

Diplomarbeit

**Der Erfolg der Therapie von Antiresorptiva- assoziierter
Kiefernekrose
Eine Querschnittsuntersuchung an der
Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie**

eingereicht von

Melanie Völkel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Drⁱⁿ. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie der

Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Univ.-Ass. Dr. Petra Rugani

Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse

Graz, am 15.08.2021

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 15.08.2021

Melanie Völkel eh.

Danksagungen

Großer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Petra Rugani und meinem Betreuer Prof. Dr. Norbert Jakse. Für all die Geduld, das Vertrauen, die aufmunternden Worte sowie die fachliche Expertise.

Danke an meine Familie. Danke für eure stets offenen Ohren und Arme. Ohne euren Rückhalt und eure Unterstützung wäre das Studium und mein Leben in Graz auf diese Weise nicht möglich gewesen. Besonders möchte ich meiner Mama danken, du bist menschlich sowie fachlich mein absolutes Vorbild. Es war wunderschön und nicht selbstverständlich in einem Haus aufzuwachsen, indem einem selbst und Freunden die Türen immer offen stehen.

Ebenfalls ein herzliches Dankeschön an meine Studienkolleg*innen. Jeder einzelne ist mir ans Herz gewachsen und ich möchte keine Sekunde unserer gemeinsamen Zeit missen. Ich wünsche mir sehr, dass wir weiterhin in Kontakt bleiben und regelmäßige Treffen veranstalten.

Ein Dank natürlich auch an meine beste Freundin Evgenia. Du hast mir so viel zugehört, hast dich mit mir geärgert und mit mir gefreut. Danke dafür.

Zuletzt möchte ich noch meinem Freund Abel danken. Ohne Worte hast du gemerkt, wenn ein Tag nicht ganz so gelaufen ist wie ich es mir gewünscht habe. Du warst für mich da, hast mich getröstet, mich angefeuert und mit mir über Erfolge gejubelt.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen und deren Erklärung.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Grafikenverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VII
Abstract	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Antiresorptiva	2
1.1.1 Definition und Arzneimittelgruppe.....	2
1.1.2 Wirkstoffe, Pharmakodynamik und Wirkmechanismen.....	7
1.1.3 Indikation	12
1.1.4 Nebenwirkungen der antiresorptiven Therapie	13
1.2 Medikamenten assoziierte Kiefernekrose	15
1.2.1 Definition	15
1.2.2 Pathogenese	17
1.2.3 Lokalisation	18
1.2.6 Risikofaktoren	18
1.2.4 Diagnostik und Staging.....	20
1.2.5 Therapie	22
2 Material und Methoden	26
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Ergebnisse der retrospektiven Datenauswertung.....	27
3.2 Ergebnisse der klinischen Studie.....	33
4 Diskussion.....	38
5 Konklusion.....	41
Literaturverzeichnis	42

Abkürzungen und deren Erklärung

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AFF	atypische Femurfraktur
ATP	Adenosintriphosphat
BP	Bisphosphonat/e
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA	Karzinom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FPP(S)	Farnesyl-Diphosphat (-Synthase)
GGPP	Geranylgeranylpyrophosphat
ggf.	gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
HAP	Hydroxylapatit
IgG2	Immunglobulin G2
iv.	Intravenös
ml	Milliliter
MRONJ	medikamenten-assoziierte Kiefernekrose
N-BP	Stickstoffhaltige(s) Bisphosphonat(e)
ONJ	Kiefernekrose
OPG	Osteoprotegerin
PPi	anorganisches Pyrophosphat
R1	1. Seitenkette am Kohlenstoffatom des Bisphosphonatmoleküls
R2	2. Seitenkette am Kohlenstoffatom des Bisphosphonatmoleküls
RANK(L)	Receptor Activator of NF- κ B (-Ligand)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterschied PPI und BPs (Endo et al., 2017).....	2
Abbildung 2: Beschreibung BP-Molekül (Abdou and Shaddy, 2009)	3
Abbildung 3: Kalzium-BP-Bindung (Farrell et al., 2018)	3
Abbildung 4: Bisphosphonate (Bartl et al., 2006).....	5
Abbildung 5: Unterschied der Wirkungsweise BP vs. Denosumab (Baron et al., 2011)	11
Abbildung 6: mit MRONJ assoziierte Medikamente (Tenore et al., 2014).....	15
Abbildung 7: Verteilung der MRONJ-Läsionen (Otto et al., 2012).....	18
Abbildung 8: Sondierbarer Kieferknochen über eine Fistel bei subjektiv beschwerdefreiem Patienten	35
Abbildung 9a: präoperativ MRONJ Läsion regio 38.....	36
Abbildung 9b: intraoperativ vor Nekrektomie	36
Abbildung 9c: Präparat ad Histologie.....	36
Abbildung 9d: intraoperativ nach Debridement	36
Abbildung 9e: dichter Wundverschluss	36
Abbildung 9f: Kontrolluntersuchung zwei Jahre postoperativ.....	36
Abbildung 10a: Röntgen präoperativ bei einer MRONJ Läsion regio 48	37
Abbildung 10b: Röntgen unmittelbar nach Nekrektomie	37
Abbildung 10c: Röntgenkontrolle zwei Jahre nach Nekrektomie.....	37
Abbildung 10d: enorale Situation bei Kontrolluntersuchung zwei Jahre postoperativ	37

Grafikenverzeichnis

Grafik 1: Geschlechterverteilung retrospektive Datenauswertung.....	27
Grafik 2: Lokalisation MRONJ	28
Grafik 3: Grunderkrankungen der Frauen.....	29
Grafik 4: Grunderkrankungen der Männer.....	30
Grafik 5: Raucheranamnese	34

Zusammenfassung

Antiresorptive Medikamente sind aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken. Sie finden ihren Einsatz bei vielen malignen Erkrankungen, sowie bei Erkrankungen, die mit einer Abnahme der Knochendichte einhergehen, wie es z. B. bei Osteoporose der Fall ist.

Als schwerwiegende Nebenwirkung ist die Kiefernekrose zu nennen. Die Behandlung von Osteonekrosen kann komplex sein, erfordert Erfahrung und einen gut definierten Therapieplan. Daher wurde 2012 ein Behandlungsregime an der Abteilung für Oralchirurgie und Kieferorthopädie, der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit der Medizinischen Universität Graz entworfen und veröffentlicht.

Ziel

Ziel dieser Arbeit ist es, den Therapieerfolg der chirurgisch behandelten antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen an der Universitätszahnklinik Graz zu evaluieren.

Material und Methoden

Untersucht wurde eine Fallserie von 60 Patient*innen, welche von Jänner 2016 bis Juni 2020 mit medikamenten-assoziiierter Kiefernekrose diagnostiziert und mit dem an der Universitätsklinik Graz etablierten Therapieregime mit lokalem Debridement behandelt wurden. Die Patienten und Patientinnen wurden daraufhin zu einer Kontrolluntersuchung eingeladen. Es erfolgte eine klinische und radiologische Befundung der operierten Region und des gesamten Mundraumes.

Ergebnisse

28 Patient*innen wurden zur klinischen Kontrolle vorstellig. 32 nahmen nicht an der Untersuchung teil. Gründe hierfür waren ein vorzeitiges Ableben, einige Patient*innen waren telefonisch nicht erreichbar und bei anderen ließ der verminderte Allgemeinzustand keinen Klinikbesuch zu. Bei 24 der 28 Patient*innen, welche an der klinischen Studie teilnahmen, konnte eine vollständige Heilung verzeichnet werden. Dies ergab einen Therapieerfolg von 86%.

Konklusion

Das untersuchte Behandlungsregime erzielt gute Ergebnisse bei der Betreuung von Patient*innen mit MRONJ. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen und Risikoevaluierungen scheinen von besonderer Bedeutung zu sein um Rezidive oder Frühformen zu entdecken und der passenden Therapie zuzuführen.

Abstract

Antiresorptive medication is an integrated component of therapeutic treatment without which today's medicine would be unimaginable. It finds its range of applications in many malignant diseases as well as in diseases connected to loss of bone density such as osteoporosis.

A serious side-effect of antiresorptive medications is the necrosis of the jaw. Treatment of osteonecrosis can be complex and demands experience and a well-defined plan of therapy. Therefore, in 2012, a treatment regime was designed and published by the Department of Dental Medicine and Oral Health, Division of oral surgery and Orthodontics, Medical University of Graz.

Aim

The purpose of this thesis is to evaluate the efficiency of treatment of antiresorptive necrosis of the jaw at the Dental University Clinic of Graz.

Material and Methods

60 patients with history of Medication-related osteonecrosis of the jaw who were treated according to the published therapeutic regime with local debridement between January 2016 and June 2020 were investigated. The patients were then invited for a check-up. Clinical and radiological examination of the operated region and the entire oral cavity were performed.

Results

28 patients participated in the clinical examination. 32 could not attend the check-up. Reasons for this are premature death, some patients could not be reached by telephone, and others reduced general condition did not permit a visit in the dental clinic.

24 of the 28 Patients that were invited to participate in the actual study showed all signs of complete healing in the areas that were formerly affected by MRONJ. We could evaluate a success rate of 86%.

Conclusion

The treatment regimen studied achieves good results in the management of patients with MRONJ. Regular check-ups and risk assessments seem to be of particular importance to detect recurrences or early forms and to provide appropriate therapy.

1 Einleitung

Die Medikamentengruppe der Antiresorptiva, welche den Abbau von Knochensubstanz hemmt, ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen indiziert. Eine Nebenwirkung dieser Therapie stellt die Medikamenten- assoziierte Knochennekrose (MRONJ) des Kiefers dar. (Bartl et al., 2006) Durch das breite Einsatzspektrum der Bisphosphonate und anderer Antiresorptiva ist das erfolgreiche Management der MRONJ von aktueller Bedeutung.

Verschiedene Therapieansätze sind in der Literatur beschrieben. Hierzu zählen vor allem konservative Maßnahmen mittels Antibiotika, Analgesie und Mundspülungen sowie die chirurgische Sanierung durch Abtragung der nekrotischen Knochenanteile und anschließenden dichten Wundverschluss. (Ruggiero et al., 2014)

An der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz wird seit 10 Jahren ein Konzept angewandt, dass eine Kombination aus konservativer und chirurgischer Therapie vorsieht. Die Wahl des exakten individuellen Vorgehens ist dabei von mehreren Faktoren wie Grunderkrankung, Art und Dauer der antiresorptiven Therapie, Begleitmedikation, Erkrankungsstadium und Patientenwunsch abhängig. (Rugani et al., 2015)

Die Kontrolluntersuchung und die retrospektive Datenauswertung im Rahmen dieser Studie sollen den praktischen Erfolg des etablierten Therapieschemas evaluieren.

1.1 Antiresorptiva

1.1.1 Definition und Arzneimittelgruppe

Antiresorptive Medikamente beschreiben eine Gruppe von Substanzen, welche durch verschiedene Mechanismen auf Osteoklasten wirken und somit dem Knochenabbau entgegenwirken. Hauptvertreter dieser Gruppe sind die Bisphosphonate und das Denosumab.

1.1.1.1 Bisphosphonate

Vor über 50 Jahren kam es zur ersten Publikation über die biologische Wirksamkeit von BP. Seitdem entwickelten sich Bisphosphonate zu einer der erfolgreichsten und meistverordneten Substanzgruppen überhaupt. Sie ermöglichten eine dramatische Verbesserung der Behandlung von Morbus Paget, Osteoporose, Erkrankungen mit Knochenmetastasen, multiplem Myelom und zahlreichen seltenen Knochenerkrankungen. (Cremers et al., 2019)

BP sind synthetisch organische, chemisch stabile Analoge zu einem physiologisch vorkommenden Stoffwechselprodukt. Dieser Metabolit wird anorganisches Pyrophosphat (PPi) genannt und ist ein natürlicher Regulator der Kalzium-Homöostase. (Abdou and Shaddy, 2009, Russell, 2011, Farrell et al., 2018) Er wirkt im Körper als „Wasserenthärter“, verhindert die Kalzifikation von Weichgewebe und reguliert die Knochenmineralisation. (Fleisch et al., 1966, Russell, 2011)

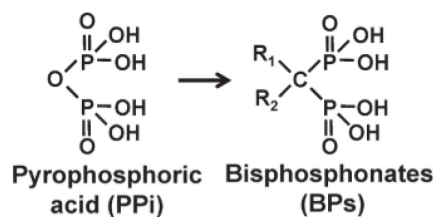


Abbildung 1: Unterschied PPi und BPs
(Endo et al., 2017)

Chemie

Die Grundstruktur der Bisphosphonate besteht aus zwei Phosphatgruppen welche durch ein Kohlenstoffatom verbunden ein P-C-P- Gerüst bilden. (Farrell et al., 2018, Kong and Chen, 2017) An das zentrale Kohlenstoffatom binden zwei variable Seitenketten (Abdou and Shaddy, 2009), R1 und R2. Während die chemische Stabilität sowie die hohe Widerstandskraft gegen enzymatischen Abbau der P-C-P- Verbindung zu verdanken ist, entscheiden diese Reste über das antiresorptive Potenzial der Substanz. (Kučník et al., 2020)

Durch die Abänderung der Seitenketten ergibt sich eine Vielzahl möglicher Variationen. Die zwei Phosphat-Gruppen, zusammen mit einer Hydroxylgruppe an R1, verleihen dem BP eine hohe Affinität sowie effizientes und schnelles Targeting zu bzw. von mineralischer Knochensubstanz. Sie agieren als eine Art „Knochen Haken“. (Abdou and Shaddy, 2009)

Wie PPI binden alle BP, bei neutralen pH-Wert, zweiwertige Metallionen. Insbesondere binden sie, Kalzium-Ionen, was wiederum dazu führt, dass sie an Hydroxylapatit (HAP) binden. (Rogers et al., 2020) HAP stellt den mineralischen Hauptbestandteil in Zähnen und Knochen dar.

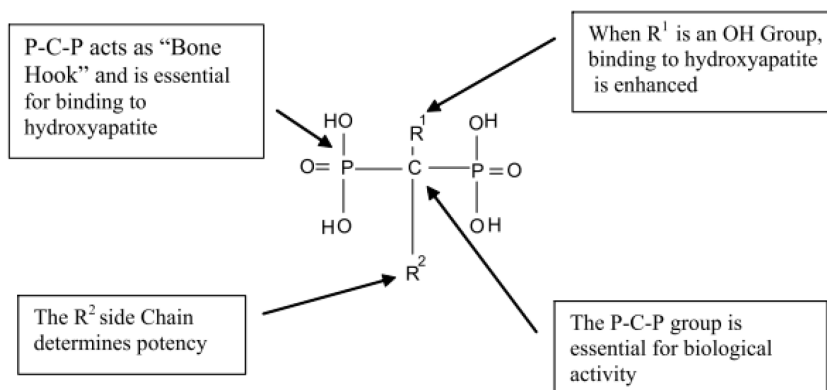


Abbildung 2: Beschreibung BP-Molekül (Abdou and Shaddy, 2009)

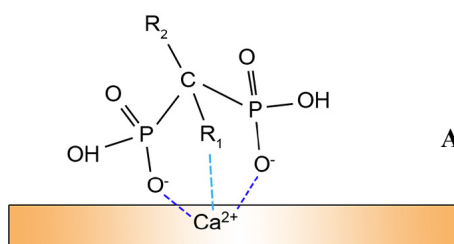


Abbildung 3: Kalzium-BP-Bindung (Farrell et al., 2018)

Einteilung

Im Allgemeinen werden Bisphosphonate aufgrund der chemischen Struktur ihrer zweiten Seitenkette in drei Generationen mit je unterschiedlichem antiresorptivem Potential eingeteilt. Unterschieden werden stickstofffreie Bisphosphonate der ersten Generation, von den später entwickelten stickstoffhaltigen Verbindungen.

Elidronate, Clodronate und Tiludronate sind die klinisch zugelassenen Bisphosphonate der ersten Generation ohne Stickstoffsubstitution. (Bartl et al., 2006) Sobald der Wirkstoff in eine Osteoklastenzelle aufgenommen ist, wird er im Zytosol zu ATP- Analogen umgewandelt, blockiert die Osteoklastenaktivität und induziert den Vorgang der Apoptose. (Rogers et al., 2000)

Klassische Vertreter der zweiten Generation, der stickstoffhaltigen Aminobisphosphonate, sind Pamidronate, Alendronate und Ibandronat. Sie erhielten ihren Substanznamen aufgrund der an die zweite Seitenkette substituierten Aminoalkyl-Gruppe. (Bartl et al., 2006)

Die sogenannten heterozyklischen Bisphosphonate, wie die ebenfalls stickstoffhaltige dritte Generation genannt wird, umfassen z.B. Risedronate und Zoledronate. Sie besitzen charakteristischerweise einen heteroaromatischen Ring wie etwa einen Pyridin- oder Imidazolring an R2. (Bartl et al., 2006, von Moos et al., 2019)

Interessanterweise haben Bisphosphonate, welche in ihrer Seitenkette Stickstoff enthalten (abgekürzt als N-BP), einen 10- bis 10 000-fach stärkeren antiresorptiven Effekt als solche welchen der Stickstoff fehlt (non-N-BPs). (Bartl et al., 2006)

Der Grund hierfür ist, dass sie neben der Bindung an HAP auch die intrazelluläre Signalübertragung in Osteoklasten beeinträchtigen, indem sie das Enzym Farnesyl-Pyrophosphat (oder Diphosphat) - Synthase (FPPS) hemmen. FPPS ist ein Schlüsselenzym im Stoffwechsel von Osteoklasten und beeinflusst somit deren Entwicklung und Funktion. (Russell, 2011)



Substanz	Handelsname	R1	R2	Relative Potenz
Etidronat	Didronel®	-OH	-CH ₃	1x
Clodronat	Ostac®	-Cl	-Cl	10x
Pamidronat	Aredia®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100x
Alendronat	Fosamax®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1000x
Risedronat	Actonel®	-OH	-CH ₂ - 	5000x
Ibandronat	Bondronat® Bonviva®	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂ -CH ₃ C ₅ H ₁₁	10000x
Zoledronat	Zometa® Aclasta®	-OH	-CH ₂ -N 	20000x

Abbildung 4: Bisphosphonate (Bartl et al., 2006)

1.1.1.2 Denosumab

Denosumab ist ein humoraler monoklonaler Antikörper. Es ist ein Immunglobulin der Subklasse IgG2. Dieser Isotyp ist an sich relativ inaktiv, zielt spezifisch auf RANKL ab und ahmt die endogenen Effekte von Osteoprotegerin nach. (McClung et al., 2006, Tabrizi et al., 2006) Denosumab wirkt als RANKL-Inhibitor indem es die Bindung von RANKL an dessen Rezeptor an der Oberfläche von Osteoklasten behindert und dadurch dessen Reifung, Funktion, Überleben und Aktivierung unterbindet. (Cummings et al., 2009)

Dies stellt auch den Hauptunterschied zwischen Denosumab und Bisphosphonaten dar. Während Bisphosphonate von Osteoklasten aufgenommen werden müssen, um auf die Zellen zu wirken, agiert Denosumab im extrazellulären Milieu. Infolgedessen kommt es zur Verminderung von Osteoklasten an der Knochenoberfläche, ohne dass der Wirkstoff, im Gegensatz zu den Bisphosphonaten, in die Knochenmatrix eingelagert wird. (Baron et al., 2011)

Folglich vermindert der Einsatz von Denosumab die Knochenresorption, erhöht die mineralische Knochendichte und reduziert das Frakturrisiko. (Cummings et al., 2009)

Daraus ergibt sich eine der Hauptindikationen für Denosumab, nämlich die Behandlung postmenopausaler Frauen aber auch Männer mit Osteoporose, die ein hohes/erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen aufweisen, sowie als Alternativmedikation für Patient*innen mit gescheiterter oder nicht tolerierter vorangegangener Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten. (Hanley et al., 2012)

Eine Hormontherapie im Zuge der Behandlung von Prostata- oder Mammakarzinomen, sowie eine Langzeittherapie mit Kortikosteroiden, können in Verbindung mit erhöhtem Frakturrisiko ebenfalls eine Indikation für Denosumab sein. (Amgen, 2020a)

Zuletzt wird Denosumab für die „Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt“ eingesetzt. (Amgen, 2020b, Amgen, 2020a)

1.1.2 Wirkstoffe, Pharmakodynamik und Wirkmechanismen

1.1.2.1 Bisphosphonate

Die Verabreichungsformen von Bisphosphonaten sind oral in Tablettenform, intravenös als Infusion oder Injektion. (Bartl et al., 2006)

Der intravenöse Weg wird typischerweise etwa alle 3 bis 4 Wochen in einer hohen Dosis bei Patient*innen mit metastasierter Knochenerkrankung oder Hyperkalzämie von Malignomen verwendet. Die intravenöse Verabreichung wird auch einmal jährlich bei Patient*innen mit postmenopausaler Osteoporose oder Paget-Krankheit des Knochens durchgeführt. Die orale Verabreichung wird üblicherweise für die Behandlung von Osteoporose, Osteopenie oder Morbus Paget des Knochens verwendet. (Drake et al., 2008)

Orale Bisphosphonate werden nur sehr schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert. Sie werden im Magen, Duodenum sowie im Ileum in die Blutbahn aufgenommen. (Lin, 1996) Grund für die erschwerte Absorption ist die geringe Lipophilität, eine große Molekülgröße sowie die negative Ladung der Substanz. (Bartl et al., 2006, Lin, 1996) Daraus resultiert unter den Bisphosphonaten eine niedrige aber hochvariable Bioverfügbarkeit von <1% bis 10%. (Bartl et al., 2006)

Sogar unter idealen Vorraussetzungen werden 99 % des BP unverändert durch Faeces ausgeschieden. Diese Zahl erhöht sich auf bis zu 100%, sollten BP zur selben Zeit mit divalenten Kationen wie Kalzium oder Magnesium eingenommen werden. Um dies zu verhindern, sollten BP nach längerem Fasten nur mit Wasser mind. 30-60 min vor der ersten Mahlzeit eingenommen werden. (Watts and Diab, 2010)

Im kalzifizierten Gewebe angelangt, binden BP an das Kalzium der Hydroxylapatitkristalle (HAP), vor allem an jenen Stellen mit einer hohen Knochenumsatzrate (bone turnover). An den frischen Resorptionsflächen von Osteoklasten werden erhöhte Mengen an Kalziumphosphat freigelegt. Diese Kalziumionen wirken als „Bisphosphonatfänger“.

Nach der Bindung an den Knochen, wird das BP folglich entweder vom Osteoklasten inkorporiert, daraufhin geht seine Resorptionsfähigkeit verloren und er verlässt die Resorptionslaktone, oder das BP verbleibt an das HAP gebunden im Knochen. Im zweiten Fall kann die Bindung zwischen Kalzium und BP durch Senkung des pH-Spiegels gelöst werden, sodass das BP freigesetzt ist oder Osteoblasten bilden neues Knochenmaterial im Bereich der Resorptionslaktone, überdecken das so inaktivierte BP und es kann erst durch spätere Osteoklastenaktivität wieder frei werden. (Bartl et al., 2006)

Die Bindungsstärke zwischen BP und HAP ist von BP zu BP unterschiedlich. Untersuchungen zeigten, dass BP, welche zwar eine schwächere Knochenbindung aufweisen, wie z.B. Risedronat, weitaus tiefer in das Knochengewebe eindringen als starkbindende BP wie Alendronat. Dies ist vor allem deshalb wichtig, weil sie durch ihr Vordringen besseren Zugang zu den untereinander vernetzten Osteozyten haben. (Roelofs et al., 2012)

Wirkungsweise

Auf zellulärer Ebene basiert der Wirkmechanismus von BP auf der Hemmung der Knochenresorption durch die schon erwähnte selektive Bindung und Adhäsion an die Knochenoberfläche. Durch die vermehrte Anlagerung der BP im sauren Resorptionsgebiet der Osteoklasten kommt es zu einer lokal erhöhten Konzentration des Wirkstoffes an der Oberfläche der Resorptionslaktone. Diese Schicht an BP erschwert den Osteoklasten die Adhäsion an der Knochenoberfläche. Nach Aufnahme der BP in den Osteoklasten, greifen sie in biochemische Prozesse der Zelle ein, die Zellaktivität sinkt und die Apoptose wird induziert. (Bartl et al., 2006)

Die einfacheren stickstofffreien BPs, wie Clodronat und Etidronat, verhalten sich wie Pyrophosphat-Analoga indem sie, mit Adenosinmonophosphat ein stabiles ATP-Analog bilden. Die intrazelluläre Anhäufung dieser nicht-hydrolysierbaren Metaboliten innerhalb der Osteoklasten verursacht einen Mangel an funktionellem ATP und somit einen Mangel an Energie für wichtige Zellstoffwechselfprozesse. (Bartl et al., 2006)

Im Gegensatz dazu induzieren die stärkeren, stickstoffhaltigen N-BP, wie etwa die Aminobisphosphonate, die Apoptose der Osteoklasten durch Hemmung des Mevalonat-Biosyntheseweges. (Bartl et al., 2006)

Das Hauptziel der Gruppe von N-BP ist die Farnesylpyrophosphat-Synthase (FPPS), dies ist ein Enzym, welches bei der Verstoffwechslung von pyrophosphathaltigen Isoprenoid-Lipiden eine Rolle spielt. FPP und GGPP (Geranylgeranylpyrophosphat) sind notwendig für die posttranslationale Prenylierung von kleinen G-Proteinen. Diese wichtigen G-Proteine, regulieren eine Vielzahl an Zellprozessen, die für die Funktion von Osteoklasten, einschließlich deren Reifung und Überleben, essenziell sind. Es kommt unter anderem zu Veränderungen des Zytoskeletts sowie der gefalteten Zellmembran, der sogenannten „ruffled border“. Daher führt die Hemmung von FPPS zu einem Verlust der Resorptionskapazität von Osteoklasten oder hemmt die Osteoklastogenese. (Russell et al., 2008)

Laut M. Fröhlich können die Effekte von Bisphosphonaten auf Osteoklasten wie folgt zusammengefasst werden:

- „Hemmung der Proliferation, Differenzierung, Migration und Zytoplasmaverschmelzung von Osteoklastenvorstufen
- Hemmung der Adhäsion am Knochen
- Hemmung der Aktivität durch Veränderung des Bürstensaums und des Zytoskeletts sowie durch Abnahme der Säureproduktion und der Enzymaktivität
- Induktion der Apoptose“

(Fröhlich, 2011)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anwendung von BP zu einer positiven Knochenbilanz führt, indem die Knochenresorption verringert wird.

1.1.2.2 Denosumab

BP sind derzeitig als Standardtherapie im Einsatz. Obwohl sie das Frakturrisiko erheblich reduzieren können, besteht nach wie vor ein großer Bedarf, einerseits dieses Risiko weiter senken zu können, und andererseits Alternativtherapeutika anbieten zu können. Diese werden z.B. benötigt, wenn Patient*innen die Standardmedikation aus diversen Gründen nicht vertragen. (Rizzoli et al., 2010)

In den 1990er Jahre kam es zur Identifizierung eines Signalsystems, an dem der Rezeptor RANK (Receptor Activator of NF- κ B), sein Ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG) beteiligt sind. (Boyce and Xing, 2007)

Osteozyten und Osteoblasten initiieren den Knochenumbau und starten den Prozess der Knochenresorption, indem sie RANKL freisetzen. RANKL bindet an den Rezeptor RANK auf der Zelloberfläche von Osteoklasten und Osteoklastenvorläufern und aktiviert so diese Zellen. Osteoblasten produzieren außerdem OPG, welches den Knochenumsatz unterdrückt. OPG bindet dafür an RANKL und hindert es an der Interaktion mit RANK. Die Aktivierung des Knochenumbaus hängt daher von der Balance zwischen RANKL und OPG ab. (Hanley et al., 2012)

Eine Störung dieses Gleichgewichts könnte zu einer übermäßigen Knochenresorption führen. (Bruhn-Olszewska et al., 2017, Mountzios et al., 2007)

Wirkungsweise

„Denosumab ist ein humoraler monoklonaler Antikörper vom Immunglobulin-Isotyp IgG2, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt wird.“ (Amgen, 2020b) Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an das Zytokin RANKL und imitiert die hemmende Wirkung von OPG. Denosumab verhindert die Bindung von RANKL an seinen Rezeptor RANK. Die damit verhinderte Reifung von Osteoklastenvorläufern und Förderung der Apoptose von reifen,

vielkernigen Osteoklasten, führt zu einer Verlangsamung der Knochenresorption. (Hanley et al., 2012)

Die Verabreichung erfolgt subkutan. Das Medikament wird zur Behandlung von Osteoporose (60 mg alle 6 Monate – Prolia®) sowie von metastasierenden Knochenerkrankungen (120 mg alle 4 Wochen- XGeva®) eingesetzt. (Amgen, 2020b, Amgen, 2020a)

Abgebaut wird es über das retikuloendotheliale System und beeinträchtigt somit nicht die Nierenfunktion. Im Gegensatz zu Bisphosphonaten reichert sich Denosumab nicht im Knochen an und seine Wirkung ist nach Absetzen der Behandlung reversibel. Die zirkulatorische Halbwertszeit beträgt etwa 26 Tage. (Baron et al., 2011)

Denosumab hat mehrere Vorteile gegenüber Bisphosphonaten, darunter eine bessere Verträglichkeit, die einfache subkutane Injektion, eine kürzere Halbwertszeit und eine geringere Inzidenz von Nephrotoxizität. Letzteres macht es zum Medikament der Wahl für Patient*innen mit Nierenerkrankungen oder für solche mit Erkrankungen, die zu Nierenfunktionsstörungen neigen, wie Nierenzellkrebs und Prostatakrebs. (Uyanne et al., 2014)

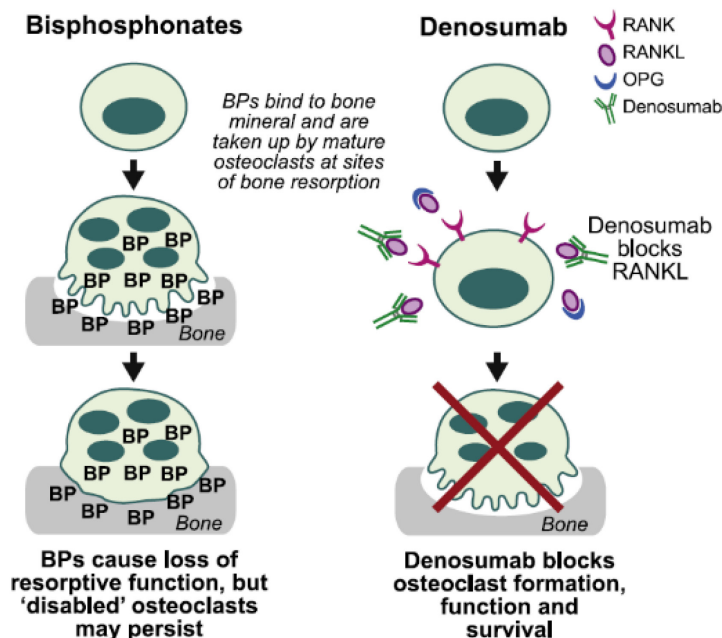


Abbildung 5: Unterschied der Wirkungsweise BP vs. Denosumab (Baron et al., 2011)

1.1.3 Indikation

Indikationen für eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten sind: metastasierende Knochenerkrankungen, maligne Hyperkalzämie, postmenopausale Osteoporose, Osteopenie und Morbus Paget des Knochens. (Drake et al., 2008) Je nach Indikation erfolgt die Verabreichung intravenös oder peroral.

Die häufigste Erkrankung, bei der eine Bisphosphonattherapie eingesetzt wird, ist die Osteoporose, eine Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenfestigkeit gekennzeichnet ist und zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Die Osteoporose hat meist mehrere Ursachen, darunter Hormonverlust (postmenopausal und Androgenentzug), iatrogene (glukokortikoid-induziert und transplantationsbedingt), physische (Immobilität) und genetische. Oft überschneiden sich diese Bedingungen bei einzelnen Patient*innen. (Drake et al., 2008)

Wie bereits erwähnt wird Denosumab subkutan zur Behandlung von Osteoporose (60 mg alle 6 Monate) sowie von metastasierenden Knochenerkrankungen (120 mg alle 4 Wochen) verabreicht. (Amgen, 2020b, Amgen, 2020a)

1.1.4 Nebenwirkungen der antiresorptiven Therapie

Unerwünschte Wirkungen von Bisphosphonaten fallen in zwei verschiedene Kategorien. Eine ist vermutlich direkt auf den gewünschten Wirkmechanismus zurückzuführen, es sind skelettale Nebenwirkungen. Hierzu gehören atypische Femurfrakturen und Osteonekrose des Kiefers. Diese sind nicht ausschließlich spezifisch für Bisphosphonate, sondern können auch bei anderen potenten Antiresorptiva wie z. B. Denosumab auftreten. Die andere Kategorie umfasst Nebenwirkungen, die nicht skelettbezogen sind und die sich zwischen verschiedenen Wirkstoffen innerhalb der Gruppe unterscheiden können, z. B. zwischen intravenösen und oralen Bisphosphonaten oder zwischen stickstoffhaltigen und nicht stickstoffhaltigen Bisphosphonaten. (Reyes et al., 2016, Skjodt et al., 2021)

Atypische Femurfrakturen (AFF) sind Frakturen des subtrochantären Femurs oder des Femurschaftes, die bestimmte klinische und vor allem radiologische Kriterien erfüllen. (Shane et al., 2014) Es wurde ein exponentieller Anstieg des Risikos für AFF bei zunehmender Einnahmedauer der Bisphosphonate festgestellt. (Adler et al., 2016)

Die medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) ist eine extrem therapieresistente Osteomyelitis-ähnliche Erkrankung, die ausschließlich die Kieferknochen von Patient*innen betrifft, die mit antiresorptiven Medikamenten wie Bisphosphonaten (BPs) behandelt werden. Die potenten stickstoffhaltigen BPs (z.B. Pamidronat, Zoledronsäure, Alendronat, Risedronat und Ibandronat), vorwiegend bei intravenöser (iv) Verabreichung, wurden häufiger mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht. Die Inzidenz von MRONJ bleibt undefiniert und reicht von 0,8 bis 12 % für i.v. Präparate; die Inzidenz für orale Präparate reicht von 0,01 bis 0,06 % und nach oraler invasiver Behandlung steigt diese Rate von 0,07 bis 0,34 %. (Beninati et al., 2013)

Ösophageale und gastrointestinale (GI) Nebenwirkungen können Begleiterscheinungen einiger vor allem oral verabreichten N-BPs sein. Dazu gehören Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen und Durchfall, sowie Ösophagitis und Magenulzera. (Suri et al., 2001)

Schmerzen der Skelettmuskulatur und grippeähnliche Symptome sind nicht ungewöhnlich, insbesondere nach einer intravenösen Bisphosphonattherapie z.B.: mit Zoledronsäure. (Black et al., 2007, Novatis, 2018) Muskuloskelettale Schmerzen sind unter oralen Bisphosphonaten weniger häufig. (Bock et al., 2007)

Bisphosphonate werden durch die Nierenfiltration schnell aus dem Kreislauf ausgeschieden und fast alle BP werden mit dem Hinweis versehen, dass sie bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance unter 30-35 ml, je nach Medikament, vermieden werden sollten. Das Risiko, eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu verursachen, hängt stark von der klinischen Anwendung, in Bezug auf Infusionszeit und Dosierung ab. (Black et al., 2007, Miller, 2011, Novatis, 2018, Novatis, 2014)

Für Patient*innen welche eine Therapie mit oralen Bisphosphonaten aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht tolerieren, kommt alternativ eine Behandlung mit Denosumab in Frage. (Lewiecki, 2010)

Denosumab ist bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion in der Regel nicht kontraindiziert und erfordert auch keine Dosisanpassung in Abhängigkeit zur Kreatinin Clearance. (Block et al., 2012)

Trotz der guten Absichten vieler Ärzte, Frakturen bei ihren Patient*innen durch die Einleitung einer antiresorptiven Therapie zu begrenzen, wird die Bedeutung einer ausreichenden Vitamin-D- und Kalziumzufuhr sowohl vor als auch nach Beginn der Bisphosphattherapie häufig übersehen. Durch die Bindung von Kalzium an das BP entsteht die Gefahr einer Hypokalzämie.

Auch eine Vitamin-D Insuffizienz bzw. der Mangel schränkt die Aufnahme von Kalzium aus der Nahrung ein und führt folgend zu sekundärem Hyperparathyreoidismus und dem Verlust von Kalzium aus dem Skelett. (Drake et al., 2008, Barone et al., 2007)

1.2 Medikamenten assoziierte Kiefernekrose

1.2.1 Definition

Die medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) ist eine seltene Nebenwirkung, welche bei Therapien mit antiresorptiven Substanzen sowie anderen Wirkstoffen wie z.B. Angiogenesehemmern auftreten kann. (Khan et al., 2015)

Die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons formulierte 2014 folgende Merkmale, welche auf eine bestehende MRONJ schließen lassen:

- laufende oder abgeschlossene Behandlung mit antiresorptiven oder antiangiogenen Wirkstoffen;
- freiliegender Knochen oder Knochen, der durch eine intra- oder extraorale Fistel im Kiefer-Gesichtsbereich sondiert werden kann, die länger als 8 Wochen besteht;
- Keine vorangegangene Strahlentherapie oder offensichtliche metastatische Erkrankung im Kieferbereich (Ruggiero et al., 2014)

Category	Molecule	Trade name
Biphosphonate	Alendronate	Fosamax, Merck
Biphosphonate	Ibandronate	Bonviva, Roche
Biphosphonate	Neridronate	Nerixia, Abiogen Pharma
Biphosphonate	Pamidronate	Aredia, Novartis
Biphosphonate	Risedronate	Actonel, Procter and Gamble
Biphosphonate	Zolendronate	Zometa, Novartis
Biphosphonate	Tiludronate	Skelid, Sanofi-Aventis
RANK-L inhibitors	Denosumab	Prolia/Xgeva, Amgen
Antiangiogenic medicament	Bevacizumab	Avastin, Roche/Genentec
Antiangiogenic medicament	Vatalanib	Investigational Status

Abbildung 6: mit MRONJ assoziierte Medikamente (Tenore et al., 2014)

MRONJ

Bereits 2003 bezeichnete Marx die avaskuläre Kiefernekrose verursacht durch Bisphosphonate als wachsende Epidemie.

In seinem Artikel berichtet er von 36 Patient*innen, welche nach einer Therapie mit Pamidronat (Aerdia®) oder Zoledronat (Zometa®) eine schmerzhafte Knochenexposition im Kieferbereich entwickelten. Laut Angaben sprachen diese Läsionen weder auf eine chirurgische noch eine medikamentöse Therapie an. (Marx, 2003)

Im darauffolgenden Jahr erschien ein Bericht von Ruggiero über 63 Fälle welcher sich mit dem gleichen Thema auseinandersetzte. In seiner Conclusio ruft er zu erhöhter Aufmerksamkeit der Ärzteschaft in Bezug auf Kiefernekrosen als Komplikation einer chronischen Bisphosphonattherapie auf. Er verweist auf die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose um fortgeschrittenere Läsionen zu verhindern. (Ruggiero et al., 2004)

Ebenfalls im Jahr 2004 wurde die upgedatete Safety Information für Aredia® und Zometa® von der Firma Novartis verbreitet. Verwiesen wird auf einen möglichen Zusammenhang zwischen ONJ und der Therapie mittels erwähnter Medikamente. (Hohnecker, 2004)

2005 wurden dann allen Bisphosphonaten eine ONJ als mögliche Komplikation zugeschrieben. Erweitert wurde diese Liste vor nicht allzu langer Zeit um weitere antiresorptive Substanzen und neue Medikamente zu Behandlung maligner Krebserkrankungen. (Ruggiero et al., 2014)

2010 untersuchte Stopeck die Inzidenz von MRONJ bei Patient*innen mit Knochenmetastasen, welche mit Zoledronsäure behandelt wurden im Vergleich zu solchen denen Denosumab verabreicht wurde. Das Ergebnis ergab ein ähnlich häufiges Vorkommen von ONJ in beiden Gruppen. (Stopeck et al., 2010) Darüber hinaus wird MRONJ auch mit Krebsmedikamenten (Patel et al., 2015), einschließlich klassischer Chemotherapeutika (Nicolatou-Galitis et al., 2016), Angiogenese-Inhibitoren (Patel et al., 2015) und einigen mehr in Verbindung gebracht.

1.2.2 Pathogenese

Wie schon erwähnt wurden die ersten Berichte von MRONJ vor beinahe zwei Jahrzehnten veröffentlicht, trotzdem ist die Pathophysiologie der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt. (Marx, 2003, Ruggiero et al., 2004)

Um die Frage zu klären, warum die MRONJ ausschließlich auf die Kieferregion lokalisiert ist, wurden zahlreiche Hypothesen aufgestellt. Diese umfassen verändertes Bone Remodeling oder eine übermäßige Unterdrückung der Knochenresorption, eine Hemmung der Angiogenese, ständige Mikrotraumata, eine Unterdrückung der angeborenen oder erworbenen Abwehr, ein Vitamin-D-Mangel, eine BP-Toxizität des Weichgewebes und Entzündungen oder fungale Infektionen. (Ruggiero et al., 2014)

Trotz unzähliger Untersuchungen kann die genaue Pathogenese von MRONJ noch immer nicht erklärt werden. Die Ursache scheint multifaktoriell zu sein. (Ruggiero et al., 2014)

1.2.3 Lokalisation

MRONJ tritt häufiger im Unterkiefer als im Oberkiefer auf, in manchen Fällen kann eine Nekrose gleichzeitig in beiden Kiefern vorkommen. (Marx et al., 2005, Şahin et al., 2019) Grund hierfür sei laut Ruggiero die höhere Vaskularisierung der Maxilla im Vergleich zur Mandibula. (Ruggiero et al., 2004) Außerdem ergab eine Studie von Otto ein gehäuftes Vorkommen in der Molaren und Prämolarenregion. (Otto et al., 2012) Aljohani bestätigt diese Aussage. Er beschreibt den Großteil der Läsionen (in seiner Studie über maxilläre MRONJ) distal der Canini. (Aljohani et al., 2019)

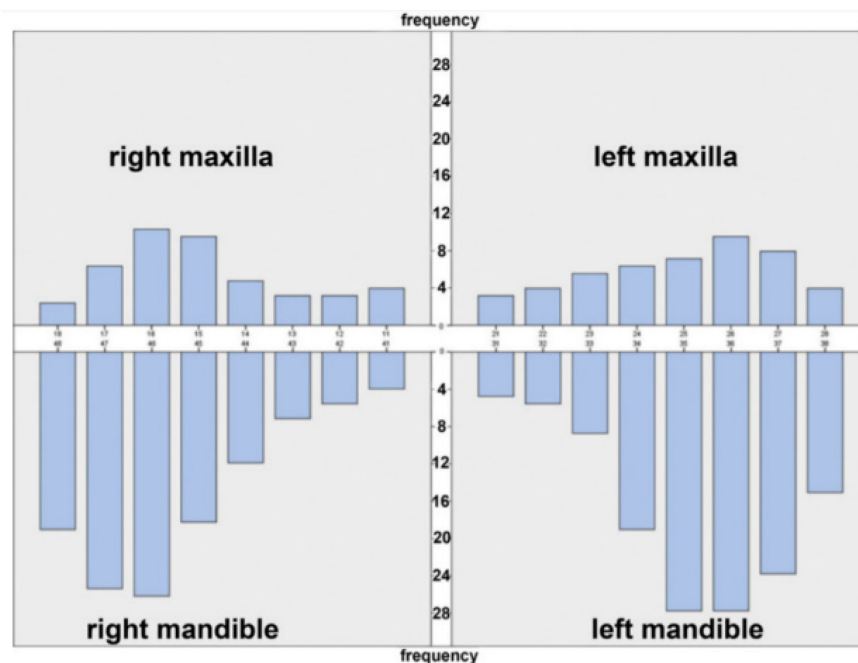


Abbildung 7: Verteilung der MRONJ-Läsionen (Otto et al., 2012)

1.2.6 Risikofaktoren

Neben dem Erkennen der Erstsymptome und den ersten Anzeichen einer MRONJ ist es besonders wichtig, über die möglichen Risikofaktoren, welche zur Entwicklung einer Kiefernekrose beitragen können, Bescheid zu wissen.

Die MRONJ tritt häufiger bei Patient*innen auf, die hohe kumulative Dosen von Bisphosphonaten (z. B. Zoledronat 4mg/Monat intravenös) und Denosumab (120mg/Monat subkutan) erhalten als bei Patient*innen, die niedrigere Dosen verabreicht bekommen. Außerdem wird auch ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz vom MRONJ und der Länge der Therapiedauer festgestellt. (Khan et al., 2017)

Neben der Dosishöhe scheinen im Allgemeinen Patient*innen mit einer malignen Grunderkrankung und intravenösen BP- Therapie häufiger Kiefernekrosen bzw. Wundheilungsstörungen zu entwickeln, als solche welche orale BP (z.B.: zur Therapie einer Osteoporose) erhalten. Auch mittelmäßige bis schlechte Mundhygiene wurde vermehrt bei diesen Patient*innen beobachtet. (Otto et al., 2015)

Untersuchungen ergaben außerdem, dass häufig potenzielle „Trigger-Events“ mit MRONJ in Verbindung gebracht werden. Zu diesen gehören Zahnextraktionen, endodontische oder parodontologische Eingriffe, Prothesendruckstellen und lokale Entzündungen. (Otto et al., 2012)

Weitere mögliche Risikofaktoren sind vorangegangene Chemotherapien, zusätzlich antiangiogene bzw. immunsuppressive Medikation, Kortikosteroidtherapie, Diabetes mellitus, Anämie, Rauchen und einige mehr. (Ruggiero et al., 2014)

1.2.4 Diagnostik und Staging

Das am weitesten verbreitete Staging-System für MRONJ ist das von der AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) beschriebene.

Die erste Gruppe bilden die at-risk-Patient*innen, welche zwar in Hinsicht auf Kiefernekrosen gesund sind, aber mit oraler oder intravenöser antiresorptiver oder antiangiogener Therapie behandelt wurden. Hier ist keine Therapie indiziert, auf die Patientenaufklärung bezüglich des bestehenden Risikos sowie über erste Anzeichen und Symptome der Erkrankung soll allerdings Wert gelegt werden.

Stadium 0

Neben den Stadien von 1 bis 3, die spezifische Behandlungsansätze erfordern, wird ein initiales Stadium 0 beschrieben, in dem es keine klinischen Hinweise auf nekrotischen Knochen gibt, die Patient*innen aber dennoch mit unspezifischen Symptomen oder klinischen und radiologischen Befunden vorstellig werden. Die Behandlungsstrategie in solchen Fällen ist systemisch (z. B. Schmerzmedikation und ggf. Antibiotika).

Mögliche Symptome:

- Zahnschmerzen ohne erkennbare odontogene Ursache
- Dumpfe Knochenschmerzen im Kiefer, die bis in die Kiefergelenkregion ausstrahlen können
- Sinusschmerzen, die mit einer Entzündung und Verdickung der Kieferhöhlenwand verbunden sein können
- Veränderte Sensibilität

Mögliches klinisches Erscheinungsbild:

- Zahnlockerung ohne Vorliegen chronischer Parodontopathien
- Periapikale oder parodontale Fistulierung, ohne durch Karies, Trauma oder Restaurationen verursachte Pulpennekrose

Evtl. radiologische Befunde:

- Knochenverlust oder Resorption welche nicht auf chronischen Parodontalerkrankungen zurückzuführen ist
- Veränderungen im trabekulären Knochen, dichte Knochenareale und keine Knochenheilung in der Extraktionsalveole
- Osteosklerotische Knochenveränderungen
- Verdickung oder Verdunkelung des PDL (parodontalen Ligaments)

Die genannten unspezifischen Befunde könnten auch bei bereits verheilten ONJ der Stadien 1, 2 und 3 vorkommen, ohne, dass freiliegender Knochen zu sehen ist.

Stadium 1

Im ersten Stadium der MRONJ ist klinisch freiliegender und nekrotischer Knochen oder eine Fistel sichtbar. Durch die Fistel kann bis an den Knochen sondiert werden. Geprägt ist dieses Stadium meist durch die subjektive Beschwerdefreiheit. Der*die Patient*in ist asymptomatisch und Infektionszeichen fehlen. Trotzdem können obengenannte radiologische Auffälligkeiten vorkommen.

Stadium 2

Im zweiten Stadium zeigen sich klinisch und röntgenologisch dieselben Läsionen wie in Stadium 1. Der Unterschied ist, dass hier eine Infektion vorliegt und die Patient*innen typischerweise symptomatisch sind.

Stadium 3

Stellt sich dar wie Stadium 2 allerdings in Kombination mit zumindest einem der folgenden Krankheitsbildern:

- Exponierter nekrotischer Knochen, welcher sich nicht mehr nur auf den Alveolarknochen beschränkt
- Pathologische Frakturen
- Extraorale Fistel
- Oral-antral oder oral-nasale Fistel
- Osteolyse bis zum Unterrand des Unterkiefers bzw. bis zum Sinusboden

(Ruggiero et al., 2014)

1.2.5 Therapie

Zur Therapie einer medikamenten-assoziierten Kiefernekrosen stehen im Allgemeinen ein konservativer, ein chirurgischer oder konservativ-chirurgisch kombinierter Therapieansatz zur Auswahl. Zusätzlich gibt es noch adjuvante Therapien. Die Literatur sowie die AAOMS schlägt grundsätzlich eine vom Stadium abhängige Therapie vor. Wichtig ist außerdem immer auf die Grunderkrankung und den Allgemeinzustand sowie den Leidensdruck des*der Patient*in Rücksicht zu nehmen und einen individualisierten Behandlungsplan zu erstellen. (Ruggiero et al., 2014, Rugani, 2012)

Da es keinen international vereinheitlichten Behandlungskonsens gibt und es in dieser Arbeit um Patientenfälle, welche an der Universitätsklinik Graz behandelt wurden, geht, orientiert sich das hier angeführte allgemeine Therapieschema an dem im Haus angewandten Regime. (Rugani, 2012)

In den meisten Fällen werden konservative Maßnahmen ergriffen. Ob als Vorbereitung einer weiterführenden Behandlung oder als Therapieschema der Wahl, hängt von den bereits erwähnten Bedingungen ab. Diese umfassen die Herstellung bzw. den Erhalt guter Mundhygieneverhältnisse, die Elimination von dentalen und parodontalen Erkrankungen (z.B. Karies, Parodontitis usw.), Vermeidung bzw. Behandlung von Prothesendruckstellen, die Anwendung antimikrobieller Mundspülungen, lokaler Spülungen z.B.: mittels Wasserstoffperoxids sowie systemischer wie lokaler Antibiotika, Antiphlogistika, Antimykotika und Analgetika. (Khan et al., 2015, Svejda et al., 2016, Khosla et al., 2007, Rugani, 2012)

Für Patient*innen, welche noch keine klinischen oder radiologischen Zeichen einer MRONJ aufweisen aber trotzdem als „at risk“- Patient*innen gelten, werden neben einer ausführlichen Patientenaufklärung regelmäßige Zahnarztbesuche im Sinne eines jährlichen, halbjährlichen oder 3-monatigen Recalls empfohlen. Der behandelnde Zahnarzt soll hierbei den*die Patient*in genauestmöglich auf erste Anzeichen einer möglichen MRONJ untersuchen. Außerdem soll sichergestellt werden, dass ein entzündungs- und kariesfreies Milieu erhalten bleibt. (Khosla et al., 2007, Rugani, 2012)

Die Patient*innen welche sich im Stadium 0 befinden werden zusätzlich zu den konservativen Maßnahmen, welche ein Fortschreiten der Erkrankung in ein höheres Stadium verhindern sollen, symptomorientiert behandelt. Entsprechend der vorliegenden Beschwerden kommen systemische Antibiotika sowie Schmerzmittel zum Einsatz. Das Ziel ist eine Infektions- und Schmerzkontrolle. (AlDhalaan et al., 2020) Patient*innen die dem Stadium 0 zugeteilt werden (z.B.: auf Grund von radiologischen Auffälligkeiten) aber keine subjektiven Beschwerden angeben, sollten in 8- wöchigen Abständen kontrolliert werden. (Rugani, 2012)

Die sofortige chirurgische Intervention bei Stadium 1 ist laut Ruggiero et. al nicht indiziert. (Ruggiero et al., 2014) Bei Auftreten einer Fistel, wie es im Stadium 1 häufig ist, wird zusätzlich zu konservativen Maßnahmen vor allem auf lokale Spülung und engmaschige Kontrollen gesetzt. (AlDhalaan et al., 2020) Das Ziel mit antimikrobiellen Substanzen eine Weichgewebsheilung zu ermöglichen, soll innerhalb von acht Wochen erreicht werden.

Es wird empfohlen lokale Spülungen ein bis zwei Mal wöchentlich durch den Hauszahnarzt durchführen zu lassen. Zusätzlich soll der*die Patient*in, sofern es ihm*ihr möglich ist, Instruktionen zur häuslichen Selbstspülung, vorzugsweise mit Hilfe einer Spülkanüle, erhalten. Auch bei freiliegenden Knochenstellen ohne zusätzlichen Entzündungszeichen, wird initial ein konservativer Ansatz vorgeschlagen. Nach erfolgter Spülung kann die Schleimhautdehiszenz mittels Adhäsivpaste abgedeckt werden. (Rugani, 2012)

Sollte nach acht Wochen das Behandlungsziel nicht erreicht sein bzw. kein Heilungsprozess beobachtbar sein, gibt es zwei Möglichkeiten des weiteren Vorgehens. Hierbei wird die nachfolgende Behandlungsstrategie vom möglichen Mehrwert für den*die Patient*in abhängig gemacht. Möglichkeit Nummer eins ist die chirurgische Sanierung durch lokales Debridement, entsprechend dem Behandlungskonzept des nächsthöheren Stadiums.

Sollte die Therapie erster Wahl abgelehnt werden oder der Allgemeinzustand deren Durchführung nicht zulassen, gibt es noch die Alternative der palliativen Therapie. Dabei wird ein Fortschreiten der Erkrankung und der Erhalt der Beschwerdefreiheit durch konservatives Vorgehen versucht. (Rugani, 2012)

Im Stadium 2 wird empfohlen die Entzündungszeichen durch Antibiotika und antimikrobielle Mundspülungen, also eine konservative (Vor-)Behandlung, zu bekämpfen. (AlDhalaan et al., 2020) Optimal wäre die Anfertigung eines AntibioGRAMMs sowie eine Untersuchung der mikrobiellen Kulturen im Biofilm des nekrotischen Areals. Auf Grundlage dieser Befunde kann dann eine gezielte medikamentöse Therapie ausgewählt werden. (Ruggiero et al., 2014) Ziel ist es, die Akutsymptomatik mittels konservierender Maßnahmen über mindestens zwei Wochen hinweg, in Griff zu bekommen. In dieser Zeit sollten vier Kontrollen beim Hauszahnarzt bzw. beim behandelnden Chirurgen erfolgen. (Rugani, 2012)

Als weiterführende Behandlungsmöglichkeit dient die chirurgische Sanierung. Vorbereitet wird der*die Patient*in durch Einleitung der Antibiose einen Tag präoperativ. Das lokale Debridement erfolgt unter lokaler Betäubung und umfasst die Entfernung mobiler Knochenstücke, Abtrag des nekrotischen Knochenareals sowie Glättung möglicher Knochenkanten im Sinne einer Kieferkammkorrektur und in weiterer Folge den spannungsfreien primären Wundverschluss. Während des Eingriffs gewonnenes Knochenmaterial wird histologisch untersucht, um Differentialdiagnosen ausschließen zu können. Postoperativ sollte die systemisch antibiotische Behandlung noch für etwa zwei Wochen fortgesetzt werden. Im Zuge dieser Zeit wird der Patient für engmaschige Wundkontrollen (am ersten, siebten und zehnten postoperativen Tag) einbestellt.

Fakultativ wird eine lokale photodynamische Therapie mittels Softlaser zur Unterstützung der Heilung und Keimreduktion zweimal wöchentlich durchgeführt. (Tartaroti et al., 2020) Stellt sich postoperativ keine dehiszenzlose Schleimhautsituation ein, so sollte die lokale Therapie für acht Wochen fortgesetzt werden. Die Nahtentfernung erfolgt am zehnten Tag postoperativ. (Rugani, 2012)

Die chirurgische Behandlung bei ausgedehnten Befunden des Stadiums 3 erfolgt in der Regel in Intubations-Narkose. Neben der vollständigen Entfernung des nekrotischen Knochens sollten auch tertiäre Komplikationen wie eventuell vorhandene Kieferbrüche versorgt werden. Auch die Rekonstruktion der resezierten Kieferanteile kann hier durchgeführt werden. Wie schon erwähnt, muss immer individuell entschieden werden, ob eine radikale Sanierung für den*die Patient*in tragbar ist und genug Benefit bringt oder ob man eher den konservativen Weg geht und symptomorientiert behandelt. Der palliative

Therapieansatz ist auch hier als letzte Wahl anzuführen. (Rugani, 2012, Ruggiero et al., 2014)

Bei allen Behandlungsplanungen wird die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten (wie z.B.: Onkologen, Internisten, Hämatologen,... usw.) als extrem wichtig erachtet. Sowohl Substitutionstherapien (Vit. D, Kalzium,...), Eingriffsplanung und vor allem wenn notwendig, die Möglichkeit des Absetzens/Pausierens oder Paräparatwechsels der antiresortiven Medikation muss im Konsil besprochen werden. (Rugani, 2012, Ruggiero et al., 2014)

2 Material und Methoden

Untersucht wurde eine Fallserie von 60 Patient*innen, welche von Jänner 2016 bis Juni 2020 mit medikamenten-assoziiertes Kiefernekrose diagnostiziert wurden. Alle in die Studie eingeschlossenen Patient*innen wurden an der Abteilung für Oralchirurgie und Kieferorthopädie, der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits oder an der klinischen Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Universität Graz durch lokales Debridement chirurgisch saniert. Für den Einschluss in die Studie musste die Sanierung mindestens sechs Monate zurückliegen.

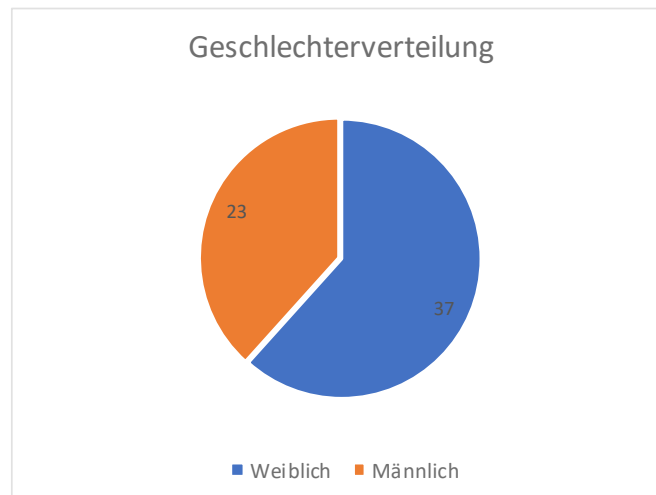
Es erfolgte eine retrospektive Datenauswertung der Krankenakte sowie eine prospektive klinische Kontrolluntersuchung. Zur Recherche wurde die Datenbank der medizinischen Universitätsklinik Graz verwendet. Die Patient*innen wurden daraufhin zur Kontrolluntersuchung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits eingeladen. Es wurden anamnestiche Daten erhoben, eine klinische Inspektion der Mundhöhle, sowie eine radiologische Kontrolle mittels Panoramaröntgens durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung dienten der Erfassung des Therapieoutcomes.

Außerdem wurden die statistischen Zusammenhänge zwischen der Diagnose MRONJ und den Faktoren Alter, Grunderkrankung, Art der antiresorptiven Medikation, Hormon- und Chemotherapeutika, sowie den Risikofaktoren Rauchen und Alkoholkonsum untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der retrospektiven Datenauswertung

Zwischen Jänner 2016 und Juni 2020 wurden 60 Patient*innen mit Kiefernekrosen an der medizinischen Universitätsklinik Graz behandelt und folglich in die Datenauswertung eingeschlossen. Das Patient*innenkollektiv besteht aus insgesamt 60 Personen, 37 Frauen und 23 Männern. Der*die älteste Patient*in war 92 und der jüngste 53 Jahre alt. Die Auswertung ergab sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein Durchschnittsalter von 72 Jahren zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffes.

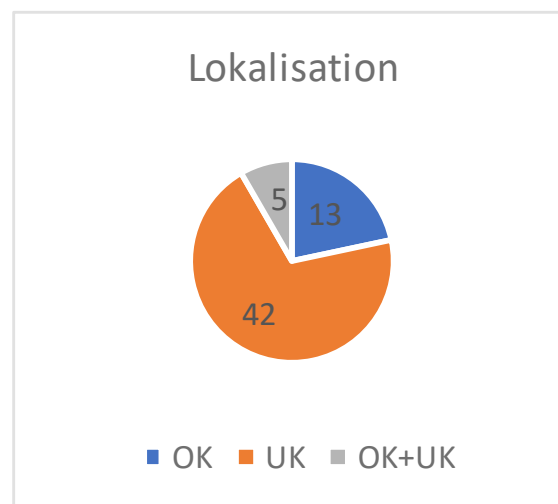


Grafik 1: Geschlechterverteilung retrospektive Datenauswertung

Lokalisation

Die Mehrheit der durch die Kiefernekrose verursachten Läsionen traten im Unterkiefer auf. Bei 42 Patient*innen beschränkte sich die Ausbreitung der MRONJ auf die Mandibula, 13 Patient*innen wiesen ausschließlich Läsionen im Oberkiefer auf und bei fünf Personen wurden sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer nekrotische Areale diagnostiziert.

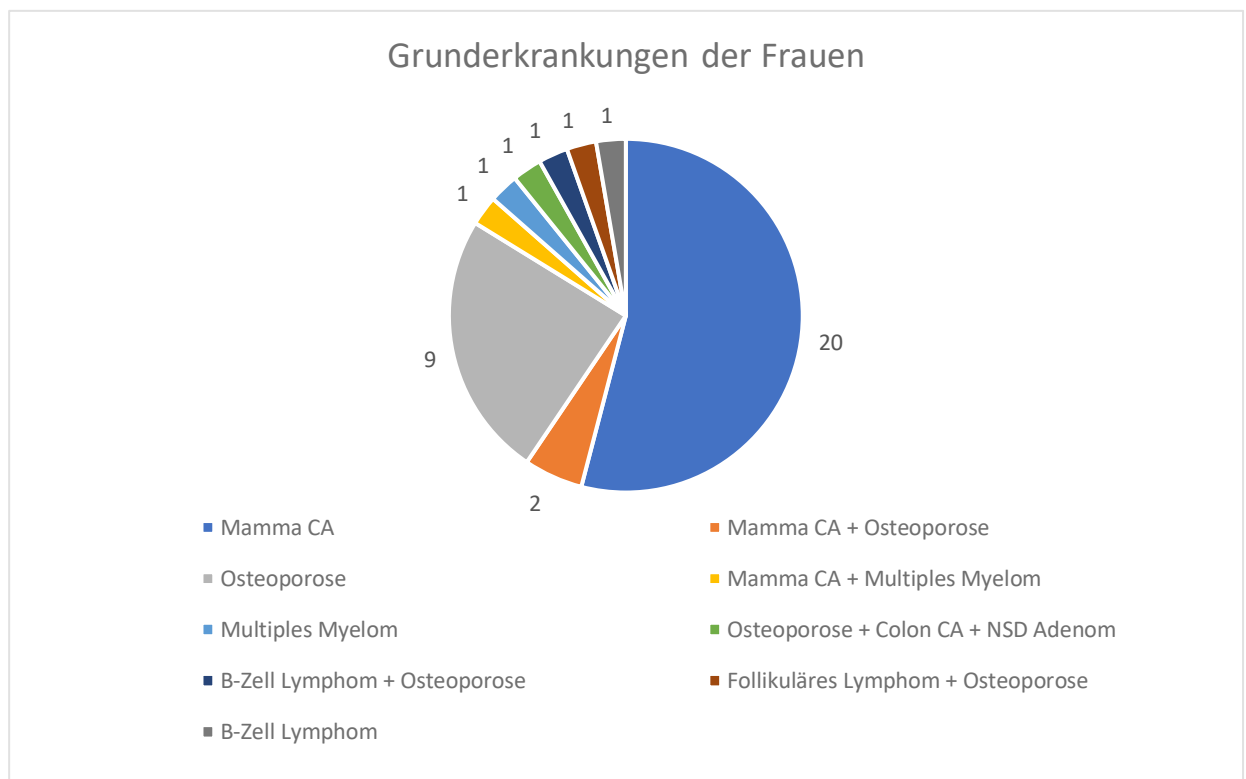
Nach Aufschlüsselung der genauen Lokalisationen der Nekrosen in den Kiefern ergab sich folgende prozentuale Verteilung. Circa 21% der Läsionen im Oberkiefer befanden sich im Frontzahnbereich (3-3), ca. 26% in der Prämolarenregion und ca. 53% im Bereich der Molaren. Im Unterkiefer verhielt es sich ähnlich. Ungefähr 20% der Läsionen kamen in regio 33 bis 43 vor, 35% regio 34 und 35 bzw. 44 und 45 und distal der Prämolaren lagen 45% der Nekrosen.



Grafik 2: Lokalisation MRONJ

Grunderkrankung der Frauen

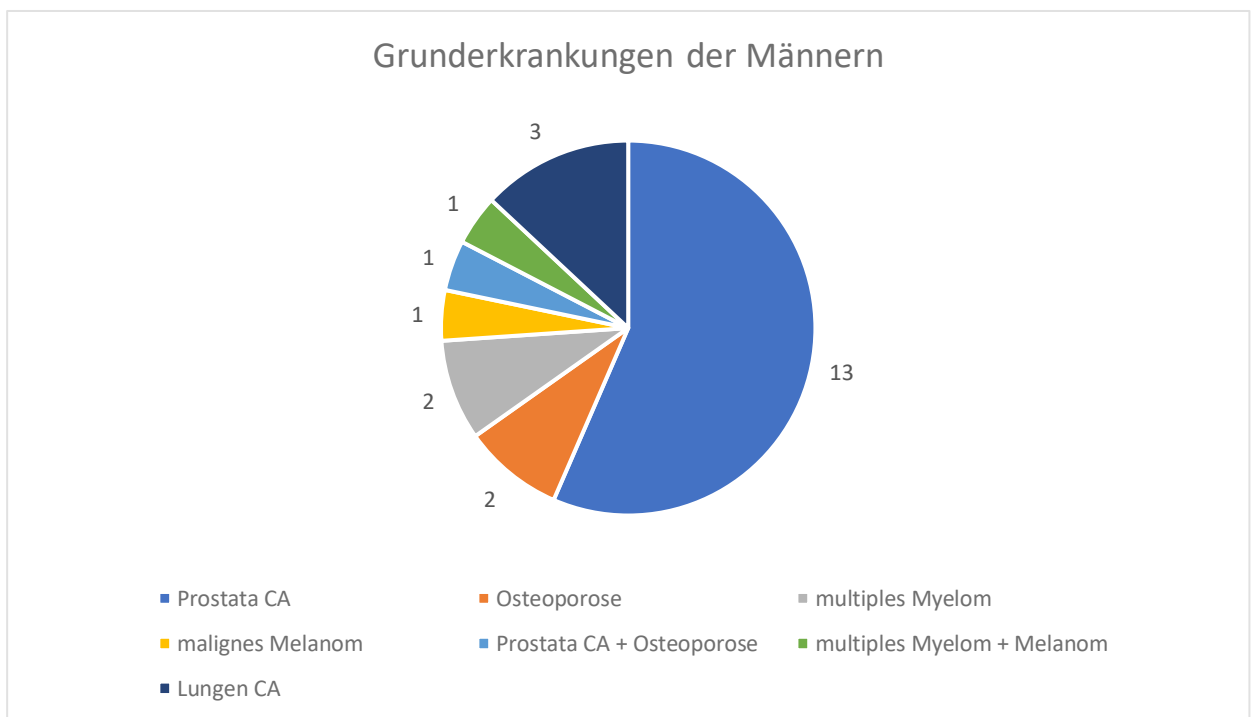
Bei den Grunderkrankungen der Frauen war das Mamma Karzinom vorherrschend - 20 Patientinnen erhielten zuvor diese Diagnose. Die zweit größte Gruppe ist die der Osteoporose. Insgesamt wurden neun Patientinnen aufgrund von Osteoporose mit antiresorptiven Medikamenten behandelt. Bei zwei Patientinnen wurde sowohl Brustkrebs sowie Osteoporose diagnostiziert, während bei einer anderen Osteoporose und ein follikuläres Lymphom behandelt wurden. Eine Patientin hatte ein multiples Myelom, eine weitere hatte zusätzlich zum multiplen Myelom ein Mamma Karzinom. Die Grunderkrankung B- Zell Lymphom kam bei einer Patientin ohne und bei einer anderen mit gleichzeitig bestehender Osteoporose vor. Die letzte Patientin war an Osteoporose und einem Kolonkarzinom erkrankt. Außerdem wurde bei ihr ein Nebenschilddrüsenadenom entdeckt.



Grafik 3: Grunderkrankungen der Frauen

Grunderkrankung der Männer

Wie auf Grafik 4 sichtbar wurde der Großteil der Männer aufgrund eines Prostatakarzinoms behandelt. Bei einem Patienten lag neben der bösartigen Erkrankung der Prostata auch Osteoporose vor. Nur zwei Männer wurden ausschließlich auf Osteoporose behandelt. Zwei weitere hatten die Diagnose multiples Myelom, einer malignes Melanom und ein Herr hatte beide malignen Erkrankungen. Drei weitere Patienten, hier in dunkelblau dargestellt, entwickelten eine MRONJ nach antiresorptiver Behandlung eines Lungenkarzinoms.



Grafik 4: Grunderkrankungen der Männer

Behandlung der Grunderkrankung

Die Behandlung der Grunderkrankungen ließ sich unterteilen in Hormontherapie, Chemotherapie und solche Patient*innen die beide Therapien erhielten.

Zu den gängigsten Medikamenten zählten bei den Patientinnen mit Mammakarzinom vor allem Zytostatika u.a. Taxotere® und Xeloda®, Aromatasehemmer wie zB: Letrozole® und Arimidex®, Kinaseinhibitoren wie Ibrance® sowie Östrogenrezeptor-Modulatoren bzw. Antagonisten wie Fulvestrant und Tamoxifen.

Fünf Patientinnen mit Brustkrebs erhielten eine Hormontherapie, zwei eine Chemotherapie und der Großteil, das waren 14 Frauen, durchliefen beide Therapien.

Prostatakrebs wurde bei unseren Patienten vor allem mit Taxotere®, Firmagon®, Xtandi® und Trenantone® behandelt. Die retrospektive Analyse ergab, dass acht Patienten sowohl Chemo- als auch Hormontherapeutika bekamen, nur ein Patient wurde nur mittels Chemotherapie behandelt und vier Herren wurden ausschließlich mit hormonregulierenden Medikamenten therapiert.

Bei Patient*innen mit anderen malignen Grunderkrankungen ließen sich keine Medikamentennamen als „besonders häufig eingesetzt“ bezeichnen. Die Personen in dieser Gruppe wurden entweder nur mit Chemotherapeutika oder als kombinierte Hormon-Chemotherapie behandelt. Die Anzahl der Patienten welche ausschließlich eine Chemotherapie erhielten war dreimal höher.

Antiresorptive Therapie

Insgesamt erhielten 32 der 60 Patient*innen eine antiresorptive Therapie ausschließlich mit XGeva® (53%). Von diesen 32 Patient*Innen erhielten 15 Personen das Medikament aufgrund eines Mammakarzinoms und acht zur Therapie eines Prostatakarzinoms. Außerdem wurden alle drei Patienten mit Lungenkarzinom mit XGeva® therapiert. Jeweils eine Person der anderen Krankheits-Gruppen, außer den Damen mit B-Zell und follikulärem Lymphom sowie die Frau mit Kolonkarzinom, bekamen im Laufe ihrer Therapie XGeva® verabreicht.

Das zweit häufigste verabreichte Medikament, welches nicht mit anderen Antiresorptiva kombiniert wurde, ist Prolia®. Das Denosumab wurde bei vier Patient*innen mit Osteoporose verabreicht, bei einer Dame mit Brustkrebs sowie bei beiden Patientinnen mit B-Zell Lymphom. Zwei weitere Osteoporosepatientinnen erhielten Prolia®, wurden allerdings zuvor langjährig mit anamnestisch unbekanntem Bisphosphonaten behandelt. Ein Mann mit Prostatakarzinom erhielt im Laufe seiner Krankengeschichte Prolia® und XGeva®, eine weitere Dame mit Brustkrebs erhielt XGeva® und Fosamax®.

Es zeigte sich, dass Alendronsäure in den meisten Fällen (bei fünf Personen) mit anderen Präparaten kombiniert wurden und nur bei einem/r Patient*in als Einzelpräparat verabreicht wurde.

Zometa® kam bei vier Patient*innen als alleinstehende antiresorptive Therapie zum Einsatz. Von den vier Personen waren zwei an einem Prostatakarzinom und zwei an multiplem Myelom erkrankt. Anamnestisch wurde bei vier weiteren Patient*innen (zwei mit ProstataCA und zwei mit MammaCA) die Gabe von Zometa® sowie von XGeva® dokumentiert.

Mit Ibandronat wurden eine Dame mit Osteoporose und eine weitere mit Kolonkarzinom behandelt.

Zwei Patient*innen wurden sogar mit drei bzw. vier verschiedenen Präparaten behandelt.

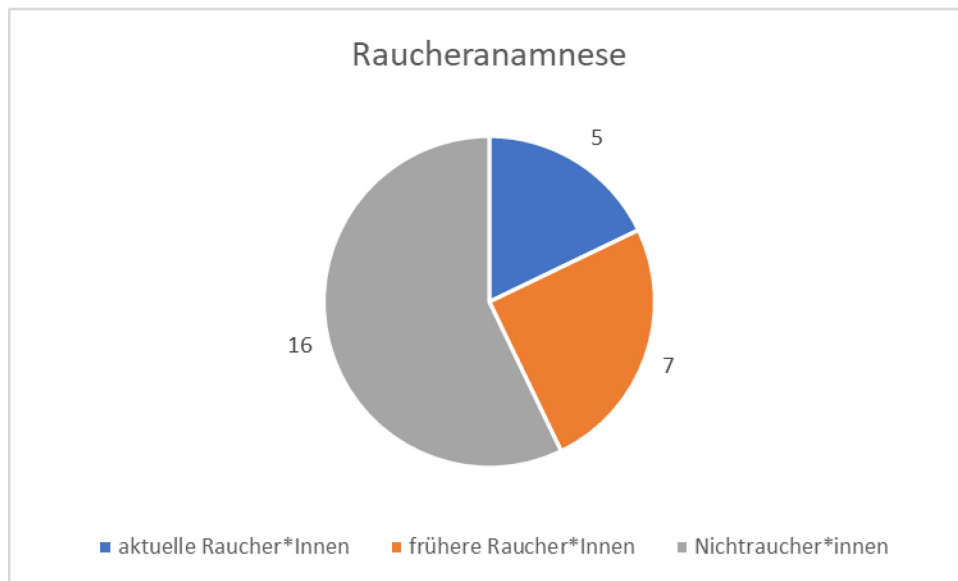
3.2 Ergebnisse der klinischen Studie

Alle 60 Patient*innen wurden telefonisch kontaktiert. Aus verschiedenen Gründen konnte etwa die Hälfte der Personen allerdings nicht an der klinischen Studie teilnehmen. Einige Patient*innen waren telefonisch nicht erreichbar, andere waren verstorben und bei manchen Personen ließ der verminderte Allgemeinzustand keinen Klinikbesuch zu. Zur klinischen Kontrolluntersuchung erschienen nach telefonischer Einladung 28 Patient*innen. Von den 28 teilnehmenden Probanden waren 17 Frauen und 11 Männer. Das Durchschnittsalter war 75 Jahre.

Raucheranamnese

Die Raucheranamnese ergab, dass sieben Personen (zwei Frauen und fünf Männer; 25% von den 28 Untersuchten) im Laufe ihres Lebens einmal geraucht haben, zum Zeitpunkt der Untersuchung allerdings nicht mehr. Sechs dieser sieben Patient*innen waren mindestens 30 Jahre lang oder länger Raucher gewesen. Drei von ihnen gaben an, über einen ungefähren Zeitraum von 30 Jahren, ca. 20 Zigaretten pro Tag geraucht zu haben. Ein Patient rauchte durchschnittlich täglich 60 Zigaretten in derselben Zeitspanne.

Zwei weitere Personen rauchten länger als 30 Jahre, einer davon ca. 40 Jahre lang 10 Zigaretten pro Tag und der andere für 50 Jahre zwischen 20 und 25 Stück. Ein Mann rauchte lediglich 10 Jahre lang durchschnittlich 10 Zigaretten am Tag. Von allen 28 untersuchten Personen waren vier aktuelle Raucherinnen und ein Raucher dabei (14%). Jeder rauchte schon über 40 Jahre lang, fast alle zwischen 10 und 20 Zigaretten täglich. Nur eine Patientin raucht lediglich zwei pro Tag. Der Großteil der Patient*innen, nämlich 16 Personen, das sind 57%, gab an niemals geraucht zu haben.



Grafik 5: Raucheranamnese

Alkoholkonsum

15 Personen gaben an gelegentlich alkoholische Getränke zu konsumieren. 12 tranken nie Alkohol und nur eine Patientin sagte, regelmäßig Alkohol zu sich zu nehmen.

Klinischer und radiologischer Befund

Alle Patient*innen sind mit subjektiver Beschwerdefreiheit vorstellig geworden. Bei 24 Patient*innen, das sind 86%, waren bei Inspektion der Mundhöhle sowie bei der röntgenologischen Kontrolle keine Hinweise auf nekrotisierende Prozesse an der früheren Sanierungsstelle sichtbar.

Fünf Personen allerdings wiesen keine blanden Schleimhautverhältnisse auf. Zwei hatten Zeichen einer MRONJ des ersten Stadiums. Eine sondierbare Fistel zeigte sich bei einer Frau und einem Mann in Form eines Rezidivs im Bereich der bereits sanierten Nekrose.



Abbildung 8: Sondierbarer Kieferknochen über eine Fistel bei subjektiv beschwerdefreiem Patienten

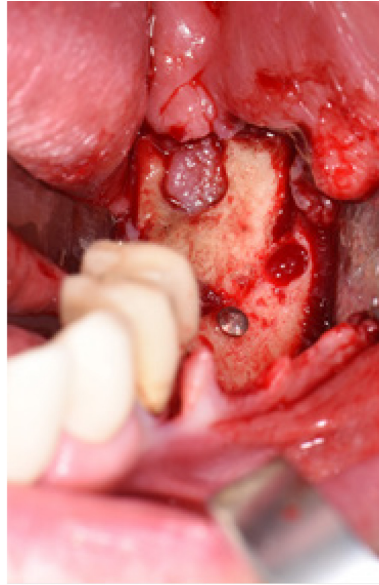
Symptome einer MRONJ Stadium 2 waren bei drei Patient*innen sichtbar. Bei einem dieser Personen war dies jedoch eine neue Läsion an einer anderen Stelle.

Alle Patient*innen wurden erneut über die Wichtigkeit der weiteren Recall-Untersuchungen sowie auf das weiterhin bestehende Risiko eines Rezidivs aufgeklärt. Bei symptomatischen Patient*innen wurde sogleich eine konservierende Therapie eingeleitet. Alle Patient*innen mit Restbefunden bzw. Rezidiven wurden aufgeklärt. Es wurde die Möglichkeit einer erneuten chirurgischen Intervention angeboten und je nach Risikoprofil, Allgemeinzustand und abhängig vom Patient*innenwunsch wurde ein individueller, definitiver Behandlungsplan erstellt.

Lokales Debridement bei MRONJ bei einer Patientin mit Mamma Carcinom



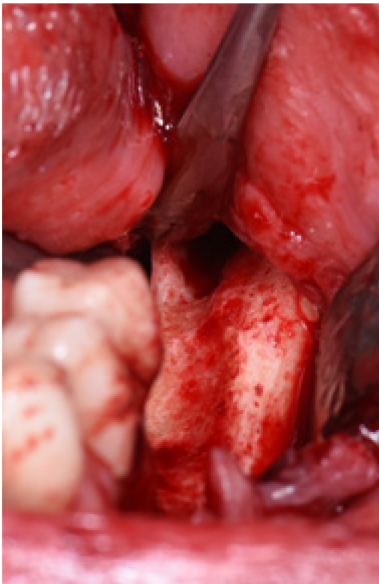
**Abbildung 9a: präoperativ
MRONJ Läsion regio 38**



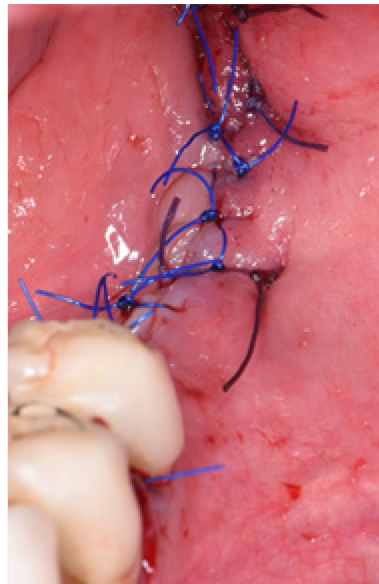
**Abbildung 9b: intraoperativ vor
Nekrektomie**



**Abbildung 9c: Präparat ad
Histologie**



**Abbildung 9d: intraoperativ
nach Debridement**



**Abbildung 9e: dichter
Wundverschluss**



**Abbildung 9f:
Kontrolluntersuchung zwei Jahre
postoperativ**

Heilungsverlauf nach chirurgischer Therapie einer MRONJ

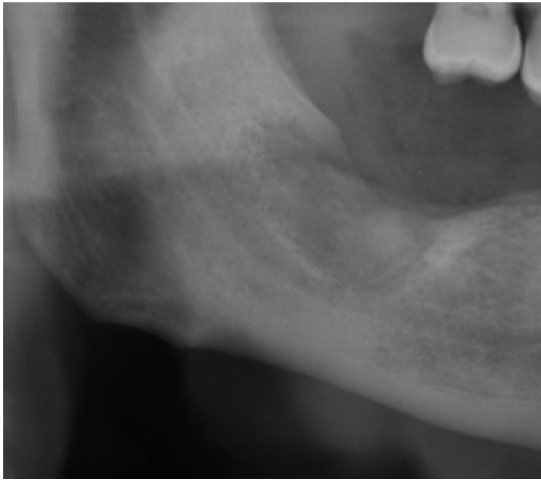


Abbildung 10a: Röntgen präoperativ bei einer MRONJ Läsion regio 48



Abbildung 10b: Röntgen unmittelbar nach Nekrektomie

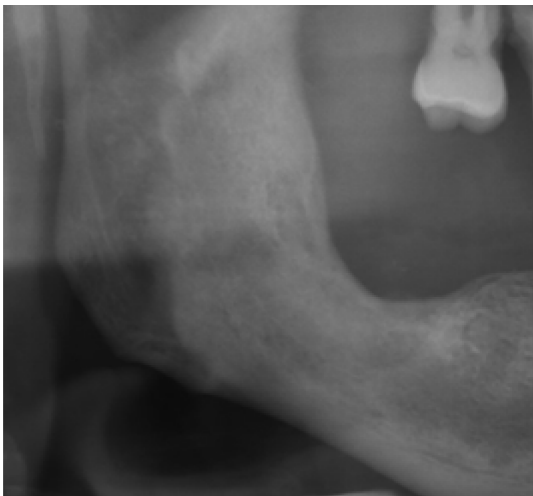


Abbildung 10c: Röntgenkontrolle zwei Jahre nach Nekrektomie



Abbildung 10d: enorale Situation bei Kontrolluntersuchung zwei Jahre postoperativ

4 Diskussion

Für medikamenten- assoziierte Kiefernekrose gibt es noch keinen einheitlichen Behandlungskonsens. In dieser Arbeit galt es den praktischen Erfolg des etablierten Therapieschemas zu evaluieren. Alle Teilnehmer*innen dieser Studie wurden nach dem an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz etablierten Behandlungsregime behandelt. Eingeschlossen wurden all jene Personen, die zwischen Jänner 2016 und Juni 2020 aufgrund einer MRONJ operiert wurden. Außerdem musste der Eingriff mindestens sechs Monate vor der Kontrolluntersuchung stattgefunden haben und es durfte zuvor keine Bestrahlung im Kieferbereich erfolgt sein.

Es wurden mehr Frauen (62%) als Männer (38%) mit MRONJ diagnostiziert. Deutlicher sichtbar wird dies bei Studien mit größeren Patient*innenkollektiven. Eine Übersichtsarbeit welche 102 Fallserien mit über 4000 Probanden umfasste, ergab eine sehr ähnliche Verteilung (62% Frauen, 32 % Männer, 7% ohne Angaben). (McGowan et al., 2018) Bei Vescovi et al. stellen Frauen ca. 73% der 151 Probanden dar und bei Ruggiero et al. waren von 337 Patient*innen 76% weiblich. (Vescovi et al., 2012, Ruggiero and Kohn, 2015) Auch bei einer anderen Untersuchung von 126 Patient*innenfällen waren 92 Frauen betroffen, das sind ebenfalls 73%. (Otto et al., 2012)

Das Durchschnittsalter von 72 Jahren war bei Frauen und Männern zum Zeitpunkt der chirurgischen MRONJ-Sanierung gleich. Verglichen mit anderen Studien ist dies ein etwas höherer Wert. Die Studie von Otto et al. ergab ein durchschnittliches Alter von 66 Jahren, bei Vescovi waren die meisten Patient*innen zwischen 66 und 67 Jahre alt, Ruggiero gab ein Durchschnittsalter von ca. 69 und Lerman von 63 Jahren an. Auch bei dem Review von McGowan wurde 65 als durchschnittliches Alter errechnet. Die angegebenen Durchschnittswerte waren für Frauen wie für Männer gleich. (Vescovi et al., 2012, Otto et al., 2012, Ruggiero and Kohn, 2015, Lerman et al., 2013, McGowan et al., 2018)

Der Großteil (ca. 70%) der MRONJ- Läsionen manifestierte sich bei den Patient*innen unserer Studie im Unterkiefer. Den gleichen Wert ergab die Analyse von Otto et al.. (Otto et al., 2012) und bei Ruggiero waren es von 337 Personen sogar 75%. (Ruggiero and Kohn, 2015) Sowohl in der Maxilla wie auch der Mandibula konzentriert sich das

Vorkommen der MRONJ vor allem auf die Prämolaren und die Molarenregion. Der Frontzahnbereich (3-3) ist unabhängig vom Kiefer mit 20% der Läsionen am wenigsten betroffen. Vergleichbar ist diese Verteilung mit denen von Otto et al., auch er fand die meisten Defekte im Seitzahnbereich. (Otto et al., 2012) Eine Untersuchung von maxillären MRONJ- Fällen beschreibt 65% der Läsionen distal der Canini. (Aljohani et al., 2019)

Die Analyse der Grunderkrankungen ergab, dass 49 unserer 60 Patient*innen, das sind 82%, an einer malignen Erkrankung litten. Prostata- und Brustkrebs waren hierbei am häufigsten. In den meisten Vergleichsstudien bewegt sich der Anteil der onkologischen Patient*innen vom Gesamtkollektiv ebenfalls zwischen 70 und 93%. Das Multiple Myelom nimmt dabei allerdings einen größeren Anteil an den Grunderkrankungen, durchschnittlich 30%, ein. Von unserem Patient*innenkollektiv hatten lediglich 8% diese Erkrankung. (McGowan et al., 2018, Otto et al., 2012, Ruggiero and Kohn, 2015)

43% unserer Studienteilnehmer*innen sind aktuelle oder frühere Raucher*innen. Verglichen mit den Prozentzahlen von Marx (28%) und Aljohani (29%) ist dieser Wert sehr hoch. (Marx et al., 2005, Aljohani et al., 2019)

In unserer Studie zeigte sich eine 86% Erfolgsquote der chirurgisch sanierten Kiefernekrosen. Die erfolgreiche Behandlung definierten wir als „vollständige klinische Heilung“.

Bei 86% der Patientenpopulation, das sind 24 Patient*innen, wurde bei der klinischen Inspektion des früheren Operationssitus, blande Verhältnisse festgestellt. Die Patient*innen waren beschwerdefrei und auch radiologisch gab es keinen Hinweis auf osteolytische Prozesse an entsprechender Stelle. Das Vorkommen von Fisteln, auch solchen ohne Sekretentleerung, wurde als „nicht erfolgreich“ gewertet.

Besonders hervorzuheben ist, dass bei einem Patienten eine neue Nekrose, welche sich nicht im ursprünglichen Läsionsareal befand, diagnostiziert wurde. Dieses Beispiel zeigt sehr deutlich die Wichtigkeit der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen.

Eine genaue Inspektion der gesamten Mundhöhle ist oft ausschlaggebend für die Früherkennung einer erneuten Nekrose. Auch bei bereits behandelten Patienten bleibt das

Risiko einer MRONJ weiters hoch. Das Recall- Intervall soll demnach auf das individuelle Risikoprofil angepasst werden.

Vermuten lässt sich außerdem, dass der Erfolg der chirurgischen Sanierung einer MRONJ von gewissen Schlüsselfaktoren abhängen könnte. Hierzu gehören zum Beispiel die Keimreduktion des Operationssitus durch antimikrobielle Spülungen prä- sowie postoperativ, ein korrektes chirurgisches Vorgehen, der Allgemeinzustand des Patienten und die Vermeidung zusätzlicher Stressoren wie Rauchen und Prothesendruckstellen. (Rugani, 2012) Auch das Krankheitsstadium der MRONJ, in welchem sich der*die Patient*in zum Zeitpunkt des Eingriffs befindet, könnte das Therapie- Outcome beeinflussen. Dieser Punkt konnte aufgrund von lückenhafter Dokumentation in der retrospektiven Datenauswertung allerdings nicht suffizient beurteilt werden.

Auch wenn die Ergebnisse dieser Studie aufgrund der sehr geringen Fallzahl nur mit Vorsicht interpretiert werden können, finden sich in der Literatur vergleichbare ($\pm 10\%$) Erfolgsangaben.

Hayashida untersuchte eine Fallserie von 361 MRONJ-Patient*innen und berichtet bei 77% eine vollständige Heilung nach chirurgischer Intervention verzeichnen zu können. (Hayashida et al., 2017) In einem Artikel von Stockmann beschreibt er eine Studie von 50 Patient*innen, welche chirurgisch saniert wurden. Die Erfolgsrate nach einem Jahr lag bei 89%. (Stockmann et al., 2010) Eine Studie mit gleicher Teilnehmerzahl (28 Personen) ergab sogar einen Erfolg von 89%. (Eguchi et al., 2017)

Beim Vergleich der Behandlungsergebnisse von MRONJ-Läsionen fällt auf, dass die Beurteilungskriterien oft variieren. Häufig wird davon gesprochen, dass kein erneutes Auftreten exponierten Knochens und somit die vollständige mukosale Heilung (Stockmann et al., 2010, Hayashida et al., 2017) oder die gingivale Rehabilitation sowie das Ausbleiben klinischer Symptome (wie z.B. Schmerzen) (Eguchi et al., 2017, Blus et al., 2017) den Erfolg definieren. Weiters wird noch das Stabilbleiben einer nekrotischen Läsion, sprich keine Progredienz (Van den Wyngaert et al., 2009) sowie die Verkleinerung von exponierten Knochenarealen und Symptomkontrolle (Lopes et al., 2015) vom Misserfolg unterschieden.

5 Konklusion

Das klinische Outcome im Rahmen der Kontrolluntersuchungen zeigte eine hohe Erfolgsrate des eingesetzten Behandlungsregimes.

Es wurde deutlich, dass periodische Kontrolluntersuchungen auch bei subjektiver Beschwerdefreiheit der Patient*innen besonders wichtig sind. Notwendig ist dies, um die Stabilität des Therapieergebnisses zu gewährleisten bzw. subjektiv nicht wahrgenommene Frühformen neuer Nekrosen bzw. von Rezidiven zu erfassen und bei Bedarf eine erneute Therapie einleiten zu können. Hierbei sollte das Kontrollintervall auf das jeweilige Risikoprofil des Patienten abgestimmt werden. Besonders erwähnenswert ist, dass nicht nur die chirurgisch sanierte Kieferregion, sondern die gesamte Mundhöhle inspiziert werden soll.

Literaturverzeichnis

- ABDOU, W. M. & SHADDY, A. A. 2009. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. *Arkivoc*, 2009, 143-182.
- ADLER, R. A., EL-HAJJ FULEIHAN, G., BAUER, D. C., CAMACHO, P. M., CLARKE, B. L., CLINES, G. A., COMPSTON, J. E., DRAKE, M. T., EDWARDS, B. J., FAVUS, M. J., GREENSPAN, S. L., MCKINNEY, R., JR., PIGNOLO, R. J. & SELLMEYER, D. E. 2016. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 31, 1910.
- ALDHALAAN, N. A., BAQAIS, A. & AL-OMAR, A. 2020. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A review. *Cureus*, 12.
- ALJOHANI, S., TROELTZSCH, M., HAFNER, S., KAEPPLER, G., MAST, G. & OTTO, S. 2019. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Dis*, 25, 497-507.
- AMGEN 2020a. Prolia.
- AMGEN 2020b. XGEVA. 1-5.
- BARON, R., FERRARI, S. & RUSSELL, R. G. G. 2011. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48, 677-692.
- BARONE, A., GIUSTI, A., PIOLI, G., GIRASOLE, G., RAZZANO, M., PIZZONIA, M., PALUMMERI, E. & BIANCHI, G. 2007. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 55, 752-7.
- BARTL, R., VON TRESCKOW, E. & BARTL, C. 2006. *Bisphosphonat-Manual*, Springer Berlin Heidelberg.
- BENINATI, F., PRUNETI, R. & FICARRA, G. 2013. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 18, e752-e758.
- BLACK, D. M., DELMAS, P. D., EASTELL, R., REID, I. R., BOONEN, S., CAULEY, J. A., COSMAN, F., LAKATOS, P., LEUNG, P. C. & MAN, Z. 2007. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 356, 1809-1822.
- BLOCK, G. A., BONE, H. G., FANG, L., LEE, E. & PADHI, D. 2012. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res*, 27, 1471-9.
- BLUS, C., GIANNELLI, G., SZMUKLER-MONCLER, S. & ORRU, G. 2017. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 21, 41-48.
- BOCK, O., BOERST, H., THOMASIUS, F., DEGNER, C., STEPHAN-OELKERS, M., VALENTINE, S. & FELSENBURG, D. 2007. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 7, 144-148.

- BOYCE, B. F. & XING, L. 2007. The RANKL/RANK/OPG pathway. *Curr Osteoporos Rep*, 5, 98-104.
- BRUHN-OLSZEWSKA, B., KORZON-BURAKOWSKA, A., WEGRZYN, G. & JAKOBKIEWICZ-BANECKA, J. 2017. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development. *Sci Rep*, 7, 501.
- CREMERS, S., DRAKE, M. T., EBETINO, F. H., BILEZIKIAN, J. P. & RUSSELL, R. G. G. 2019. Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85, 1052-1062.
- CUMMINGS, S. R., MARTIN, J. S., MCCLUNG, M. R., SIRIS, E. S., EASTELL, R., REID, I. R., DELMAS, P., ZOOG, H. B., AUSTIN, M., WANG, A., KUTILEK, S., ADAMI, S., ZANCHETTA, J., LIBANATI, C., SIDDHANTI, S. & CHRISTIANSEN, C. 2009. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 64, 805-807.
- DRAKE, M. T., CLARKE, B. L. & KHOSLA, S. 2008. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 83, 1032-45.
- EGUCHI, T., KANAI, I., BASUGI, A., MIYATA, Y., INOUE, M. & HAMADA, Y. 2017. The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 22, e788-e795.
- ENDO, Y., KUMAMOTO, H., NAKAMURA, M., SUGAWARA, S., TAKANO-YAMAMOTO, T., SASAKI, K. & TAKAHASHI, T. 2017. Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40, 739-750.
- FARRELL, K. B., KARPEISKY, A., THAMM, D. H. & ZINNEN, S. 2018. Bisphosphonate conjugation for bone specific drug targeting. *Bone Reports*, 9, 47-60.
- FLEISCH, H., RUSSELL, R. G. G. & STRAUMANN, F. 1966. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature*, 212, 901-903.
- FRÖHLICH, M. 2011. Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrosen. *Zahnmedizin up2date*, 5, 63-84.
- HANLEY, D. A., ADACHI, J. D., BELL, A. & BROWN, V. 2012. Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 66, 1139-1146.
- HAYASHIDA, S., SOUTOME, S., YANAMOTO, S., FUJITA, S., HASEGAWA, T., KOMORI, T., KOJIMA, Y., MIYAMOTO, H., SHIBUYA, Y., UEDA, N., KIRITA, T., NAKAHARA, H., SHINOHARA, M. & UMEDA, M. 2017. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32, 2022-2029.
- HOHNECKER, J. 2004. Dear Doctor. Precautions Added to the Label of Aredia and Zometa.
- KHAN, A. A., MORRISON, A., HANLEY, D. A., FELSEBERG, D., MCCAULEY, L. K., O'RYAN, F., REID, I. R., RUGGIERO, S. L., TAGUCHI, A., TETRADIS, S., WATTS, N. B., BRANDI, M. L., PETERS, E., GUISE, T., EASTELL, R., CHEUNG, A. M., MORIN, S. N., MASRI, B., COOPER, C.,

- MORGAN, S. L., OBERMAYER-PIETSCH, B., LANGDAHL, B. L., AL DABAGH, R., DAVISON, K. S., KENDLER, D. L., SÁNDOR, G. K., JOSSE, R. G., BHANDARI, M., EL RABBANY, M., PIERROZ, D. D., SULIMANI, R., SAUNDERS, D. P., BROWN, J. P., COMPSTON, J. & JAW, O. B. O. T. I. T. F. O. O. O. T. 2015. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30, 3-23.
- KHAN, A. A., MORRISON, A., KENDLER, D. L., RIZZOLI, R., HANLEY, D. A., FELSEBERG, D., MCCAULEY, L. K., O'RYAN, F., REID, I. R., RUGGIERO, S. L., TAGUCHI, A., TETRADIS, S., WATTS, N. B., BRANDI, M. L., PETERS, E., GUISE, T., EASTELL, R., CHEUNG, A. M., MORIN, S. N., MASRI, B., COOPER, C., MORGAN, S. L., OBERMAYER-PIETSCH, B., LANGDAHL, B. L., DABAGH, R. A., DAVISON, K. S., SÁNDOR, G. K., JOSSE, R. G., BHANDARI, M., EL RABBANY, M., PIERROZ, D. D., SULIMANI, R., SAUNDERS, D. P., BROWN, J. P. & COMPSTON, J. 2017. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*, 20, 8-24.
- KHOSLA, S., BURR, D., CAULEY, J., DEMPSTER, D. W., EBELING, P. R., FELSEBERG, D., GAGEL, R. F., GILSANZ, V., GUISE, T. & KOKA, S. 2007. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. Wiley Online Library.
- KONG, D. & CHEN, Z. 2017. Evaluation of the interaction between hydroxyapatite and bisphosphonate by nonlinear capillary electrochromatography. *Journal of Separation Science*, 40, 2030-2036.
- KUŹNIK, A., PAŹDZIERNIOK-HOLEWA, A., JEWULA, P. & KUŹNIK, N. 2020. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *European Journal of Pharmacology*, 866.
- LERMAN, M. A., XIE, W., TREISTER, N. S., RICHARDSON, P. G., WELLER, E. A. & WOO, S.-B. 2013. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral oncology*, 49, 977-983.
- LEWIECKI, E. M. 2010. Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas*, 66, 182-186.
- LIN, J. H. 1996. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18, 75-85.
- LOPES, R. N., RABELO, G. D., ROCHA, A. C., CARVALHO, P. A. G. & ALVES, F. A. 2015. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73, 1288-1295.
- MARX, R. E. 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61, 1115-1117.
- MARX, R. E., SAWATARI, Y., FORTIN, M. & BROUMAND, V. 2005. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63, 1567-1575.
- MCCLUNG, M. R., LEWIECKI, E. M., COHEN, S. B., BOLOGNESE, M. A., WOODSON, G. C., MOFFETT, A. H., PEACOCK, M., MILLER, P. D., LEDERMAN, S. N., CHESNUT, C. H., LAIN, D., KIVITZ, A. J.,

- HOLLOWAY, D. L., ZHANG, C., PETERSON, M. C. & BEKKER, P. J. 2006. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*, 354, 821-831.
- MCGOWAN, K., MCGOWAN, T. & IVANOVSKI, S. 2018. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis*, 24, 527-536.
- MILLER, P. D. 2011. The kidney and bisphosphonates. *Bone*, 49, 77-81.
- MOUNTZIOS, G., DIMOPOULOS, M.-A., BAMIAS, A., PAPADOPOULOS, G., KASTRITIS, E., SYRIGOS, K., PAVLAKIS, G. & TERPOS, E. 2007. Abnormal bone remodeling process is due to an imbalance in the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) axis in patients with solid tumors metastatic to the skeleton. *Acta Oncologica*, 46, 221-229.
- NICOLATOU-GALITIS, O., GALITI, D., MOSCHOGIANNI, M., SACHANAS, S., EDWARDS, B. J., MIGLIORATI, C. A. & PANGALIS, G. 2016. Osteonecrosis of the jaw in a patient with acute myeloid leukemia, who received azacitidine. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 2, 220-223.
- NOVATIS, P. 2014. Aredia ®, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.
- NOVATIS, P. 2018. Zometa®.
- OTTO, S., SCHREYER, C., HAFNER, S., MAST, G., EHRENFELD, M., STÜRZENBAUM, S. & PAUTKE, C. 2012. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 40, 303-309.
- OTTO, S., TRÖLTZSCH, M., JAMBROVIC, V., PANYA, S., PROBST, F., RISTOW, O., EHRENFELD, M. & PAUTKE, C. 2015. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43, 847-854.
- PATEL, V., KELLEHER, M., SPROAT, C., KWOK, J. & MCGURK, M. 2015. New cancer therapies and jaw necrosis. *British Dental Journal*, 219, 203-207.
- REYES, C., HITZ, M., PRIETO-ALHAMBRA, D. & ABRAHAMSEN, B. 2016. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117, 20-28.
- RIZZOLI, R., YASOTHAN, U. & KIRKPATRICK, P. 2010. Denosumab. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 591-592.
- ROELOFS, A. J., STEWART, C. A., SUN, S., BŁAZEWSKA, K. M., KASHEMIROV, B. A., MCKENNA, C. E., RUSSELL, R. G. G., ROGERS, M. J., LUNDY, M. W., EBETINO, F. H. & COXON, F. P. 2012. Influence of bone affinity on the skeletal distribution of fluorescently labeled bisphosphonates in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27, 835-847.
- ROGERS, M. J., GORDON, S., BENFORD, H. L., COXON, F. P., LUCKMAN, S. P., MONKKONEN, J. & FRITH, J. C. 2000. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 88, 2961-78.
- ROGERS, M. J., MÖNKKÖNEN, J. & MUNOZ, M. A. 2020. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone*, 139, 115493.

- RUGANI, P. 2012. Evaluierung verschiedener Behandlungsstrategien von Osteonekrose der Kieferknochen – Erstellung eines Behandlungskonzeptes. *Dissertation*.
- RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., FANTASIA, J., GOODDAY, R., AGHALOO, T., MEHROTRA, B. & O'RYAN, F. 2014. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72, 1938-1956.
- RUGGIERO, S. L. & KOHN, N. 2015. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, 73, S94-s100.
- RUGGIERO, S. L., MEHROTRA, B., ROSENBERG, T. J. & ENGROFF, S. L. 2004. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62, 527-534.
- RUSSELL, R., WATTS, N., EBETINO, F. & ROGERS, M. 2008. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international*, 19, 733-759.
- RUSSELL, R. G. G. 2011. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*, 49, 2-19.
- ŞAHİN, O., ODABAŞI, O., DEMIRALP, K. Ö., KURŞUN-ÇAKMAK, E. Ş. & ALIYEV, T. 2019. Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 128, 78-86.
- SHANE, E., BURR, D., ABRAHAMSEN, B., ADLER, R. A., BROWN, T. D., CHEUNG, A. M., COSMAN, F., CURTIS, J. R., DELL, R., DEMPSTER, D. W., EBELING, P. R., EINHORN, T. A., GENANT, H. K., GEUSENS, P., KLAUSHOFER, K., LANE, J. M., MCKIERNAN, F., MCKINNEY, R., NG, A., NIEVES, J., O'KEEFE, R., PAPAPOULOS, S., HOWE, T. S., VAN DER MEULEN, M. C., WEINSTEIN, R. S. & WHYTE, M. P. 2014. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 29, 1-23.
- SKJODT, M. K., ERNST, M. T., KHALID, S., LIBANATI, C., COOPER, C., DELMESTRI, A., RUBIN, K. H., JAVAID, M. K., MARTINEZ-LAGUNA, D., TOTH, E., PRIETO-ALHAMBRA, D. & ABRAHAMSEN, B. 2021. The treatment gap after major osteoporotic fractures in Denmark 2005-2014: a combined analysis including both prescription-based and hospital-administered anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int*.
- STOCKMANN, P., VAIRAKTARIS, E., WEHRHAN, F., SEISS, M., SCHWARZ, S., SPRIEWALD, B., NEUKAM, F. W. & NKENKE, E. 2010. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A prospective clinical study with 12 months follow-up. *Supportive Care in Cancer*, 18, 449-460.
- STOPECK, A. T., LIPTON, A., BODY, J.-J., STEGER, G. G., TONKIN, K., DE BOER, R. H., LICHINITSER, M., FUJIWARA, Y., YARDLEY, D. A. & VINIEGRA, M. 2010. 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*, 28, 5132-5139.

- SURI, S., MÖNKKÖNEN, J., TASKINEN, M., PESONEN, J., BLANK, M. A., PHIPPS, R. J. & ROGERS, M. J. 2001. Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of Ca co-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity. *Bone*, 29, 336-43.
- SVEJDA, B., MUSCHITZ, C., GRUBER, R., BRANDTNER, C., SVEJDA, C., GASSER, R., SANTLER, G. & DIMAI, H. 2016. Positionspapier zur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 166, 68-74.
- TABRIZI, M. A., TSENG, C. M. L. & ROSKOS, L. K. 2006. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discovery Today*, 11, 81-88.
- TARTAROTI, N. C., MARQUES, M. M., DA GRAÇA NA CLÉRIO-HOMEM, M., MIGLIORATI, C. A. & DEBONI, M. C. Z. 2020. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 29, 101651.
- UYANNE, J., CALHOUN, C. C. & LE, A. D. 2014. Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dental Clinics of North America*, 58, 369-384.
- VAN DEN WYNGAERT, T., CLAEYS, T., HUIZING, M. T., VERMORKEN, J. B. & FOSSION, E. 2009. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol*, 20, 331-6.
- VESCOVI, P., MERIGO, E., MELETI, M., MANFREDI, M., GUIDOTTI, R. & NAMMOUR, S. 2012. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*, 41, 214-21.
- VON MOOS, R., COSTA, L., GONZALEZ-SUAREZ, E., TERPOS, E., NIEPEL, D. & BODY, J. J. J. 2019. Management of bone health in solid tumours: From bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treatment Reviews*, 76, 57-67.
- WATTS, N. B. & DIAB, D. L. 2010. Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 1555-1565.

Anhang

CASE REPORT FORM

Erfolg der Therapie der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose

PART

Hauptprüfer: Petra Rugani, Univ. Ass. Dr. med. dent. et. scient. med.

Sponsor:

Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie, Univ. Klinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit
Graz, Univ. Prof. DDr. Norbert Jakse
Billrothgasse 4, 8010 Graz

CRF Version Nummer: 1, 30.03.2020

Teilnehmer Nr.

Pat-ID:

Visiten	1	2
Monate (Mo)	-1Mo ±1Mo	0
Telefonische Terminvereinbarung	X	
IC		X
Ein-und Ausschlusskriterien		X
Krankengeschichte		X
Begleitmedikation		X
Klinische Kontrolluntersuchung		X
OPG		X
DVT bei entspr. Indikation		X
Fotodokumentation		X

Besuch 1 EIGNUNG ZUR TEILNAHME

Abschließende Checkliste:

	JA	NEIN
1. Chirurgische behandelte Kiefernekrose 01.01.2016 – dato – 6 Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Eignung zur Teilnahme

Eignet sich der Patient an der Studie teilzunehmen? Unterschrift des Prüfers: _____ Date: __/__/____ (DD / MM / YYYY) Name des Prüfers: _____	<input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN, bitte unten Grund anführen
---	--

Gründe für die Nicht-Eignung

1.
2.
3.

Besuch 1 ANAMNESE

Informed Consent:

IC unterzeichnet __/__/____ (DD / MM / YYYY)	Datum des Eingriffs: __/__/____ (DD / MM / YYYY)
Name der aufklärenden Person: _____	

Besuch 1 ANAMNESE

Date of Assessment: __/__/____

(DD / MM / YYYY)

Relevante medizinische Anamnese erhoben?	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
Medikamente erhoben (Indikation und Dosis)	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja

Besuch 1 RAUCHEN / ALKOHOL STATUS

Hat der Teilnehmer jemals geraucht? Nein Ja, unten ausfüllen

<input type="checkbox"/> Aktueller Raucher	Durchschnittlicher täglicher Konsum: Menge: ____ Rauchend seit ____ Monaten/Jahren
<input type="checkbox"/> Früherer Raucher	Geraucht für ____ Monate/Jahre Enddatum: ____/____/____ <small>(DD / MM / YYYY)</small> Während dieser Zeit, durchschnittliche tägliche Menge: _____

Alkoholkonsum:	Nein <input type="checkbox"/>	Gelegentlich <input type="checkbox"/>	Regelmäßig <input type="checkbox"/>
-----------------------	-------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------

Besuch 1 (SCREENING) KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Untersuchungsdatum: __/__/____

(DD / MM / YYYY)

	JA	NEIN	regio
Freiliegende Kieferknochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fisteln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schwellung, Rötung, Sekret	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Subj. Beschwerden / Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sonstige relevante Befunde			

PRINCIPAL INVESTIGATOR'S SIGN OFF

Principal Investigator's Signature Statement:

I have reviewed this CRF and confirm that, to the best of my knowledge, it accurately reflects the study information obtained for this participant. All entries were made either by me or by a person under my supervision who has signed the Delegation and Signature Log.

Principal Investigator's Signature:

Principal Investigator's Name:

**Date of
Signature:**

____/____/_____
(DD / MM / YYYY)

**ONCE SIGNED, NO FURTHER CHANGES CAN BE MADE TO THIS CRF
WITHOUT A SIGNED DATA QUERY FORM.**

