferosteonekrose an. 38,8% aller MedizinerInnen gaben an, dass schlecht sitzende Prothesen ein erhöhtes Risiko einer MRONJ darstellen. 24,7% nannten die festsitzende Prothetik und nur mehr 10,6% gaben eine abnehmbare Prothetik als Risikofaktor an. 7,5% nannten Zahnfüllungen und 4,7% gaben die PZR als Ursache einer MRONJ an. (siehe Tabelle 23 / Abbildung 24)

Frage 18: Bei welchen der folgenden Situationen sehen Sie ein erhöhtes Risiko für eine Medikamenten-induzierte Osteonekrose? Total Probandinnen und Probanden: 85

Geschätztes Risiko	Anzahl der Probandinnen und Probanden	Prozent (%)
zahnärztliche Implantation	55	64,7
Extraktion eines Zahnes	53	62,4
schlecht sitzende Prothese	33	38,8
festsitzende Prothetik	21	24,7
abnehmbare Prothetik	9	10,6
Zahnfüllung	6	7,1
professionelle Zahnreinigung (PZR)	4	4,7

Tab 23: Geschätztes Risiko für Medikamenten-induzierte Osteonekrosen durch prothetische Versorgungen und verschiedenen zahnärztliche Interventionen, absolute und relative Zahlen

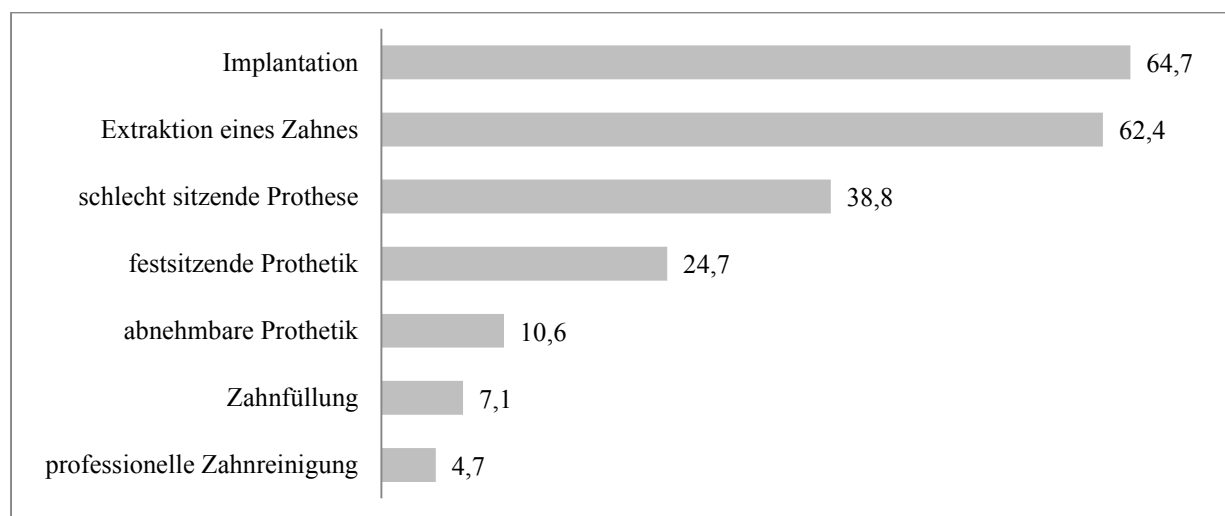


Abb 24: Graphische Darstellung der geschätzten Risikosituationen für Medikamenten-induzierte Osteonekrosen durch prothetische Versorgungen und verschiedene zahnärztliche Interventionen (%)

5. Diskussion

Im Vergleich zu einer ähnlichen Studie (Groß 2014), in welcher die Bisphosphonate-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens und das Risikobewusstsein Bisphosphonat verschreibender MedizinerInnen in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung ermittelt wurden, konnten keine bedeutenden Unterschiede festgestellt werden. Der Anteil an Denosumab verordnenden MedizinerInnen mit 52,9% ist unter allen befragten Teilnehmerinnen und Teilnehmern wesentlich geringer als jener Anteil an Ärztinnen und Ärzten, welche aktiv BP verordnen (78,9%). Obwohl einem hohen Prozentsatz an Teilnehmerinnen und Teilnehmern die DRONJ als Nebenwirkung einer Denosumabtherapie bekannt ist, berücksichtigen immerhin noch 28,2% aller Probandinnen und Probanden diese nicht in der Aufklärung. Weiters bestehen offensichtlich Unsicherheiten in der Risikoeinstufung der DRONJ. Nur 62,5% erkannten einen Zusammenhang zwischen Extraktion eines Zahnes, laufender Denosumabtherapie und dem Risiko eine DRONJ zu entwickeln. 64,7% erkannten einen Zusammenhang mit der zahnärztlichen Implantation. Diese Ergebnisse decken sich mit der Studie der Befragung der Bisphosphonate (Groß 2014). In dieser Studie gaben 56,2% der Befragten die Extraktion eines Zahnes und 63,1% das zahnärztliche Implantat als Risiko zur Entstehung einer MRONJ an. Dabei sind die in der Literatur am häufigsten angegebenen Risikofaktoren für die Entstehung einer MRONJ die zahnärztlichen chirurgischen Behandlungen. Zu den oralchirurgischen Eingriff mit besonders hohem Risiko zählt die Extraktion eines Zahnes (0,5%) (Bardos 2006, Hoff 2008, Kunchur 2009)

Da die wichtigste Maßnahme zur Verhütung die Prävention der DRONJ ist, empfiehlt die AAOMS eine multidisziplinäre Behandlung von Patienten, welche ein antiresorptives Medikament bekommen. Vor Einleitung einer Therapie mit Denosumab sollte daher eine zahnärztliche Voruntersuchung erfolgen, um die Inzidenz der Kiefernekrosen zu reduzieren. (Ruggiero, S.L. et al. 2014) Nur in 35,6% der Fälle untersuchen Fachärztinnen, Fachärzte und AllgemeinmedizinerInnen die Mundhöhle ihrer Patientinnen und Patienten vor der Einleitung einer Therapie mit Denosumab, etwas mehr als die Hälfte aller Befragten (57,8%) ihre Patientinnen und Patienten vor Therapieeinleitung mit Denosumab zu einer zahnärztlichen Voruntersuchung überweisen. Die Durchführung präventiver Maßnahmen durch den/die BehandlerIn und sowie die zahnärztliche Voruntersuchung zur Reduktion einer DRONJ wie sie in der Literatur (A. Grötz 2006) gefordert werden, kommen leider noch zu selten zur Anwendung.

Durch Vernachlässigung präventiver Maßnahmen und den fehlenden Überweisungen zur zahnärztlichen Voruntersuchung vor Einleitung einer Therapie mit Denosumab kann auch der/die ZahnmedizinerIn seinen präventiven Maßnahmen in Bezug auf die Entstehung einer DRONJ nicht nachkommen. (Groß 2014) Neueste Studien zeigen die hohe Priorität der Prävention und Früherkennung von Kiefernekrosen. In diesem Zusammenhang wurde erkannt, dass ca. 50% der Kiefernekrosen, welche sich im Stadium 0 befinden, sich ohne Prävention und therapeutische Maßnahmen in höhere Stadien (I-III) weiterentwickeln. (O’Ryan 2009, Ruggiero, S.L. et al. 2014) Dies wiederum zeigt die hohe Relevanz, wenn verordnende MedizinerInnen verbesserte präventive Maßnahmen leisten und ein erhöhtes Risikobewusstsein gegenüber Denosumab und der DRONJ besteht.

Die Rücklaufquote der Befragung zu Denosumab beträgt 16,1% (n=85) und ist im Vergleich zu den Ergebnissen der Bisphosphonatbefragung von (Groß 2014) mit einer Rücklaufquote von 22,5% (n=163) geringer. Das lässt darauf schließen, dass der Bekanntheitsgrad, der Umgang sowie die Indikationen der Verschreibung von Denosumab im Vergleich zur Anwendung der Bisphosphonate wesentlich geringer ausfällt. Trotz geringerem Rücklauf der Fragebögen im Vergleich zur Studie von (Groß 2014) kann von einem repräsentativen Anteil der befragten MedizinerInnen ausgegangen werden. Dies zeigen die Ähnlichkeit der Daten in der Studie von DDr. Groß im Vergleich zu den Ergebnissen in dieser Studie. Teilergebnisse mit geringer Teilnehmerzahl sind in der Studie jedoch nur eingeschränkt zu bewerten.

Bezüglich der Ergebnisse zur Indikation von Denosumab ist die Ähnlichkeit der Ergebnisse der Indikationen der Bisphosphonatstudie von DDr. Groß zu erwähnen. Dieser Vergleich zeigt den ungenauen Kenntnisstand der befragten TeilnehmerInnen bezüglich der Indikationen des monoklonalen Antikörpers Denosumab.

Bisphosphonate	Denosumab
Malignome mit Knochenmetastasen	Malignome mit Knochenmetastasen
Osteoporose	Osteoporose
Multipl. Myelom	
Tumorinduzierte Hyperkalzämie	
Morbus Paget	

Tab 24: Indikationen - Bisphosphonate vs. Denosumab (modifiziert nach (Scriba G.K.E. 2000, Prolia® 2015, XGEVA® 2014))

83,5% der MedizinerInnen gaben die Osteoporose als häufigste Indikation der Verordnung von Denosumab an. 90% der TeilnehmerInnen der Studie von Groß erkannten die Indikationsstellung der Bisphosphonate und Osteoporose. 65,9% der Probandinnen und Probanden nannten Knochenmetastasen als Indikation für Denosumab, 51,5% nannten diese in der Bisphosphonatbefragung. Auch zur Fragestellung des Prostatakarzinoms erkannten 36,5% im Vergleich zur Studie mit Bisphosphonaten mit 20% die Indikationsstellung. Angaben zur Indikation bei Mammakarzinom ergaben 24,7% bei Denosumab und 24,7% bei den Befragten der Bisphosphonatstudie. Immerhin 21,1% der Befragten gaben das Multiple Myelom als Indikation einer Denosumabtherapie an, obwohl Denosumab keine Zulassung für diese Erkrankung besitzt. Im Vergleich von Denosumab und Zoledronat bei 180 an multiplen Myelom erkrankten Patientinnen und Patienten ist das Risiko an dieser Erkrankung zu versterben unter dem monoklonalen Antikörper Denosumab signifikant höher als unter einer Therapie mit Zoledronat. (EMA 2011, Arznei-Telegramm 2012, Groß 2014) Im Vergleich zur Indikation von Denosumab beim Blasenkarzinom (7,1%) wurde in der Bisphosphonatstudie eine Häufigkeit von 6,9% angegeben. Lediglich im Vergleich zur Indikationsstellung der Hyperkalziämie ergab sich ein größerer Unterschied zwischen Denosumab mit 5,9% und den Bisphosphonaten mit 28,5%. (Groß 2014) Unter den Probandinnen und Probanden (n=45), welche Denosumab aktiv verordnen, gaben mehr als die Hälfte (57,8%) der MedizinerInnen eine Verordnungshäufigkeit zwischen 1 und 5mal im Monat an. Etwa ein Drittel aller TeilnehmerInnen verordnen Denosumab weniger als einmal im Monat. Sind es unter allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Denosumabstudie nur 52,9% aktiv Denosumab verordnende MedizinerInnen, so sind es in der Studie der Bisphosphonate, von allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern (n=163), immerhin 79,8%. (Groß 2014) Im Vergleich des Wirkstoffes Denosumab und deren Zuordnung zu Arzneimittelgruppen und Handelsnamen erkannten wesentlich weniger TeilnehmerInnen einen Zusammenhang zwischen Kieferosteonekrose und Medikament. Waren es bei dem Wirkstoff Denosumab noch 82,1%, sind es bei den Präparaten mit Handelsnamen und dem Wirkstoff Denosumab nur mehr 64,7% bei Prolia und 60% bei XGEVA. Stellte man die Fragen der Zugehörigkeit von Denosumab bezüglich der Arzneimittelgruppe (IgG₂-Anti-RANKL-AK), erkannten nur mehr 36,5% der TeilnehmerInnen einen Zusammenhang zwischen ONJ der Kiefer und dem Medikament. Einen wesentlich geringeren Unterschied im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Kieferosteonekrose und Medikament gaben die TeilnehmerInnen der Befragung zwischen dem Handelsnamen des Medikaments Zometa (58,8%) und dem Inhaltsstoff Zoledronsäure mit 63,5% an.

Die Frage zur geschätzten Prävalenz der DRONJ ist aufgrund der zu geringen Teilnehmerzahl als kritisch zu bewerten. Weiters ist die Abschätzung der Prävalenz durch die AllgemeinmedizinerInnen, Fachärztinnen und Fachärzte zu ungenau. Da es keine gesicherten wissenschaftlichen Daten zur Epidemiologie der DRONJ gibt, wäre eine Befragung bei einem größeren Medizinerkollektiv zu empfehlen.

Dennoch gaben bei der Schätzung des Auftretens einer Kieferosteonekrose 81,2% der befragten MedizinerInnen innerhalb des eigenen Patientenkollektivs eine Prävalenz der DRONJ von $\leq 1\%$ an. Es ist davon auszugehen, dass einige der AllgemeinmedizinerInnen, Fachärztinnen und Fachärzte verschiedener Disziplinen noch niemals mit einer DRONJ in Kontakt gekommen sind. Nur 15% der MedizinerInnen schätzte die Prävalenz der DRONJ innerhalb ihres Patientenkollektivs mit 2 bis 5% höher ein. Auffällig ist hier die Tendenz, dass 67% der 15 TeilnehmerInnen, welche die Prävalenz mit einer Häufigkeit von 2 bis 5% angaben, Denosumab auch aktiv verordnen. Einer der Gründe für diese gering angegebene Prävalenz könnten nicht geschulte MedizinerInnen bezüglich der DRONJ sein. Hier stellt sich die Frage, ob MedizinerInnen im Rahmen der Denosumabtherapie die Mundhöhle der Patientinnen und Patienten überhaupt untersuchen. Ein weiterer Grund für die gering geschätzte Prävalenz könnte die unauffällige klinische Symptomatik der DRONJ in den Stadien 0 und 1 sein. Hier ist die Erkrankung aufgrund der oft unspezifischen Symptomatik für eine/n nicht ausreichend sensibilisierten MedizinerIn schwer zu erkennen. (Groß 2014)

Interessant sind die Ergebnisse bezüglich verschiedener Erkrankungen und dem Zusammenhang mit Osteonekrosen der Kiefer. 82,4% aller Fachärztinnen, Fachärzte und AllgemeinmedizinerInnen gaben die Osteoporose und 76,5% aller TeilnehmerInnen nannten onkologische Erkrankungen in Assoziation mit Osteonekrosen der Kiefer. Da u.a. Osteoporose häufig vorkommt, ist es gerade bei diesen Medizinerinnen und Medizinern wichtig, welche häufig mit dieser Erkrankung in Kontakt kommen, auf mögliche Nebenwirkungen wie z.B. das Auftreten einer Osteonekrose in Zusammenhang mit einem antiresorptiven Medikament zu sensibilisieren. Dies hat jedoch die Grundvoraussetzung, dass behandelnde Ärztinnen und Ärzte überhaupt erst den Zusammenhang einer Grunderkrankung und der Möglichkeit des Auftretens einer DRONJ als Nebenwirkung einer Therapie mit Denosumab erkennen.

6. Schlussfolgerung

Um statistisch signifikante Daten erheben zu können, ist die Befragung einer größeren Anzahl an Medizinerinnen und Medizinern notwendig. Insgesamt jedoch ist der Anteil an Ärztinnen und Ärzten, welche in dieser Befragung Denosumab verordnen, sehr hoch. Überraschend ist die geringe Anzahl an Medizinerinnen und Medizinern, welche vor Einleiten einer Therapie mit Denosumab aktiv orale Vorsorgeuntersuchungen und/oder Überweisungen an Zahnärztinnen und Zahnärzten durchführen

In Summe stellt eine ausführliche Aufklärung und ein genauerer Informationsstand aller MedizinerInnen die beste Voraussetzung zur Prävention der DRONJ dar. In diesem Zusammenhang zeigt diese Studie den dringenden Informationsbedarf und die Notwendigkeit der Sensibilisierung von Medizinerinnen und Medizinern, welche die Patientinnen und Patienten in den Frühstadien der Erkrankung erkennen könnten. Zur Verbesserung des Informationsstandes der Denosumab-verordnenden MedizinerInnen bezüglich der DRONJ und deren Prävention wäre eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschreibenden Medizinerinnen und Medizinern, Zahnärztinnen und Zahnärzten wünschenswert. Nur durch eine lückenlose Zusammenarbeit aller beteiligten Ärztinnen und Ärzten ist eine bestmögliche Prävention und Therapie der DRONJ gewährleistet.

Literaturverzeichnis

<http://www.jmf-vienna.at/deutsch/das-immunsystem/antikörper/> (Zugriff am 21. Juli 2015).

Aghaloo, T.L., Kang, B., Sung, E.C. et al. „Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat.“ *Journal of Bone and Mineral Research*, 08 2011: pp. 1871-1882.

Allen, M.R., und Burr, D.B. „Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 year of daily oral bisphosphonate treatment.“ *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 05 2008: pp. 987-994.

Allen, M.R., und Burr, D.B. „The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data.“ *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 05 2009: pp. 61-70.

Allen, M.R., und Ruggerio, S.L. „A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field.“ *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 01-02 2014: pp. 45-57.

Arce, K., Assael, L.A, Weissmann, J.L. et al. „Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 05 2009: pp. 75-84.

Arzneimittelkommission der deutsche Ärzteschaft. „Sicherheitsaspekte bei Anwendung von Denosumab (Prolia, XGeva): Fälle von Vaskulitis und Risiko für schwere Hypokalziämie.“ *Deutsches Ärzteblatt*, März 2014: pp. 472-473.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „(Denosumab) Prolia®.“ *Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft - Neue Arzneimittel*, 12. 10 2010: pp. 1-2.

Arznei-Telegramm. „Die Information für Ärzte und Apotheker.“ 07. 05 2012. http://www.arznei-telegramm.de/html/2012_05/1205041_01.html (Zugriff am 16. 10 2015).

Badros, A., Weikel, D., Salama, A. et al. „Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors.“ *Journal of Clinical Oncology*, 20. 02 2006: pp. 945-952.

Bamias, A., Kastritis, E., Bamia, C. et al. „Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.“ *Journal of Clinical Oncology*, 1. 12 2005: pp. 8580-8587.

Bardos, A. et al. „Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors.“ *Journal of Clinical Oncology* 24, Nr. 6 (02 2006): pp. 945-952.

Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R.G.G. „Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects.“ *Bone* (Elsevier) 48, Nr. 4 (04 2011): pp. 677-692.

Berenson, J.R., Stopeck, A.T et al. „Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer.“ *Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with cancer*. 15. 08 2015.
<http://www.uptodate.com/contents/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw-in-patients-with-cancer> (Zugriff am 03. 10 2015).

Black, D.M., Reid, I.R., Boonen, S. et al. „The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomised extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).“ *Journal of Bone and Mineral Research*, 02 2012: pp. 243-254.

Body, J.J., Facon, T., Coleman, R.E. et al. „A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer.“ *American Association of Cancer Research*, 15. 02 2006: pp. 1221-1228.

Boyle, W.J., Simonet, W.S., & Lacey, D.L. „Osteoclast differentiation and activation.“ *Nature*, 05 2003: pp. 337-342.

Brown, J.J., Ramalingam, L., & Zacharin, M.R. „Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children?“ *Clinical Endocrinology*, 21. 01 2008: pp. 863-867.

Coleman, R., Woodward, E., Brown, J. et al. „Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for woman with stage II/III breast cancer.“ *Breast Cancer Research and Treatment*, 06 2011: pp. 429-438.

Corso, A., Varettoni, M., Zappasodi, P. et al. „A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma.“ *Leukemia*, 07 2007: pp. 1545-1548.

Coxon, F.P., Thompson, K., & Rogers, M.J. „Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates.“ *Current Opinion in Pharmacology*, 06 2006: pp. 307-312.

Cremers, S., & Papapoulos, S. „Pharmacology of bisphosphonates.“ *Bone* 49, Nr. 1 (11 2010): pp. 42-49.

Dannemann, C., Grätz, K.W., & Zwahlen, R.A. „Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer.“ *Schweizer Monatschrift für Zahnmediziner*, 2 2008: pp. 113-118.

Diel, J.L. „Therapeutischer Nutzen des RANK-Ligand-Antikörpers Denosumab in der Osteonkologie.“ © *Journal Onkologie*. 17. 02 2010.

<http://www.journalonko.de/aktuellview.php?id=1993> (Zugriff am 25. 04 2015).

Dimopoulos, M.A., Kastritis, E., Bamia, C. et al. „Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid.“ *Annals of Oncology*, 09 2008: pp. 117-120.

Dominguez, L.J., Di Bella, G., Belvedere, M. et al. „Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates.“ *Biogerontology* 12, Nr. 5 (10 2011): pp. 397-408.

EMA. „Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) XGEVA.“ *Europ. Beurteilungsbericht (EPAR) XGEVA*. 14. 08 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002173/WC500110384.pdf (Zugriff am 16. 10 2015).

Ferrari-Lacraz, S., & Ferrari, S. „Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity?“ *Osteoporosis International*, 02 2011: pp. 435-446.

Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M. et al. „Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study.“ *The Lancet*, 5. 03 2011: pp. 813-822.

Grötz, A.K. et al. „Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie DZZ.“ *Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der Arbeitsgemeinschaft für Kieferchirurgie DZZ*. 10 2006.

http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Zahnaerztliche_Betreuung_von_Patienten_unter_nach_Bisphosphonat-Medikation.pdf (Zugriff am 17. 09 2015).

Grötz, A.K., & Piesold, J.U. „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen.“ *Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen*. 15. 04 2012.

http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf (Zugriff am 18. 09 2015).

Grbic, J.T., Black, D.M., Lyles, K.W. et al. „The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program.“ *Journal of the American Dental Association*, 11 2010: pp. 1365-1370.

Groß, S. *Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens und das Risikobewusstsein Bisphosphonat verschreibender Mediziner in den Bezirken Graz und Graz-Umgebung*. Diplomarbeit, Zahnmedizin, Graz: Medizinische Universität Graz, 2014, pp.10-57.

Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A. et al. „Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates - histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis.“ *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 03 2006: pp. 155-160.

Hartig, W., Biesalski, H.K., Druml, W. et al. *Ernährungs- und Infusionstherapie: Standards für Klinik, Intensivstation und Ambulanz*. Bd. 8. Germany: Thieme, 2004.

Henry, H.D., Costa, L., Goldwasser, F. et al. „Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma.“ *Journal of Clinical Oncology*, 03 2001: pp. 1125-1132.

Hinghofer-Szalkay, H. *Physiologie des Knochens - zellulär, lokal*. 2015.

<http://user.medunigraz.at/helmut.hinghofer-szalkay/XI.2.htm> (Zugriff am 09. 06 2015).

Hoff, A.O., Toth, B.B., Altundag, K. et al. „Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates.“ *Journal of Bone and Mineral Research* 23, Nr. 6 (02 2008): pp. 826-836.

Jakob, F., & Pendl, G. „Knochenfestigkeit und RANKL Blockade - Neue präklinische Daten.“ *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen*, 2010: pp. 25-27.

Kim, H.K.W. „Introduction to osteonecrosis of the femoral head (OFH) and osteonecrosis of the jaw (ONJ).“ *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 08 2007: pp. 350-353.

Kostenuik P.J. „Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength.“ *Current Opinion in Pharmacology* (Elsevier), 2005: pp. 618-625.

Kumar, S.K.S., Gorur, A., Schaudinn, C. et al. „The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy.“ *Current Osteoporosis Reports*, 03 2010: pp. 40-44.

Kunchur, R., Need, A., Hughes, T. et al. „Clinical investigation of c-terminale crosslinking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Elsevier) 67, Nr. 6 (06 2009): pp. 1167–1173.

Kyrgidis, A., Vahtsevanos, K., Koloutsos, G. et al. „Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case-control study of a risk factor in breast cancer patients.“ *Journal of Clinical Oncology*, 1. 10 2008: pp. 4634-4638.

Lacey, D.L., Boyle, W.J., Simonet, W.S. et al. „Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab.“ *Nature Reviews Drug Discovery*, 05 2012: pp. 401-419.

Landesberg, R., Woo, V., Cremers, S. et al. „Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw.“ *Annals of New York Academy of Sciences*, 02 2011: pp. 62-79.

Lippuner, K. „Frakturreduktion durch RANKL-Inhibitoren mit Denosumab.“ *Journal für Mineralstoffwechsel*, 2010: pp. 28-29.

Lipton, A., Fizazi, K., Stopeck, A.T. et al. „Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials.“ *European Journal of Cancer* (Elsevier) 48, Nr. 16 (12 2012): pp. 3082-3092.

Lo, J.C., O’Ryan, F.S., Gordon, N.P. et al. „Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 02 2010: pp. 243-253.

Mühlbauer, V. „Ein Antikörper in der Osteoporosetherapie - Der Wirkstoff Denosumab.“ *Apotheke + Marketing* (© Springer Gesundheits- und Pharmazieverlag GmbH), 9 2011: pp. 48-55.

Malan, J., Ettinger, K., Naumann, E. et al. „The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaw.“ *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology* (Elsevier) 114, Nr. 6 (12 2012): pp. 671-676.

Malden, N., & Lopez, V. „An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaw. A case series from the south-east of scotland with attention given to case definition and prevalence.“ *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 03 2012: pp. 171-182.

Marx, R.E., Sawatari, Y., Fortin, M. et al. „Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis\osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Elsevier) 63, Nr. 11 (11 2005): pp. 1567–1575.

Marx, R.E. „Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.“ *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 09 2003: pp. 1115-1117.

Masche, U.P. „Denosumab.“ *Pharma-Kritik (Infomed-Verlag-AG)*, 28. 02 2011: pp. 41-42.

Mauri, D., Valachis, A., Polyzos, I.P. et al. „Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis.“ *Breast Cancer Research and Treatment*, 08 2009: pp. 433-439.

McClung M.R., Lewiecki. E.M., Cohen, S.B. et al. „Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density.“ *The New England Journal of Medicine*, 02 2006: pp. 821-831.

O’Ryan, F.S., Khoury, S., Liao, W. et al. „Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 07 2009: pp. 1363-1372.

Papapoulos, S., Chapurlat, R., Libanati, C. et al. „Five years of denosumab prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension.“ *Journal of Bone and Mineral Research*, 03 2012: pp. 694-701.

Prolia®, Fachinformation. *Prolia 60mg-Injektionslösung in einer Fertigspritze. Zulassungsnummer EU/1/10/618/011-003*. Amgen Europe B.V. Jänner 2015. <http://www.pharmazie.com/graphic/A/40/0-91840.pdf> (Zugriff am 9. Juli 2015).

Qi, Wei-Xing., Tang, Li-Na., He, Ai-Ne. et al. „Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.“ *International Journal of Clinical Oncology*, 04 2014: pp. 403-410.

Reid, I.R., Bolland, M.J., Grey, A.B. „Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?“ *Bone*, 09 2007: pp. 318-320.

Rugani, P., Acham, S., Kirnbauer, B. et al. „Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series.“ *Clinical Oral Investigation*, 07 2015: pp. 1329-1338.

Rugani, P. *Evaluierung verschiedener Behandlungsstrategien von Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose der Kieferknochen - Erstellung eines Behandlungskonzeptes*. Dissertation, Graz: Medizinische Universität Graz, 2012, pp. 13-159.

Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Assael, L.A. et al. „American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update.“ *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 05 2009: pp. 2-12.

Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Fantasia, J. et al. „Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.“ *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 72, Nr. 10 (10 2014): pp. 1938-1956.

Russell, R.G.G., Watts, N.B., Ebetino, F.H. et al. „Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficiency.“ *Osteoporosis International*, 06 2008: pp. 733-759.

Saad, F., Brown, J.E., Van Poznak, C. et al. „Incidence, risk faktor, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases.“ *Annals of Oncology*, 11. 10 2011: pp. 1341-1347.

Scagliotti, G.V., Hirsh, V., Siena, S. et al. „Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study.“ *Journal of Thoracic Oncology*, 12 2012: pp. 1823-1829.

Scolleta, M., Arata, V., Arduino, P.G. et al. „Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 71, Nr. 6 (06 2013): pp. 994–999.

Scriba G.K.E. „Bisphosphonate im Überblick.“ *Pharmazie in unserer Zeit (@ WILEY-VCH Verlag GmbH)* 29, Nr. 1 (2000): pp. 50-56.

Sedghizadeh P.P., Kumar S.K.S. Gorur, A. et al. „Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 04 2008: pp. 767-775.

Sedghizadeh, P.P., Kumar, S.K.S., Gorur, A. et al. „Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bishosphonate therapy.“ *The Journal of the American Dental Association*, 09 2009: pp. 1259-1265.

Sivolella, S., Lumachi, F., Stellini, E. et al. „Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease.“ *Anticancer Research* 33, Nr. 5 (5 2013): pp. 1793-1798.

Sonis, S.T., Watkins, B.A., Lyng, G.D. et al. „Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients.“ *Oral Oncology*, 02 2009: pp. 164-172.

Stopeck, A., Lipton, A., Body, J.J. et al. „Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study.“ *Journal of Clinical Oncology*, 10. 12 2010: pp. 5132-5139.

Svejda, B. et al. „Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ).“ *Stomatologie*, 10. 09 2015: pp. 241-246.

Triester, N.S., Friedland, B., Woo, S.B. et al. „Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.“ *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 05 2010: pp. 753-764.

Tsao, C., Darby, I., Ebeling, P.R. et al. „Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 08 2013: pp. 1360–1366.

Vahtsevanos, K., Kryridis, A., Verrou, E. et al. „Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.“ *Journal of Clinical Oncology*, 11 2009: pp. 5356-5361.

Vescovi, P. & Nammour, S. „Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) therapy. A critical review.“ *Minerva Stomatologica*, 04 2010: pp. 181-213.

Wagner, G. et al. „Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in biofilms.“ *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*, 01 2013: pp. 71-78.

Wessel, J.C., Dodson, T.B., Zavras, A.I. „Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study.“ *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 04 2008: pp. 625-631.

Wittke, J.W. & Gerritzen, A. et al. „Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels.“ *Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels*. Medizinisches Labor Bremen. 2015.

http://www.mlhb.de/fileadmin/user_upload/Fachinfo/Laborinfo/Biochemischer_Marker_010502.pdf (Zugriff am 22. 09 2015).

XGEVA®, Fachinformation. *EUROPEAN MEDICINES AGENCY*. 2014.

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf (Zugriff am 10. Juli 2015).

Yamasaki, T., Yamori, M., Ishizaki, T., et al. „Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study.“ *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Elsevier) 41, Nr. 11 (11 2009): pp. 1397–1403.

Zervas, K., Verrou, E., Teleioudis, Z. et al. „Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients.“ *British Journal of Haematology*, 09 2006: pp. 620-623.

Anhang 1: Fragebogen

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

Vielen Dank, dass Sie sich zur Teilnahme an dieser Befragung entschieden haben. Die Beantwortung der folgenden Fragen wird nicht länger als 5 Minuten in Anspruch nehmen. Bitte seien Sie gewiss, dass sämtliche Daten anonym erhoben und vertraulich behandelt werden.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Lassnig Siegfried, stud. med. dent

Betreuer:

Ass. Dr.in Petra Rugani

Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse

1. Frage: Bitte nennen Sie Ihr Geschlecht

- weiblich
- männlich

2. Frage: Bitte nennen Sie Ihre Spezialisierung:

(Mehrfachantwort möglich – maximal 3 Antworten)

- Allgemeinmedizin
- Gynäkologie
- Urologie
- Innere Medizin
- Med. Onkologie
- Hämatologie
- Unfallchirurgie
- Orthopädie

3. Frage: Bitte nennen sie Ihren Arbeitsplatz:

(Mehrfachantwort möglich – maximal 3 Antworten)

- Kassenordination
- Privatordination
- Universitätsklinik
- Ambulatorium
- Anderer Arbeitsplatz

4. Frage: Bitte nennen Sie den Bezirk, in dem Sie tätig sind:

(Mehrfachantwort möglich – maximal 2 Antworten)

- Graz
- Graz-Umgebung
- anderes:

5. Frage: Bitte nennen Sie die Anzahl Ihrer Berufsjahre:

- 0 – 4
- 5 – 14
- 15 – 29
- ≥ 30

6. Frage: Bitte nennen Sie die Universität, an der Sie Ihr Medizinstudium (vorwiegend) absolviert haben:

- Medizinische Universität Graz / Karl-Franzens-Universität Graz
- Medizinische Universität Innsbruck
- Medizinische Universität Wien
- Medizinische Universität Salzburg (Paracelsus)
- Universität im Ausland

7. Frage: Verordnen Sie Denosumab?

- Ja
- Nein

8. Frage: Wie oft verordnen Sie Denosumab im Monat?

- < 1 mal
- 1 – 5 mal
- > 5 mal

9. Frage: Untersuchen Sie die Mundhöhle Ihrer Patientinnen/ Ihrer Patienten vor der Einleitung einer Therapie mit Denosumab?

- Ja
- Nein

10. Frage: Überweisen Sie Ihre Patientinnen/ Ihre Patienten vor der Einleitung einer Therapie mit Denosumab zu einer zahnärztlichen Untersuchung?

- Ja
- Nein

11. Frage: Berücksichtigen Sie bei der Aufklärung Ihrer Patientinnen/ Ihrer Patienten die Denosumab-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens (DRONJ) als mögliche Nebenwirkung der Denosumabtherapie?

- Ja
- Nein

12. Frage: Wieviele Ihrer Patientinnen/ Ihrer Patienten haben eine bekannte Denosumab-assoziierte Osteonekrose des Kieferknochens? Wie hoch schätzen Sie die Prävalenz innerhalb Ihres Patientenkollektives?

- $\leq 1\%$
- 2 - 5%
- 6 – 9%
- $\geq 10\%$

13. Frage: Bei welcher Indikation wird Denosumab verordnet? (Mehrfachantwort möglich)

- Osteoporose
- Hypercholesterinämie
- Knochenmetastasen
- Multiples Myelom
- Bestrahlung des Knochens
- Hyperkalziämie
- Prostatakarzinom
- Blasenkarzinom
- Mammakarzinom
- Arterielle Hypertonie

14. Frage: Mit welchen der folgenden Arzneimittelgruppen assoziieren Sie Osteonekrosen der Kiefer? (Mehrfachantwort möglich)

- NOAK
- Kalziumkanalblocker
- IgG₂-Anti-RANKL-Antikörper
- Betablocker
- Bisphosphonate
- Antifibrinolytika

15. Frage: Mit welchen der folgenden Wirkstoffe assoziieren Sie die Osteonekrose der Kiefer? (Mehrfachantwort möglich)

- Denosumab
- Rivaroxaban
- Zoledronsäure
- Bisoprolol
- Alendronat
- Tranexamsäure
- Ibandronat

16. Frage: Mit welchen der folgenden Medikamente (Handelsnamen) assoziieren Sie Osteonekrosen der Kiefer? (Mehrfachantwort möglich)

- Prolia
- Zometa
- Xarelto
- XGeva
- Concor
- Adalat
- Fosamax
- Cyklokapron
- Bonviva

17. Frage: Mit welchen der folgenden Erkrankungen assoziieren Sie Osteonekrosen der Kiefer? (Mehrfachantwort möglich)

- Diabetes mellitus
- Onkologische Erkrankungen
- Multiple Sklerose
- Osteoporose
- Hyperthyreose

18. Frage: Bei welchen der folgenden Situationen sehen Sie ein erhöhtes Risiko für eine Medikamenten-induzierte Osteonekrose? (Mehrfachantwort möglich)

- Extraktion eines Zahnes
- professionelle Zahnreinigung
- abnehmbare Prothetik
- festsitzende Prothetik
- Zahnfüllung
- zahnärztliche Implantation
- schlecht sitzende Prothese

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Dr. Lassnig Siegfried, stud. med. dent.

Universitätsklinikum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Medizinische Universität Graz

Anhang 2: Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Dr. med univ. Siegfried Lassnig
Geburtsdatum: 01. April 1981
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig

Schulischer und hochschulischer Werdegang

1987-1991: Volksschule Deutsch-Griffen
1991-1995: Hauptschule Weitensfeld
1995-2000: Höhere Technische Bundeslehranstalt für Maschinenbau in Klagenfurt
2000-2001: Präsenzdienst (Laudonkaserne) in Klagenfurt
2002-2009: Diplomstudium der Humanmedizin / Medizinische Universität Graz
2009-2013: Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin in Klagenfurt
2013-2016: Diplomstudium der Zahnmedizin / Medizinische Universität Graz

Berufserfahrung

2001: 9 Monate Berufserfahrung in Klagenfurt (Sondermaschinenbau)
2004: 4 Wochen Famulatur im KH der Barmherzigen Brüder St. Veit an der Glan / Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

4 Wochen Famulatur im KH der Barmherzigen Brüder St. Veit an der Glan / Abteilung für Chirurgie

2005: 4 Wochen Famulatur im KH der Barmherzigen Brüder St. Veit an der Glan / Abteilung für Innere Medizin

2 Wochen Famulatur im KH der Barmherzigen Brüder St. Veit an der Glan / Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin

2006: 2 Wochen Famulatur im LKH Klagenfurt / Abteilung für Radiologie im Röntgendiagnostischen Zentralinstitut

2009-13: Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin / Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Zusatzqualifikationen

- ❖ Notarzausbildung
- ❖ DFP- Diplom
- ❖ Fremdsprache: Englisch (gut in Wort und Schrift)
- ❖ EDV: MS Office (Word, Excel, PowerPoint)
- ❖ Führerschein der Klasse A, B ,C, F

Interessen

Kommunikation, Forschung und Medizin, Reisen und fremde Kulturen, Lesen, Sport, Unternehmungen mit Familie und Freunden etc.