

Diplomarbeit

Prävalenz von Bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose des Kiefers
nach intravenöser Verabreichung von Zoledronat bei
Brustkrebspatientinnen
- eine 10- Jahres Follow-up Untersuchung

eingereicht von

Dr. med. univ. Hannes Widni-Pajank

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz

Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie

unter der Anleitung von

Doz.ⁱⁿ Univ. ZÄ Drⁱⁿ med. dent. et scient. med. Petra Rugani

Univ.-Prof. Dr. med. univ. et med. dent. Norbert Jakse

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 benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wiesenau, am 24.07.2024

Hannes Widni-Pajank eh.

Danksagung

Ich möchte mich insbesondere bei meiner Ehefrau Mimi bedanken. Du warst während des Human-, als auch Zahnmedizinstudiums meine stetige Konstante, immer für mich da und du hast mich in schwierigen Situationen darin bestärkt weiter zu machen und mich motiviert. Du gibst mir in verschiedenen Lebenslagen Sicherheit und den notwendigen Rückhalt und sorgst abseits meines Studiums für viel Abwechslung und Ausgleich.

Ebenso bin ich meinen drei Kindern, Theodor, Ida und Ludwig unglaublich dankbar, die in schwierigen Zeiten und an Tagen, an denen ich gelernt habe, stets rücksichtsvoll waren und mir die notwendige Kraft gegeben haben. Ihr zeigt mir, was wirklich wichtig ist im Leben. Ich freue mich jeden Tag, wenn ich nach Hause komme und schätze es sehr, solch wunderbare Menschen um mich zu haben.

Im Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern, Großeltern und Schwiegereltern bedanken, welche mich in jeder Lebenslage unterstützt und mir mein Studium ermöglicht haben.

Ich bin außerdem sehr dankbar für diesen Jahrgang, mit dem ich mein Zahnmedizinstudium absolvieren durfte. Es hat unglaublich viel Spaß gemacht und ich hoffe wir bleiben alle in Kontakt.

Abschließend möchte ich mich bei Doz.ⁱⁿ Univ. ZÄ Dr.ⁱⁿ med. dent. et scient. med. Petra Rugani, sowie Univ.-Prof. Dr. med. univ. et med. dent. Norbert Jakse bedanken, welche meine Diplomarbeit betreuten. Vielen Dank für die unkomplizierte und höchst kompetente Unterstützung, welche ich in Anspruch nehmen durfte.

Zusammenfassung

Hintergrund

Bisphosphonate, welche die Osteoklastenaktivität hemmen, werden zur Therapie von Osteoporose, Mb. Paget und zur Prävention malignom-assoziierten Komplikationen eingesetzt. Obwohl diese Medikamente skelettale Komplikationen reduzieren und die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen verbessern, ist die Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) eine schwerwiegende Nebenwirkung. Die in der Literatur angegebenen Prävalenzen für das Auftreten einer MRONJ weisen eine große Spannweite auf und langfristige Auswirkungen einer antiresorptiven Therapie sind noch nicht ausreichend geklärt.

Ziel

Diese Studie untersuchte, auf Basis einer 10-Jahres Follow-up Untersuchung, die Prävalenz von MRONJ nach intravenöser und zeitlich begrenzter Therapie mit Zoledronat bei Brustkrebspatientinnen. Die Ergebnisse sollen Aufschluss über Langzeitfolgen und mögliche Anpassungen von Therapieschemata und Untersuchungsintervallen geben.

Methoden

Im Jahr 2010 wurden an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz 48 von ursprünglich 63 prämenopausalen, Hormon-Rezeptor positiven Brustkrebspatientinnen, die adjuvant mit Zoledronat im Intervall von sechs Monaten über drei Jahre behandelt wurden, bezüglich einer MRONJ untersucht. Die Nachuntersuchung jener Patientinnenpopulation erfolgte 2023 und umfasste 42 Studienteilnehmerinnen.

Ergebnisse

Im Zeitintervall von 2010 bis 2023 entwickelten insgesamt neun der ursprünglich 63 Studienteilnehmerinnen eine MRONJ unterschiedlicher Ausprägung. Dies ergibt eine Lebenszeitprävalenz (kumulatives Risiko) von 9,52% (sechs Patientinnen) für die Entwicklung einer MRONJ nach zeitlich begrenzter, intravenöser Verabreichung von Zoledronat bei Brustkrebspatientinnen. Außerdem entwickelten drei weitere

Studienteilnehmerinnen (4,76%) eine MRONJ. Diese erhielten zusätzlich eine antiresorptive Therapie mit Denosumab, was zu einer höheren kumulativen Dosis antiresorptiver Medikamente führte und somit das Risiko für die Entwicklung einer MRONJ erhöhte.

Abstract

Background

Bisphosphonates, which inhibit osteoclast activity, are used to treat osteoporosis, Paget's disease, and to prevent malignancy-associated complications. Although these medications reduce skeletal complications and improve patients' quality of life, medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a severe side effect. The prevalence rates of MRONJ reported in the literature show a wide range, and the long-term effects of antiresorptive therapy are not yet fully understood.

Objective

This study investigated the prevalence of MRONJ following intravenous and time-limited therapy with zoledronate in breast cancer patients based on a 10-year follow-up. The results aim to provide insights into long-term consequences and potential adjustments to treatment protocols and examination intervals.

Methods

In 2010, 48 out of an original 63 premenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients who were treated adjuvantly with zoledronate at six-month intervals over three years were examined for MRONJ at the University Clinic for Dental Medicine and Oral Health in Graz. A follow-up examination of this patient population was conducted in 2023, including 42 study participants.

Results

Between 2010 and 2023, a total of nine out of the original 63 study participants developed MRONJ of varying severity. This results in a lifetime prevalence (cumulative risk) of 9.52% (six patients) for developing MRONJ following time-limited intravenous administration of zoledronate in breast cancer patients. Additionally, three other study participants (4.76%) developed MRONJ. These patients also received antiresorptive therapy with denosumab, leading to a higher cumulative dose of antiresorptive medications and thereby increasing the risk of developing MRONJ.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS	X
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 BISPHOSPHONATE	2
2.1.1 HISTORISCHER RÜCKBLICK	2
2.1.2 PHARMAKOLOGIE	3
2.1.3 KNOCHENSTOFFWECHSEL UND WIRKUNG VON BISPHOSPHONATEN	6
2.1.4 EINSATZGEBIETE	9
2.1.5 NEBENWIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATIONEN	14
2.2 BRUSTKREBS UND DIE ROLLE VON ZOLEDRONAT IN DER THERAPIE	15
2.3 BISPHOSPHONAT-ASSOZIIERTE OSTEONEKROSE DES KIEFERS (BRONJ)-BEGRIFFSERKLÄRUNG	16
2.4 EPIDEMIOLOGIE VON MRONJ	17
2.5 RISIKOPROFILE UND EINFLUSSFAKTOREN FÜR MRONJ	18
2.5.1 MEDIKAMENTEN-ASSOZIIERTE RISIKOFAKTOREN	19
2.5.2 INDIKATIONSSTELLUNG	20
2.5.3 EXPOSITIONSDAUER UND KUMULATIVE DOSIS	21
2.5.4 SYSTEMISCHE RISIKOFAKTOREN	22
2.5.5 LOKALE RISIKOFAKTOREN	22
2.5.6 CO-FAKTOREN	23
2.5.7 GENETIK UND STOFFWECHSELMARKER	23
2.6 RADIOLOGISCHES UND KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD	24
2.7 DIAGNOSE UND KLASSIFIKATION VON MRONJ	25
2.8 MANAGEMENT-STRATEGIE UND BEHANDLUNGSERFOLG	27
3 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	30

4	METHODIK	30
4.1	STUDIENDESIGN UND -POPULATION	30
4.2	DATENERHEBUNG UND -ANALYSE	31
4.3	ETHIK UND DATENSCHUTZ	34
5	ERGEBNISSE	35
5.1	ERHOBENE DATEN	35
5.1.1	ALTER DER PATIENTINNEN	35
5.1.2	ANZAHL DER ZÄHNE UND IMPLANTATE	35
5.1.3	MEDIKAMENTE	36
5.1.4	BRUSTKREBSERKRANKUNG	36
5.1.5	REZIDIV UND METASTASEN	39
5.2	PRÄVALENZ VON MRONJ BEI BRUSTKREBSPATIENTINNEN UNTER ZOLEDRONAT-THERAPIE – 10-JAHRES FOLLOW-UP UNTERSUCHUNG	41
5.2.1	ERGEBNISSE DER TELEFONISCH ERREICHTEN UND UNTERSUCHTEN PATIENTINNEN (38,10%)	42
5.2.2	ERGEBNISSE DER TELEFONISCH ERREICHTEN, NICHT UNTERSUCHTEN PATIENTINNEN (28,57%)	46
5.2.3	ERGEBNISSE DER TELEFONISCH NICHT ERREICHTEN, ODER VERSTORBENEN PATIENTINNEN (33,33%)	48
5.2.4	WEITERE BEFUNDE UND ANZEICHEN FÜR EINE MRONJ	53
5.3	RISIKOFAKTOREN UND EINFLUSSFAKTOREN	56
5.4	KLINISCHE MANIFESTATION UND MANAGEMENT-STRATEGIE BEI PATIENTINNEN MIT BRONJ	57
5.5	DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	57
6	DISKUSSION	58
6.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	58
6.2	VERGLEICH MIT FRÜHEREN STUDIEN	59
6.3	IMPLIKATION FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS	65
6.4	LIMITATIONEN DER STUDIE	68
6.5	AUSBlick FÜR ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG UND PRÄVENTIVE MAßNAHMEN	68
7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	70
8	LITERATURVERZEICHNIS	71

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

AR-ONJ	Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw
ATP	Adenosintrihosphat
BRONJ	Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; Bisphosphonat-assziierte Osteonekrose des Kiefers
CT	Computertomographie
CTX	C-terminales Telopeptid
DVT	Digitale Volumentomographie
KRPCA	kastrationsresistentes Prostatakarzinom
M-CSF	Macrophage colony-stimulating factor; Monozytenkolonien-stimulierender Faktor
Mb.	Morbus
Mg	Milligramm
MRONJ	medication-related osteonecrosis of the jaw; Medikamenten-assoziierte Osteonekrose des Kiefers
ONJ	Osteonecrosis of the jaw; Osteonekrse des Kiefers
OPG	Orthopantomographie
OPG	Osteoprotegerin
RANK	receptor activator of nuclear factor κ B
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand
RNA	ribonucleic acid; Ribonukleinsäure
SPECT/CT	Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography
SRE	Skeletal related event

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Chemische Struktur von Pyrophosphat und Bisphosphonat (Bartl et al. 2022)</i>	3
<i>Abbildung 2: Übersicht über Bisphosphonate (Scriba 2000)</i>	4
<i>Abbildung 3: Einteilung der Studienpatientinnen</i>	41
<i>Abbildung 4: punktuelle Sondierbarkeit regio 27</i>	43
<i>Abbildung 5: Kleinbild regio 25-27 vor chirurgischer Sanierung</i>	44
<i>Abbildung 6: OPG nach chirurgischer Sanierung</i>	44
<i>Abbildung 7: OPG vor chirurgischer Sanierung</i>	46
<i>Abbildung 8: OPG des linken Unterkiefers nach chirurgischer Sanierung</i>	47
<i>Abbildung 9: OPG bei Erstuntersuchung 2010</i>	49
<i>Abbildung 10: OPG mit Beckenkammtransplantat und Osteosyntheseplatte</i>	50
<i>Abbildung 11: OPG nach Entfernung der Osteosyntheseplatte</i>	51
<i>Abbildung 12: OPG nach Extraktion der Zähne 33, 34 und 37</i>	52
<i>Abbildung 13: OPG des linken Unterkiefers nach chirurgischer Sanierung</i>	53

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Klassifizierung von Bisphosphonaten (vgl. Ganapathy et al. 2012)</i>	4
<i>Tabelle 2: Substanzen mit jeweiligen Handelsnamen und Applikationsformen (vgl. Ebetino et al. 2011, Russel et al. 2008)</i>	6
<i>Tabelle 3: Stadieneinteilung nach AAOMS (vgl. Ruggiero et al. 2022)</i>	26
<i>Tabelle 4: Behandlungsstrategie nach AAOMS (vgl. Ruggiero et al. 2022)</i>	28
<i>Tabelle 5: TNM-Klassifikation und Grading</i>	38
<i>Tabelle 6: Hormonrezeptorstatus der Patientinnen</i>	39
<i>Tabelle 7: Kumulatives Risiko für MRONJ</i>	61

1 Einleitung

Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenaktivität und zeigen somit einen antiresorptiven Effekt. Sie werden zur Therapie von Osteoporose und Mb. Paget, und auch zur Prävention von Komplikationen Malignom-assoziiierter Osteolyse und Hypercalcämie eingesetzt, welche durch Knochenmetastasen solider Tumoren oder durch ein multiples Myelom verursacht werden. (Body et al. 2006, Boonyapakorn et al. 2008, Mutschler 2019)

Durch den Einsatz von Bisphosphonaten können skelettale Komplikationen im Rahmen von metabolischen Knochenerkrankungen, welche mit Schmerzen und pathologischen Frakturen einhergehen, reduziert und dadurch die Lebensqualität von Patienten verbessert werden. (Hofbauer et al. 1997, Weitzman et al. 2007)

Neben unerwünschten Wirkungen, wie beispielsweise gastrointestinalen Beschwerden, allergischen Reaktionen, Knochen- und Muskelschmerzen, oder grippeähnlichen Symptomen, stellt die Medikamenten-assoziierte Knochennekrose des Kiefers (MRONJ) eine bedeutende und schwerwiegende Nebenwirkung in der Anwendung dieser medikamentösen Therapie dar. (Dallas 2014, Mutschler 2019)

Marx beschrieb im Jahre 2003 erstmalig anhand von 36 Patienten einen möglichen Zusammenhang zwischen der intravenösen Verabreichung von Bisphosphonaten und dem Auftreten von Kieferosteonekrosen. (Marx 2003)

2010 wurden an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz im Rahmen einer Erstuntersuchung 48 von ursprünglich 63 prämenopausalen, Hormon-Rezeptor positiven Patientinnen mit Brustkrebs in frühem Stadium, welche adjuvant mit Zoledronsäure 4mg in 6-wöchigem Intervall über 3 Jahre therapiert wurden, bezüglich einer MRONJ untersucht. Die Ergebnisse wurden 2013 veröffentlicht. In den Untersuchungen zeigten sich gemäß der Stadieneinteilung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) keine höhergradigen Veränderungen. Bei fünf Patientinnen (10,4%) konnte ein Stadium 0 festgestellt werden, wobei keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen, aber unspezifische Symptome im Sinne von fistulierenden Schleimhautveränderungen und/oder radiologischen Auffälligkeiten detektiert werden konnten. (Rugani et al. 2014)

Die tatsächliche Inzidenz von MRONJ und Langzeitfolgen von Bisphosphonattherapien sind nach wie vor nicht ausreichend geklärt und werden kontrovers diskutiert. Aufgrund der Einlagerung von Bisphosphonaten in den Knochen, spielen diese auch lange Zeit nach Abschluss der eigentlichen antiresorptiven Therapie noch immer eine Rolle in der möglichen Entwicklung einer MRONJ.

Ziel dieser Untersuchung ist es, auf Basis einer 10-Jahres Follow-up Untersuchung, neue Erkenntnisse bezüglich dieser Thematik zu gewinnen und eine Aussage in Bezug auf Langzeitfolgen nach adjuvanter, zeitlich begrenzter Zoledronsäure-Therapie treffen zu können, um nachfolgend Therapieschemata als auch Untersuchungsintervalle dementsprechend anzupassen.

2 Literaturübersicht

2.1 Bisphosphonate

2.1.1 *Historischer Rückblick*

Der Grundstein der antiresorptiven Therapie wurde bereits im späten 19. Jahrhundert gelegt, als Bisphosphonate erstmals von Von Baeyer und Hoffmann synthetisiert wurden. Procter & Gamble, ein Unternehmen aus den Vereinigten Staaten, erforschte den Wirkungsmechanismus von Bisphosphonaten sowie deren potenzielle medizinische Einsatzgebiete. (Francis et Valent 2007, Russell 2011)

Im Jahr 1968 fand Etidronat als erstes Bisphosphonat medizinische Anwendung in der Behandlung eines jungen Patienten mit Myositis ossificans progressiva. Die in den darauffolgenden Jahren durchgeführte klinische Forschung führte zu einem weitreichenden medizinischen Anwendungsspektrum für Bisphosphonate. Im Jahr 1971 erfolgte erstmals die Therapie von Morbus Paget, gefolgt von verschiedenen Formen maligner Erkrankungen in den frühen 1980er Jahren. (Francis et Valent 2007, Pazianas et al. 2019)

In den späten 1990er Jahren, als Knochendichtemessungen mithilfe der Entwicklung der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) möglich und stickstoffhaltige Bisphosphonate, wie Alendronat und Risedronat synthetisiert wurden, fanden

antiresorptive Medikamente breitflächigen Einzug in die klinische Praxis zur Behandlung der Osteoporose. In den darauffolgenden Jahren erweiterte sich das Anwendungsspektrum der Bisphosphonate stetig und weitere Medikamente wie beispielsweise Ibandronat, oder Zoledronat wurden hergestellt. (Panazias et al. 2019)

2.1.2 Pharmakologie

Bisphosphonate sind strukturelle Analoga von natürlich vorkommenden Pyrophosphaten (P-O-P), wobei das zentrale Sauerstoffatom durch ein Kohlenstoffatom (P-C-P) ersetzt wird.

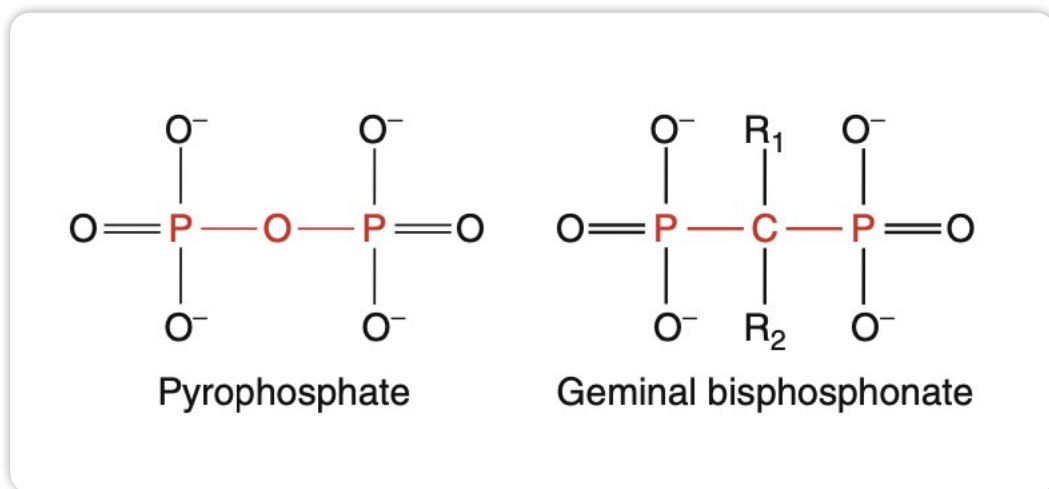








Abbildung 1: Chemische Struktur von Pyrophosphat und Bisphosphonat (Bartl et al. 2022)

In den frühen 1960er Jahren stellte man fest, dass Pyrophosphat eine hemmende Wirkung auf die Auflösung von Hydroxylapatit aufweist. Pyrophosphat unterliegt einem relativ schnellen enzymatischen Abbau. Durch die P-C-P Gruppe wird das Bisphosphonat-Molekül hitzestabil und resistent gegenüber enzymatischer Hydrolyse, was therapeutische Anwendung ermöglicht. (Aktories et al. 2022, Fleisch et al. 1966)

Nachfolgende Abbildung zeigt eine Übersicht über Bisphosphonate in der Medizin.

INN	R ₁	R ₂	relative Potenz	Handelsname
Etidronsäure	OH	CH ₃	1	Diphos [®] , Didronel [®] , Etidronat [®] 200
Clodronsäure	Cl	Cl	10	Bonefos [®] , Ostac [®]
Cimadronsäure	H	NH- 	-	-
Tiludronsäure	H	S- 	10	Skelid [®]
Pamidronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100	Aredia [®]
Alendronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100-1000	Fosamax [®]
Neridronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100	-
Olpadronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	100-1000	-
Ibandronsäure	OH	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	1000-10000	Bondranat [®]
EB-1053	OH	CH ₂ -CH ₂ -N 	100-1000	-
Risedronsäure	OH	CH ₂ - 	1000-10000	Actonel ^{®a)}
Minodronsäure	OH	CH ₂ - 	> 10000	-
Zoledronsäure	OH	CH ₂ -N 	> 10000	-

a) bisher nur in den USA zugelassen

Abbildung 2: Übersicht über Bisphosphonate (Scriba 2000)

Nachfolgende Tabelle zeigt die Klassifizierung von Bisphosphonaten nach ihrer chemischen Struktur.

Tabelle 1: Klassifizierung von Bisphosphonaten (vgl. Ganapathy et al. 2012)

Stickstoffhaltige Bisphosphonate	Pamidronat
	Alendronat
	Risedronat
	Zoledronat
	Ibandronat
Nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate	Etidronat
	Clodronat
	Tiludronat

2.1.2.1 Pharmakokinetik

Bisphosphonate werden oral oder intravenös verabreicht und werden nur in geringem Maße im Dünndarm resorbiert. Die intestinale Absorption variiert bei modernen Bisphosphonaten zwischen 0,5 bis 3%. Gleichzeitige Nahrungs-, oder Flüssigkeitsaufnahme, abgesehen von Wasser, führt zusätzlich zu einer deutlichen Reduktion der Bioverfügbarkeit. Die geringe Absorption ist bedingt durch ihre Polarität und die geringe Affinität zu Lipiden, was den Transport in Zellen erschwert. (Bartl et al. 2007, Linn 1996, Mutschler 2019)

Bisphosphonate werden Albumin-gebunden im Blut transportiert, wobei auch hierbei eine starke Variabilität festzustellen ist. Die Halbwertszeit von Zoledronat im Blutplasma beträgt ein bis zwei Stunden, jene von Ibandronat 10 bis 16 Stunden. (Bartl et al 2007)

Ungefähr 30 bis 60% der absorbierten Dosis reichern sich im Knochen an, der Rest wird renal eliminiert. Bisphosphonate zeigen eine hohe Affinität zu Knochengewebe mit einer hohen Umsatzrate (Turnover). Die Verweildauer der Medikamente im Skelett kann Monate bis Jahre beanspruchen. Für Alendronat beispielsweise beträgt die Knochenhalbwertszeit ungefähr 10 Jahre. Die langsame Freisetzung aus dem Knochen erfolgt nämlich erst nach Umbauprozessen der betroffenen Segmente und ist somit von der Umsatzrate des Knochens abhängig. (Linn 1996, Mutschler 2019)

Bisphosphonate gehen eine Bindung mit Hydroxylapatit ein, wobei auch hierbei unterschiedliche Bindungsaffinitäten zwischen verschiedenen Bisphosphonaten festzustellen sind. Sie werden anschließend selektiv von resorbierenden Osteoklasten aufgenommen, welche nachfolgend in ihrer Funktion gehemmt werden. Früheste pharmakologische Effekte einer Bisphosphonattherapie sind ungefähr 24 Stunden nach Verabreichung festzustellen. (Bartl et al. 2007)

2.1.2.2 Dosierung

Die Dosierung von Bisphosphonaten und die Auswahl der zu verabreichenden Substanz ist abhängig von der Indikation der antiresorptiven Therapie. (Masche 2006, Scriba 2000)

So werden bei primärer Osteoporose Substanzen wie Alendronat (Fosamax®, Merck & Co, USA) oder Ibandronat (Bonviva®, Roche, USA/Europa) oral, und Zoledronat (Zometa®, Novartis, USA/Europa) intravenös verabreicht. Hierbei kommen meist Dosierungen von 10mg pro Tag für Alendronat (Fosamax®, Merck & Co, USA), 150mg pro Monat für Ibandronat (Bonviva) und 5mg alle 12 Monate für Zoledronat (Zometa®, Novartis, USA/Europa) zur Anwendung. (Masche 2006, Scriba 2000)

Bei der Therapie-induzierten Osteoporose werden vor allem Substanzen wie Zoledronat (Zometa®, Novartis, USA/Europa) intravenös verabreicht. Dosierungen von 4mg pro Anwendung kommen hier zum Einsatz, das Verabreichungsintervall wird auf 6 Monate verkürzt. Ebenfalls können Substanzen, wie Risedronat (Actonel®, Procter & Gamble Pharmaceuticals, USA/Europa) mit einer Dosierung von 5mg pro Tag angewendet werden. (Masche 2006, Scriba 2000)

Der Unterschied der antiresorptiven Therapie im Rahmen von Malignomen liegt vor allem im verkürzten Applikationsabstand und der bevorzugten intravenösen Gabe. 4mg Zoledronat (Zometa®, Novartis, USA/Europa) wird als Infusion über 15 Minuten verabreicht. Der Abstand zwischen den einzelnen Verabreichungen beläuft sich auf 4 Wochen. Im Weiteren können aber auch 60 bis 90mg Pamidronat (Aredia®, Novartis, USA/Europa) als Infusion, 2 bis 6mg Ibandronat intravenös oder 50mg oral pro Tag bei tumorbedingter Hyperkalzämie, Knochenmetastasen oder dem Multiplen Myelom zum Einsatz kommen. (Masche 2006, Scriba 2000)

Tabelle 2: Substanzen mit jeweiligen Handelsnamen und Applikationsformen (vgl. Ebetino et al. 2011, Russel et al. 2008)

Substanz	Handelsname	Applikationsform
Etidronat	Etidron®, Didronel®	per oral
Clodronat	Ostac®	per oral, intravenös
Pamidronat	Aredia®	intravenös
Alendronat	Fosamax®, Fosavance®	per oral
Risedronat	Actonel®	per oral
Ibandronat	Bondronat®, Bonviva®	per oral , intravenös
Zoledronat	Zometa, Aclasta®	intravenös

2.1.3 Knochenstoffwechsel und Wirkung von Bisphosphonaten

Lastaufnahme und Flexibilität stellen die beiden wichtigsten mechanischen Aufgaben des menschlichen Knochens dar. Um diesen gerecht zu werden, ist eine adäquate

makroskopische, als auch mikroskopische Architektur erforderlich. Anorganische Verbindungen, wie Hydroxylapatit und Fluorapatit, verleihen dem Knochen Festigkeit. Die Flexibilität des Knochens ist vor allem dem organischen Bestandteil zuzuschreiben, welcher vorwiegend aus Kollagenfasern besteht.

Die Anpassung hinsichtlich derartiger Anforderungen erfolgt zeitlebens durch kontinuierliche Umbauprozesse (Remodelling). Osteoblasten, welche die Knochenmatrix synthetisieren und Osteoklasten, welche diese resorbieren, sind dafür verantwortlich. (Bartl et al. 2007, Scriba 2000)

Hämatopoetische Stammzellen differenzieren zu Präosteoklasten und anschließend zu multinukleären Osteoklasten. Diese lagern sich direkt an die Knochenmatrix an und bilden ein saures extrazelluläres Milieu. Durch Abbau von Knochensubstanz kommt es zur Ausbildung von Resorptionslakunen, sogenannten Howship-Lakunen. Wasserstoff- und Chloridionen werden seitens der Osteoklasten in die Lakunen sezerniert, was zu einer Resorption der Knochenmatrix führt. Dieser Prozess wird erst durch Apoptose der knochenabbauenden Zellen beendet. (Bartl et al. 2007, Mutschler 2019)

Osteoblasten, welche ebenfalls aus hämatopoetischen Stammzellen hervorgehen, bilden neue Knochenmatrix. Sie werden in diese eingebettet und differenzieren nachfolgend zu Osteozyten, welche essenziell für die Aufrechterhaltung der Knochenmatrix sind. (Bartl et al. 2007, Mutschler 2019)

Die Resorption eines knöchernen Segments dauert ungefähr zwei bis vier Wochen, während der Knochenaufbau drei bis vier Monate in Anspruch nimmt. (Scriba 2000)

„Ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und Knochenaufbau wird über das RANK/RANKL/OPG-System aufrechterhalten.“ (Mutschler 2019)

RANK-Ligand ist ein Protein und wird von Osteoblasten, T- und B-Lymphozyten gebildet. Es interagiert mit dem Transmembranrezeptor RANK (receptor activator of nuclear factor κ B), welcher sich auf der Oberfläche von Osteoklasten-Vorläuferzellen befindet, und induziert eine Differenzierung und Aktivierung der Zellen. (Mutschler 2019)

Die Aktivierung von RANK und die Vermehrung der Vorläuferzellen von Osteoklasten erfolgt unter dem Einfluss von M-CSF (Monozyten/Makrophagen-Kolonie-

stimulierender Faktor). Osteoblasten sind für die Expression dieses Faktors verantwortlich. Osteoprotegerin (OPG) wird ebenfalls osteoblastär exprimiert. Es bindet an RANKL, unterbindet dessen Interaktion mit RANK und wirkt somit als Hemmstoff für die Osteoklastenaktivität. (Mutschler 2019)

Dysbalancen zwischen OPG und RANKL können zu einem gestörten Verhältnis zwischen Knochenresorption und Knochenaufbau führen. So kommt es beispielsweise bei der Osteoporose, je nach zugrundeliegender Ursache der Erkrankung, zu einem Mangel an OPG, oder einer erhöhten Ausschüttung von RANKL. Dies führt wiederum zu einer erhöhten Abbaurrate von Knochensubstanz. Auch bei Tumorerkrankungen kommt es durch erhöhte RANKL-Freisetzung zu osteolytischen Prozessen. (Mutschler 2019)

Im Weiteren fördern Zytokine, wie Interleukin-1, Interleukin-6, oder Tumornekrosefaktor Alpha, unabhängig von RANKL, die Differenzierung von Osteoklasten. Hyperaktive Osteoklasten zeigen ausgeprägte resorptive und destruktive Aktivität und führen zu einem schnellen Knochenabbau. Osteoblasten benötigen für die Reparatur dieser osteolytischen Prozesse viel mehr Zeit, was zu einer negativen Knochenbilanz führt. (Bartl et al. 2007, Mutschler 2019)

Bisphosphonate weisen eine hohe Affinität zu Hydroxylapatit der Knochen auf und reichern sich insbesondere an Stellen, an denen Knochen resorbiert wird an. Dort werden sie von Osteoklasten aufgenommen, welche nachfolgend inhibiert werden und somit Knochenabbau vermindert stattfindet. Der antiresorptive Effekt setzt bereits ein bis zwei Tage nach Verabreichung ein, wobei die Wirkung abhängig von der verabreichten Dosis ist. Die Wirksamkeit von Bisphosphonaten hängt maßgeblich vom pH-Wert in der Umgebung ab. Im sauren Milieu werden stickstoffhaltige Bisphosphonate aktiviert, wobei sie ihren therapeutischen Effekt entfalten, als auch zu Nebenwirkungen führen können. (Bartl et al. 2007)

Auf biochemischer Ebene werden Bisphosphonate mithilfe von Aminoacyltransfer-RNA-Synthetasen der Klasse II in ATP eingebaut. Diese zytotoxischen Derivate hemmen mehrere ATP-abhängige Zellvorgänge und führen somit zur Apoptose von Osteoklasten. Stickstoffhaltige Bisphosphonate stören die Mevalonsäuresynthese durch Hemmung der Farnesylpyrophosphat-Synthase. Durch diesen Vorgang wird die Prenylierung an Osteoklasten unterdrückt, was zu Zytoskelettstörungen, zu Störungen

in der Osteoklastenaktivität, der Knochenresorption und schließlich zur Ablösung der Osteoklasten von der Knochenoberfläche und zum programmierten Zelltod führt. (Mutschler 2019, Russel et al. 1999)

2.1.4 Einsatzgebiete

Bisphosphonate gelten als äußerst wirksam in der Erhaltung der Knochendichte bei insgesamt guter Verträglichkeit und werden somit als bevorzugte antiresorptive Medikamente in der Behandlung maligner und nicht-maligner Erkrankungen, welche mit einer Zunahme oder Störung des Knochenabbaus einhergehen, herangezogen. Häufige Anwendungsgebiete sind die postmenopausale Osteoporose, Brustkrebs, Prostatakrebs, oder das Multiple Myelom. Neben ihrem antiresorptiven Effekt, zeigen sie auch positive Eigenschaften hinsichtlich der Steigerung der Lebensqualität und der Reduktion von Morbidität und Mortalität bei Krebskrankungen. (Berenson et al. 2002, Hillner et al. 2000)

2.1.4.1 Anwendung bei nicht malignen Erkrankungen

Osteoporose stellt ein bedeutendes Krankheitsbild insbesondere bei älteren Frauen, aber auch Männern dar. Es kommt aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen Knochenauf- und Knochenabbau zu einer verminderten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko. Bisphosphonate zeigen neben einer effektiven Reduzierung sogenannter „skeletal-related events“ (SRE) auch eine signifikante Verringerung der Morbidität und eine Zunahme der Überlebensrate bei Osteoporosepatientinnen und -patienten, welche nicht alleine durch die Frakturprävention erklärbar ist. (Brandao et al. 2012, Santos et al. 2012)

Die intravenöse Zoledronsäuretherapie gilt hierbei, mit einer Reduktion des Frakturrisikos um 70%, als die wirksamste Behandlungsvariante. Da jedoch bei Osteoporosepatienten häufig eine Langzeittherapie erforderlich ist, werden meist oral verabreichte Bisphosphonate, wie Alendronat oder Risedronat bevorzugt, welche mit deutlich geringerem Auftreten von Nebenwirkungen einhergehen. (Yates 2013)

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist das Vorliegen einer Hypercalzämie, oder die Behandlung zu niedriger Knochendichte im Rahmen von chronischen Nierenerkrankungen oder nach Nierentransplantationen. Es wurde gezeigt, dass

antiresorptive Substanzen in allen Stadien chronischer Nierenerkrankungen verwendet werden können. Aufgrund der renalen Ausscheidung und potentieller Nierentoxizität ist hierbei, insbesondere hinsichtlich Infusionsgeschwindigkeit und Dosierung, Vorsicht geboten. Die renale Belastung ist bei oraler Verabreichung deutlich reduziert. Somit erwiesen sich bei schwerwiegenden Nierenerkrankungen orale Therapieregime als vorteilhafte und wirksame Variante. (Copley et al. 2011, Huang et al. 2012, Torregrosa et al. 2010)

Im Weiteren werden Bisphosphonate auch bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose und bei Mb. Paget angewendet, außerdem zeigen sie ebenfalls bei der Osteogenesis imperfecta positive Wirksamkeit. (Abdelmoula et al. 2011, Guo et al. 2012, Hampson et al. 2012)

Bisphosphonate zeigen bei bestimmten Erkrankungen, neben antiresorptiver, auch spezifisch analgetische und antiinflammatorische Wirkung. Daher werden sie bei rheumatoiden Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, der Spondylarthritis oder dem SAPHO-Syndrom eingesetzt. Außerdem sind Therapieansätze bei nicht-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, wie der aseptische Osteonekrose, der neuropathische Osteoarthropathie, der Algoneurodystrophie und der fibroöse Dysplasie bekannt. (Abdelmoula et al. 2011, Le Goff et al. 2010)

Aus Studien geht hervor, dass Bisphosphonate zukünftig auch prophylaktisch, um Gefäßverkalkungen zu verhindern, und bei der seltenen Erkrankung Calci-Phylaxis zum Einsatz kommen könnten. (Torregrosa et al. 2012)

2.1.4.2 Anwendung bei malignen Erkrankungen

Grundsätzlich können Bisphosphonate bei jeder malignen Erkrankung, welche mit ossären Metastasen beziehungsweise mit einem Verlust an Knochendichte einhergehen, eingesetzt werden. Besonders gut dokumentiert ist der Einsatz von antiresorptiven Medikamenten bei Patientinnen und Patienten, welche an Multiplem Myelom, Brustkrebs oder Prostatakrebs erkrankt sind. Bisphosphonate zeigen neben einer Senkung des Frakturrisikos auch eine Reduktion der Schmerzsymptomatik, hemmen das Tumorwachstum und steigern die Gesamtüberlebensdauer bei verschiedenen Krebserkrankungen. (Rennert et al. 2010 und 2011)

2.1.4.2.1 *Multiples Myelom*

Zytokine, welche von metastasierten Krebszellen gebildet werden, beeinflussen sowohl die Osteoblasten-, als auch die Osteoklastenaktivität und führen zu osteolytischen Prozessen. Studien zeigten, dass Bisphosphonate das Risiko für „skeletal related events“ (SRE) bei Patienten mit Multiplem Myelom und Knochenmetastasen um 30 bis 50% senken. (Coleman et al. 2014, Ruggiero 2011)

Das Multiple Myelom ist häufig vergesellschaftet mit einer frühzeitigen und stark ausgeprägten Knochenbeteiligung. Aus diesem Grund werden hierbei intravenöse Bisphosphonattherapien angestrebt. Eine Langzeittherapie bei Multiplen Myelom führt hierbei jedoch häufiger zu Nebenwirkungen, so liegt die Inzidenz von MRONJ laut einer Studie von Then 2012 bei bis zu 23%. (Then et al. 2012)

Hinzu kommen Hochdosis-Chemotherapieschemata, welche immunsuppressive Wirkung zeigen und somit Nebenwirkungen von Bisphosphonaten verstärken können. Aus diesem Grund empfiehlt das Mayo Clinic Consensus Statement bei Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf das Therapieintervall nach zwei Jahren auf drei Monate anzupassen. Nach kompletter Remission der Erkrankung, oder nach Erreichen einer Plateauphase, sollte die Bisphosphonatbehandlung auf ein oder maximal zwei Jahre reduziert werden. (Then et al. 2012, Mhaskar et al. 2012, Morgan et al. 2010 und 2011)

Die intravenöse Zoledronat-Therapie gilt als Goldstandard in der Bisphosphonat-Behandlung beim Multiplen Myelom. Obwohl dieses Medikament ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, wie eine MRONJ, aufweist, ist dessen therapeutischer Nutzen bei bestimmten Patientensubgruppen anderen Bisphosphonaten überlegen, was unter Abwägung der Kosten-Nutzen-Relation, eine therapeutische Anwendung rechtfertigt. (Then et al. 2012, Mhaskar et al. 2012, Morgan et al. 2010 und 2011)

2.1.4.2.2 *Brustkrebs*

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen der westlichen Welt. Durch Chemotherapie und endokrine Therapieschemata kann es schon in frühen Brustkrebsstadien zu erheblichem Verlust der Knochendichte kommen. 70% der Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium entwickeln Skelettmetastasen.

Zoledronat gilt auch hierbei als Standardtherapie der adjuvanten Bisphosphonatbehandlung. Es zeigt positiven Effekt bei Knochenmetastasen, verringert das Frakturrisiko im Durchschnitt um über 30% und reduziert den therapieinduzierten Knochenverlust. (Aft 2012, Huang et al. 2012)

Insbesondere Aminobisphosphonate zeigen, neben ihrem positiven Effekt auf knöcherne Strukturen, auch antikarzinogene Wirkung. Studien bestätigen, dass Zoledronsäure das Wachstum, die Invasion und die Migration von Brustkrebszellen hemmt. Ibandronat vermindert deren Proliferation. Außerdem kann es durch die Therapie mit Bisphosphonaten zu einer Stimulation angeborener antitumoraler Immunmechanismen kommen. (Dedes et al. 2012, Morgan et al. 2010 und 2012)

Im Weiteren zeigt die Bisphosphonattherapie bei Brustkrebs auch antitumorale Wirkung, wobei Zoledronat auch hierbei die besten Ergebnisse erreicht. Das Medikament ist diesbezüglich standardmäßig angewandten Chemotherapieregimen teilweise sogar überlegen und kann die Anzahl zirkulierender Tumorzellen reduzieren. (Aft 2012, Fehm et al. 2012)

Eine Meta-Analyse mit über 9500 Patientinnen zeigt, dass durch Therapie mit Zoledronat das Gesamtüberleben von Brustkrebspatientinnen um 15% erhöht werden kann. Vor allem Frauen, welche bereits mehrere Jahre postmenopausal sind und niedrige Östrogenspiegel aufweisen, profitieren diesbezüglich von der Therapie. (Coleman et al. 2012, Huang et al. 2012)

Hinsichtlich der Verringerung des Rezidivrisikos profitieren insbesondere Patientinnen mit frühen Brustkrebsstadien von einer Zoledronattherapie. Bei fortgeschrittenen Krebsstadien zeigt die Literatur kontroverse Ergebnisse, wobei eine Bisphosphonatbehandlung das Rezidivrisiko sogar erhöhen kann. (Aft 2012)

2.1.4.2.3 Prostatakrebs

Das Prostatakarzinom stellt die häufigste maligne Krebserkrankung bei Männern dar und auch diese Erkrankung ist häufig mit skelettalen Komplikationen vergesellschaftet. Wie Patienten und Patientinnen mit Brustkrebs oder einem Multiplen Myelom, profitieren auch Patienten mit urogenitalen Malignomen von einer Reduktion

skelettaler Ereignisse (SRE) und einer erhöhten Gesamtüberlebensrate durch adäquate Therapieschemata mit Bisphosphonaten. (Berenson et al. 2011)

Anhand von Studien konnte gezeigt werden, dass Bisphosphonate die Proliferation, Invasion und Angiogenese von Tumoren hemmen und die Immunantwort auf maligne Zellen positiv beeinflussen können. Auch hinsichtlich der Therapie bei Prostatakrebs zeigte insbesondere Zoledronat, einen ausgeprägten antikarzinogenen Effekt. Die durch antiresorptive Therapien verursachte hemmende Wirkung auf die Neubildung von Blutgefäßen zeigt vielversprechende Ergebnisse beim Nierenzellkarzinom, da diese Krebsart durch eine ausgeprägte Bildung neuer Blutgefäße gekennzeichnet ist. (Aapro et al. 2012)

Generell gibt es nur wenige offizielle Richtlinien bezüglich einer Therapie mit Bisphosphonaten bei Blasen- oder Nierenkrebs. Häufig angewendet werden sie allerdings bei Prostatakrebs mit Knochenmetastasen, wobei die aktuelle Leitlinie die Anwendung nur beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (KRPCA) empfiehlt. Zusammenfassend zeigt auch hier Zoledronat die besten Ergebnisse und Studien belegen, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn von Vorteil sein kann. Bezüglich der Dauer der Therapie gibt es wie bei Brustkrebs, auch bei urogenitalen Malignomen keine offiziellen Richtlinien beziehungsweise zeitlichen Beschränkungen. (Aapro et al. 2012, Hatoum et al 2011)

2.1.4.3 Alternative Denosumab

Als Alternative zu Bisphosphonaten wird Denosumab, ein monoklonaler Antikörper gegen das RANK-Ligand-Protein, eingesetzt. Die Dosierungen variieren zwischen 60 mg alle 6 Monate zur Aufrechterhaltung der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen und 120 mg alle 4 Wochen im Rahmen von Skelettmetastasen. (Boyle et al. 2003, Yee et al. 2012)

Die Anwendungsbereiche sind größtenteils übereinstimmend mit jenen von Bisphosphonaten und die Wirksamkeit bezüglich skelettbezogener Ereignisse (SRE) ist vergleichbar mit Zoledronat. (Henry et al. 2011)

Auch das Nebenwirkungsspektrum ist vergleichbar mit jenem von Bisphosphonaten. Bezüglich antitumorale Wirkung zeigt die Datenlage jedoch bessere Ergebnisse für Bisphosphonate im Vergleich zu Denosumab. (Anastasilakis et al. 2012, Qi et al. 2013)

2.1.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Bisphosphonate gelten als Medikamente, die im Allgemeinen gut verträglich sind und nur wenige Nebenwirkungen aufweisen. Dennoch kann es sowohl bei intravenöser, als auch oraler Verabreichung zu Nebenwirkungen kommen. (Body et al. 2004, Jeffcoat 2006, Mehrotra 2007)

Insbesondere bei peroraler Gabe kann es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie Schleimhautreizungen, Ulzerationen oder Blutungen kommen. (Aktories et al. 2022, Mutschler 2019)

Außerdem zeigen ungefähr 5 bis 10% der Patienten und Patientinnen, welche mit intravenös verabreichten stickstoffhaltigen Bisphosphonaten behandelt werden, innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden eine unspezifische Symptomatik, welche mit grippeähnlichen Symptomen einhergeht. (Adami et al. 1987, Aktories et al. 2022, Olson 2007)

Im Weiteren werden in der Literatur kardiale Nebenwirkungen, wie Vorhofflimmern, oder Herzrhythmusstörungen beschrieben. (Black et al. 2007)

Pazianas et al. führten eine Kohortenstudie durch und beobachteten das Auftreten von Augenentzündungen bei Patienten, welche mit Bisphosphonaten therapiert wurden. (Pazianas et al. 2013)

Auch muskuloskelettale Schmerzen, Hautreaktionen, Hypokalcämien und Hypophosphatämien können als unerwünschte Wirkungen auftreten. Relativ selten kann es zu atypischen Femurfrakturen kommen, noch seltener führt eine Bisphosphonattherapie zu zentralnervösen Beeinträchtigungen, wie Verwirrheitszustände oder Sehstörungen. (Mutschler 2019, Wysowski et Chang 2005)

Eine weitere schwerwiegende Langzeitkomplikation stellt die Kieferosteonekrose dar, welche in Abhängigkeit von der Verabreichungsmodalität in unterschiedlicher Häufigkeit und häufig nach Zahnextraktionen, Druckstellen oder anderwärtigen Traumata auftritt. (Marx 2003, Mutschler 2019)

Aufgrund der renalen Elimination, sollten Bisphosphonate nicht bei stark eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Weitere Kontraindikationen stellen eine Schwangerschaft, Stillzeit oder eine Hypocalcämie dar. Gastrointestinale Entzündungsreaktionen, Entleerungsstörungen der Speiseröhre, wie Strikturen oder Achalasien, sprechen ebenfalls gegen die orale Verabreichung von Bisphosphonaten. (Aktories et al. 2022, Mutschler 2019)

2.2 Brustkrebs und die Rolle von Zoledronat in der Therapie

Brustkrebs stellt weltweit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen dar. 23% aller malignen Erkrankungen beim weiblichen Geschlecht, sowie 14% der krebsbedingten Todesfälle entfallen auf diese Tumorvariante. (Irvin et al. 2011)

2019 wurde bei rund 5700 Frauen in Österreich erstmalig Brustkrebs diagnostiziert. Rund 30% der Neuerkrankungsfälle bei Frauen und 18% aller Krebssterbefälle sind auf Brustkrebs zurückzuführen. Die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebserkrankungen in Österreich stieg in den vergangenen 10 Jahren von rund 39.000 auf ungefähr 42.000 an. Der Anstieg der Prävalenz (Anzahl der mit Krebs lebenden Personen an einem bestimmten Stichtag) um 29% im Zeitraum von 2009 bis 2019, ist zum einen dem demografischen Wandel geschuldet. Zum anderen tragen auch verbesserte Screening- und Diagnosemethoden dazu bei, maligne Erkrankungen frühzeitig zu detektieren, was wiederum die Zahl diagnostizierter Krebserkrankungen erhöht. In Kombination immer ausgereifterer Behandlungsmethoden führt dies im Falle einer malignen Erkrankung aber auch zu einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit. (Deutsche Krebsgesellschaft 2021, Statistik Austria 2022)

Ungefähr 65% bis 75% der Patientinnen mit fortgeschrittener Brustkrebserkrankung entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Knochenmetastasen, welche unter anderem zu Schmerzen, pathologischen Frakturen, eingeschränkter Beweglichkeit, Hyperkalzämie und zum Wirbelkompressionssyndrom führen können, was wiederum die Lebensqualität stark einschränkt und die Morbidität der Patientinnen erhöht. (Coleman 2007 und 2014, Irvin et al. 2011, Li et al. 2003)

Neben Chemo-, Hormon- und Radiotherapie, stellen Bisphosphonate wie Zoledronat, welche zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt werden, eine weitere wichtige medikamentöse Therapieform bei Krebspatientinnen dar.

Metastatische Tumorzellen im Knochengewebe können zur Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren führen, welche Osteoblasten dazu veranlassen, das Protein RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) freizusetzen. RANKL kann Osteoklasten aktivieren und somit die Knochenresorption regulieren. Durch verstärkten Abbau von Knochensubstanz werden wachstumsfördernde Faktoren freigesetzt, welche wiederum ein begünstigendes Milieu für umliegende Krebszellen schaffen. (Avilés et al. 2007, Geisslinger et al. 2019, Santini et al. 2007)

Bisphosphonate führen zu einer Hemmung der Osteoklasten, wodurch die Knochenresorption blockiert wird. Neben dem antiresorptiven Effekt, unterdrücken sie auch die Anhaftung maligner Zellen an die Knochenmatrix. (Geisslinger et al. 2019)

Eine umfassende systematische Übersichtsarbeit von Huang et al. zeigt, dass Studienergebnisse hinsichtlich der adjuvanten Zoledronattherapie vorliegen, welche eine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensrate aufzeigen. Eine signifikante positive Auswirkung auf die krankheits- und rezidivfreie Überlebensrate konnte jedoch nicht festgestellt werden. Im Weiteren wird darauf hingewiesen, dass das Risiko von pathologischen Knochenfrakturen durchschnittlich um ein Drittel verringert wird. (Huang et al. 2012)

2.3 Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (BRONJ)-

Begriffserklärung

Die Osteonekrose bezieht sich auf den Zelltod im Knochen, welcher durch Unterbrechung der Blutversorgung entsteht. Man spricht hierbei von der sogenannten aseptischen, avaskulären oder ischämischen Nekrose. (Otto 2015)

Eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) kann relativ häufig nach Strahlentherapie bei malignen Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches auftreten und wird als Osteoradionekrose (ORN) bezeichnet. Die Prävalenz dieser Komplikation variiert in der Literatur stark

zwischen 5 bis 15%. (Jereczek-Fossa et al. 2002, Reuther et al. 2003, Mendenhall 2004).

Im Weiteren können auch eine Thrombembolie, eine Osteomyelitis, sowie traumatische Ereignisse für die Entwicklung einer Osteonekrose verantwortlich sein. (Otto 2015)

Marx beschrieb erstmals im Jahr 2003 eine neue Form der Osteonekrose, welche sich vor allem auf den Kieferknochen beschränkt, in Zusammenhang mit der Verabreichung von Stickstoff-haltigen Bisphosphonaten steht und als Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (BRONJ) bezeichnet wurde. (Marx 2003)

Es stellte sich heraus, dass es sich hierbei um keine avaskuläre Nekrose handelte. Studien zeigten, dass eine Therapie mit Bisphosphonaten, sogar einen positiven Effekt auf avaskuläre nekrotische Prozesse haben kann. (Agarwala et al. 2005, Lai et al. 2005, Little et al. 2003, Otto 2015)

Nachdem auch Berichte über aufgetretene osteonekrotische Prozesse nach Verabreichung anderer antiresorptiver Substanzen wie Denosumab, oder antiangiogener Wirkstoffe, wie Bevacizumab, oder Sunitinib, veröffentlicht wurden, führte die American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) im Jahr 2014 den Begriff „medication-related osteonecrosis of the jaw“ (MRONJ) ein. Dies spiegelt die zunehmende Anzahl von berichteten Fällen von osteonekrotischen Pathologien wider, welche mit der Verabreichung verschiedenster Medikamente in Zusammenhang stehen. (Otto 2015, Ruggiero et al. 2014)

2.4 Epidemiologie von MRONJ

Die Prävalenz von MRONJ ist in erster Linie abhängig von der Verabreichungsform und der Dosierung von Bisphosphonaten.

20 bis 30% der Frauen und 5 bis 20% der Männer der westlichen Bevölkerung im Alter von 50 Jahren oder älter leiden an Osteoporose. 70% davon erhalten irgendwann im Laufe ihrer Erkrankung oral verabreichte Bisphosphonate. Demzufolge sind aufgrund des demografischen Wandels immer mehr Menschen dem Risiko eine MRONJ zu entwickeln ausgesetzt. (Bleibler et al. 2013, Cauley et al. 2013, Pazianas et al. 2007)

Die Prävalenz von MRONJ bei oral verabreichten Bisphosphonaten liegt je nach Literatur zwischen 0,01 und 0,05%. Risikofaktoren, wie die Durchführung einer Zahnextraktion oder die intravenöse Verabreichung per se können das Risiko jedoch deutlich erhöhen. Eine Studie der University of Southern California ermittelte hierbei eine Prävalenz von 4%. (Mavrokokki et al. 2007, Hong et al. 2010, Sedghizadeh et al. 2009)

Daten zeigen, dass die intravenöse Verabreichung von Bisphosphonaten bei Patienten und Patientinnen mit Malignomen mit einer viel höheren Inzidenz für MRONJ einhergehen, verglichen mit oral verabreichten Antiresorptiva bei Osteoporose-Patienten und -Patientinnen. Außerdem zeigt sich eine höhere Inzidenz beim Multiplen Myelom, als bei Personen mit Mamma- oder Prostatakarzinom. Studien von Bamias et al. zeigten mit 9,9% eine bis zu drei Mal höhere Inzidenz für MRONJ bei Patienten und Patientinnen mit Multiplen Myelom, im Vergleich zu Brustkrebspatientinnen (2,9%). (Bamias et al. 2005, Dimopoulos et al. 2006)

Die Studie von Rugani et al. zeigte mit 10,4% wiederum eine sehr hohe Prävalenz von MRONJ bei Brustkrebspatienten. Walter et al. zeigten in einer Studie mit 18,6% eine sehr hohe Prävalenzrate bei Prostatakarzinompatienten, wobei jedoch in jedem Fall Zahnextraktionen oder eine Prothesendruckstelle vorausgingen. (Rugani et al. 2014, Walter et al. 2009)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass kontroverse Studienergebnisse hinsichtlich der Prävalenz von MRONJ vorliegen, diese jedoch bei allen Malignompatienten, welche intravenös Bisphosphonate erhalten oder erhalten haben relativ hoch ist.

Die Inzidenz- und Prävalenzraten für MRONJ unter Denosumab-Therapie sind nach derzeitigem Wissensstand vergleichbar mit jenen von Bisphosphonaten. (Fizazi et al. 2011, Henry et al. 2011, Saad et al. 2012, Stopeck et al. 2010)

2.5 Risikoprofile und Einflussfaktoren für MRONJ

Die Entwicklung einer MRONJ ist meist vergesellschaftet mit dem Vorhandensein lokaler oder systemischer Risikofaktoren, kann jedoch auch ohne begleitende Auslöser

auftreten und ist unter anderem von der Art des Medikaments, sowie dessen verabreichter Dosis, der Behandlungsdauer und der Behandlungsindikation abhängig.

2.5.1 Medikamenten-assoziierte Risikofaktoren

Man geht davon aus, dass antiresorptive Medikamente, wie Bisphosphonate und Denosumab, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer MRONJ einhergehen. (Otto 2014, Ruggiero et al. 2022)

Das Vorhandensein von Stickstoff-Verbindungen in der chemischen Struktur von Bisphosphonaten, wie Zoledronat, Pamidronat, Ibandronat, etc., was eine erhöhte Wirksamkeit der Medikamente sicherstellt, ist ein entscheidender Faktor im Entstehungsprozess einer MRONJ. (Yamashita et al. 2012)

Intravenöse Verabreichungen von Bisphosphonaten, wie Zoledronat oder Pamidronat, weisen generell ein höheres Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen im Vergleich zu oral verabreichten Bisphosphonaten, wie Alendronat, Risedronat oder Ibandronat, auf. (Bamias et al. 2005, Edwards et al. 2008, Marx et al. 2005, Ruggiero et al. 2004, Thumbigere-Math et al. 2012)

Diese Tatsache könnte auf Unterschiede in der pharmakologischen Effizienz verschiedener Verabreichungsvarianten zurückzuführen sein. Orale Bisphosphonate weisen im Vergleich zu intravenös verabreichten antiresorptiven Medikamenten, eine weitaus geringere Resorptionsrate auf. (Ezra et al. 2000, Yoneda et al. 2010)

So waren laut einer Studie von Woo et al., wobei 368 MRONJ-Patienten untersucht wurden, in 35% der Fälle Zoledronsäure, in 31% Pamidronsäure und nur in 4,8% der Gesamtfälle orale Bisphosphonate, wie Alendronat, Risedronat und Ibandronat verursachend für das Auftreten einer MRONJ. (Woo et al. 2006)

Die überwiegende Mehrheit der Fälle von MRONJ, welche auf die Behandlung mit oralen Bisphosphonaten zurückzuführen sind, war laut Studien mit Alendronat assoziiert. (Di Fede et al. 2013, Lo et al. 2010, Manfredi et al. 2011, Marx et al. 2007, O’Ryan et al. 2012)

Fellows et al. zeigten, dass die durchschnittliche Dauer einer oralen Bisphosphonattherapie vor Auftreten einer MRONJ, 49 Monate beträgt. (Fellows et al. 2011)

Daten von Barasch et al. lassen darauf schließen, dass eine MRONJ, die durch orale Verabreichung von Bisphosphonaten verursacht wird, in der Regel zwischen 2,5 und 5,5 Jahren nach Behandlungsbeginn auftreten. (Barasch et al. 2011)

Bisphosphonate weisen eine lange Halbwertszeit auf. Patienten, welche orale Bisphosphonate im Rahmen nicht maligner Erkrankungen über einen längeren Zeitraum erhalten, können eine höhere kumulative Dosis ansammeln. In Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren kann es zu einem vermehrten Auftreten von MRONJ kommen. (Otto 2015)

Viele Studien berichten über ein erhöhtes Risiko für MRONJ bei Zoledronat-Verabreichung. Laut Hoff et al. steige das relative Risiko von MRONJ bei Zoledronsäure-Therapie in der Vorgeschichte um das 15-fache. Dies sei auf die stärker hemmende Wirkung dieses Medikaments auf den Knochenstoffwechsel zurückzuführen. (Boonyapakorn et al. 2008, Dimpopoulus et al. 2009, Estilo et al. 2008, Hoff et al. 2008, Vahtsevanos et al. 2009, Zervas et al. 2006)

2.5.2 Indikationsstellung

Ein entscheidender Faktor zur Risikoabschätzung von Medikamenten in Bezug auf die Entstehung einer MRONJ ist deren therapeutische Indikation für notwendige Behandlungen. Bei Patienten, welche aufgrund einer malignen Erkrankung eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten erhalten haben, liegt das Risiko für eine MRONJ, je nach Studie zwischen 0 und 18%, durchschnittlich jedoch unter 5%. Studien, welche das Risiko einer Therapie mit Denosumab untersuchten, kamen hinsichtlich der Entwicklung einer MRONJ, zu vergleichbaren Ergebnissen (0 bis 6,9%). (Otto 2014, Ruggiero et al. 2022)

MRONJ tritt vermehrt bei Patienten mit Brustkrebs und multiplem Myelom auf, im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit Prostata- und Nierenkrebs, sowie Personen mit Morbus Paget. Dafür verantwortlich ist wahrscheinlich die höhere kumulative Dosis und die längere Dauer der Bisphosphonattherapie bei Brustkrebs und dem multiplen Myelom. (Hoff et al. 2008)

Bei Behandlungen von Osteoporose mittels Bisphosphonaten liegt das Risiko für die Entwicklung einer MRONJ zwischen 0,02 und 0,05%. (Hallmer et al. 2018, Saag et al.

2017) Die Wahrscheinlichkeit für eine MRONJ bei Patienten und Patientinnen, die mit Denosumab behandelt wurden, hat jedoch eine größere Spannbreite und liegt zwischen 0,04 und 0,3%. (Ruggiero et al. 2022)

Auf Basis zweier Studien von Rutkowski et al. und Chawla et al. lässt sich das Risiko der Entwicklung von MRONJ bei Behandlung nicht maligner Knochenerkrankungen abschätzen und liegt bei Therapie des aggressiven Riesenzelltumors des Knochens zwischen 0,7 und 5%. (Chawla et al. 2019, Rutkowski et al. 2018)

2.5.3 Expositionsdauer und kumulative Dosis

Eine höhere kumulative Dosis, welche vorwiegend bei intravenöser Therapie erreicht wird, als auch eine längere Dauer der medikamentösen Behandlung, werden als signifikante Risikofaktoren für eine MRONJ eingestuft. (Filleul et al. 2010, Henry et al. 2014, Saad et al. 2012)

Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von Limones et al. 2020 zeigt, dass die Prävalenz von MRONJ bei Krebspatienten, die Zoledronsäure erhielten, nach 1-, 2- und 3-jähriger Behandlungsdauer jeweils zwischen 0,4% und 1,6%, 0,8% und 2,1%, sowie 1,0% und 2,3% lag. Im Vergleich dazu reichte die Prävalenz von MRONJ bei Krebspatienten, welche Denosumab erhielten, nach 1-, 2- und 3-jähriger Therapie jeweils von 0,5% bis 2,1%, 1,1% bis 3,0% und 1,3% bis 3,2% und tritt damit signifikant häufiger auf als MRONJ. (Limones et al. 2020)

Die durchschnittliche Expositionszeit für die Entwicklung einer MRONJ betrug für Zoledronat zwischen 12 und 24 Monate, 19 bis 30 Monate für Pamidronat und 13 bis 21,5 Monate für Ibandronat. (Boonyapakorn et al. 2008, Dimopoulos et al. 2006, Hoff et al. 2008, Thumbigere-Math et al. 2012)

Zur Risikoentwicklung bezüglich Patienten und Patientinnen, welche hinsichtlich einer Osteoporose mit antiresorptiven Medikamenten therapiert wurden, liegen in der Literatur teilweise kontroverse Studienergebnisse vor. Daten einer rezenten, groß angelegten Forschungsarbeit von Black et al. zeigen jedoch keine signifikante Zunahme des Risikos für die Entstehung einer MRONJ nach bis zu 9-jähriger Behandlungsdauer. (Black et al. 2007, 2012, 2015)

2.5.4 Systemische Risikofaktoren

Eine Studie von Marx et al. zeigt, dass Chemotherapie, Kortikosteroidverabreichung, Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholabusus, sowie niedriges Körpergewicht, Menopause und fortgeschrittenes Alter am häufigsten mit dem Auftreten einer MRONJ vergesellschaftet sind. (Marx et al. 2005)

Außerdem werden Behandlungen mit Erythropoetin, eine notwendige Dialyse, als auch die Hypothyreose, oder Adipositas als systemische Risikofaktoren in der MRONJ-Genese angesehen. (Jadu et al. 2007, Thumbingere-Math et al. 2007)

Weitere rezentere Arbeiten stellten eine signifikante Korrelation zwischen Chemotherapie und dem Auftreten einer MRONJ fest. (Boonyapakorn et al. 2008, Then et al. 2012, Thumbingere-Math et al. 2012)

Der Zusammenhang zwischen nekrotischen Prozessen und der Therapie mit Kortikosteroiden, wobei es unter anderem zu Wundheilungsstörungen kommen kann, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So zeigten Jadu et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Glukokortikoidtherapie und MRONJ, welchen Bamias et al., Boonyapakorn et al., sowie Badros et al. nicht verifizieren konnten. (Badros et al. 2008, Bamias et al. 2005, Boonyapakorn et al. 2008, Jadu et al. 2007)

Oral verabreichte Bisphosphonate führen ohne Vorliegen lokaler oder systemischer Risikofaktoren nur in sehr seltenen Fällen zu einer MRONJ. Laut Studien sind Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonus in 40%, sowie Diabetes mellitus in 33% und Kortikosteroidtherapien in 23% der Fälle am häufigsten mit der Entwicklung einer MRONJ bei oraler Bisphosphonattherapie vergesellschaftet. (Di Fede et al. 2013)

2.5.5 Lokale Risikofaktoren

Zahnärztliche chirurgische Maßnahmen stellen den häufigsten identifizierbaren Risikofaktor zur Entwicklung einer MRONJ dar. (Aljohani et al. 2017, Hallmer et al. 2018, Saad et al. 2012)

Im Weiteren stellen Prothesendruckstellen, als auch das Vorliegen einer Parodontitis, weitere lokale Faktoren in der Entstehung einer MRONJ dar. (Durie et al. 2005)

Vahtsevanos et al. zeigten in einer Studie bei Krebspatienten ein 18-fach erhöhtes Risiko für MRONJ nach Zahnextraktion und eine Verdoppelung der MRONJ-Fälle nach Vorliegen von Prothesenirritationen. (Vahtsevanos et al. 2009)

Entzündungen führen zu einem verringerten pH-Wert. Dieses saure Milieu sorgt für eine Aktivierung von stickstoffhaltigen Bisphosphonaten. Daraus resultiert, dass Parodontitis zu einem der bedeutendsten Risikofaktoren in der Entstehung einer MRONJ bei Krebspatienten gehört. (Tsao et al. 2013)

Generell tritt eine MRONJ öfter an Knochenstellen auf, welche von dünnem Schleimhautgewebe bedeckt sind. Der Unterkiefer ist dabei häufiger betroffen, als der Oberkiefer. (Marx et al. 2005, Ruggiero et al. 2004, Pozzi et al. 2007)

2.5.6 Co-Faktoren

Hinsichtlich des Alters von Patienten und Patientinnen liegen kontroverse Studienergebnisse vor, welche zum einen eine Zunahme des Risikos für MRONJ bei Krebspatienten und -patientinnen mit jedem Lebensjahr um das 1,1-fache beschreiben, zum anderen jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Alter und der Entwicklung nekrotischer Knochenprozesse unter Bisphosphonattherapie erschließen. (Bamias et al. 2005, Estilo et al. 2008, Jadu et al. 2007, Vahtsevanos et al. 2009)

Männliches oder weibliches Geschlecht steht in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer MRONJ. (Ruggiero et al. 2009)

Die ethnische Herkunft von Patienten kann jedoch eine Rolle im Entstehungsprozess einer MRONJ spielen, wobei diskutiert wird, dass Menschen asiatischer Herkunft eher eine solche entwickeln. (Sedghizadeh et al. 2013)

2.5.7 Genetik und Stoffwechselmarker

Bisher wurden genetische Polymorphismen im RBMS3-Gen, sowie vom Hämprotein Cytochrom P450 diskutiert, welche in Assoziation mit MRONJ stehen sollten. Die Ergebnisse vorliegender Studien konnten jedoch noch nicht in ausreichendem Maße bestätigt werden. (English et al. 2010, Lai et al. 2009, Sarasquete et al. 2008, Such et al. 2011, Zhong et al. 2013)

Außerdem wurde versucht Knochenstoffwechselmarker, wie CTX (C-terminales Telopeptid) zur Risikoabschätzung für MRONJ zu bestimmen. Auf Basis der verfügbaren Daten kann jedoch keine evidente Aussage hinsichtlich dieser Thematik getroffen werden. (Baim et al. 2009, Otto 2014, Rosen et al. 2000)

2.6 Radiologisches und klinisches Erscheinungsbild

Zu den charakteristischen radiologischen Befunden bei ausgeprägter MRONJ gehören osteosklerotische Veränderungen des betroffenen Alveolarknochens, welche auf die durch antiresorptive Medikamente verursachte Hypermineralisation des Kieferknochens zurückzuführen ist. (Arce et al. 2009; Hutchinson et al. 2010; Phal et al. 2007)

Außerdem können, aufgrund fehlender Knochenumbauprozesse im Rahmen einer antiresorptiven Therapie, radiologisch persistierende Extraktionsalveolen festgestellt werden. (Arce et al. 2009)

Im Weiteren können als Folge okklusaler Belastungen, Verdickungen und Sklerosierungen an der Lamina dura des Kieferknochens erkennbar sein. (Arce et al. 2009, Ruggiero et al. 2022)

Ebenso kann es zu periostalen Knochenneubildungen und Periostanlagerungen kommen, welche radiologisch als Doppelkontur des Kiefers erkennbar sind. (Phal et al. 2007; Hutchinson et al. 2010)

Im Rahmen fortgeschrittener Osteonekrosen treten häufig radiologisch erkennbare osteolytische Prozesse auf. Diese können im Weiteren zu Unterbrechungen der Lamina dura, der Ausbildung von Sequestern oder zu pathologische Frakturen führen. (Arce et al. 2009; Ruggiero et al. 2022, Phal et al. 2007)

Als Leitsymptom des klinischen Erscheinungsbildes gilt der freiliegende oder sondierbare Knochen (93,9%), wobei das Ausmaß der Läsion stadienabhängig stark variieren kann. (Otto et al. 2012)

Die Beeinträchtigung der Funktion des Nervus alveolaris inferior kann ebenso ein wichtiges Frühsymptom einer MRONJ darstellen. (Otto et al. 2009)

Nach Otto et al. zeigen 78,8% der Patienten und Patientinnen mit einer MRONJ Schmerzen und 68,2% lokale Wundheilungsstörungen. Lokale inflammatorische Prozesse treten bei 63,6% der Fälle auf, wobei 51,5% der Patienten und Patientinnen intra- und extraoralen Schwellungen aufweisen. Fortgeschrittene Befunde gehen häufig mit Pusaustritt (42,4%), sowie intra- und extraoralen Fistelbildungen (40,9%) einher und können zu pathologischen Frakturen führen, welche in den allermeisten Fällen auf die Mandibula beschränkt sind. (Otto et al. 2012, Ruggiero et al. 2022)

2.7 Diagnose und Klassifikation von MRONJ

Nach der S3 Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ)“ kann eine solche definitionsgemäß diagnostiziert werden, wenn folgende Trias vorliegt:

- Freiliegender oder sondierbarer Knochen für einen Zeitraum länger als 8 Wochen
- Therapie mit Antiresorptiva in der Anamnese
- Fehlende Kopf-Hals-Radiatio in der Anamnese

(Schiegnitz et. al 2018, Marx et al. 2003, Ruggiero et al. 2004; Ruggiero et al. 2009)

Zur Früherkennung und Diagnose einer MRONJ sollte, nach gezielter Anamneseerhebung, eine intra-, als auch extraorale klinische Untersuchung durchgeführt werden. Als bildgebendes Verfahren wird primär eine Orthopantomografie (OPG) angefertigt, welche durch dreidimensionale Bildgebung, wie die digitale Volumentomografie (DVT), die Computertomografie (CT), oder die Kernspintomografie (MRT) ergänzt werden kann.

In der Früherkennung einer MRONJ, als auch in der Anwendung als Screening-Untersuchung spielen bildgebende Verfahren jedoch eine untergeordnete Rolle, können jedoch im Bedarfsfall zur Risikoeinschätzung ergänzend eingesetzt werden. (Schiegnitz et al. 2018, Torres et al. 2012)

Die OPG kann als Basisuntersuchung, vor allem zur Identifizierung dentogener Ursachen, als mögliche Differentialdiagnose, eingesetzt werden. Sie bietet jedoch keine ausreichende bildgebende Grundlage für die Behandlungsplanung, insbesondere im Hinblick auf bevorstehende chirurgische Eingriffe bei diagnostizierter MRONJ.

Bildgebungsverfahren, wie beispielsweise die DVT und CT, weisen eine weitaus höhere Übereinstimmung mit dem tatsächlichen intraoperativen Befund auf. (Schiegnitz et al. 2018, Wilde et. al 2012)

Mittels Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography (SPECT/CT), welche die dreidimensionale Darstellung der Verteilung eines radioaktiven Markers im Körper mit detaillierten anatomischen Informationen kombiniert, lässt sich die Ausdehnung einer MRONJ zuverlässig ermitteln. (Assaf et al. 2015, Dore et al. 2009, Schiegnitz et al. 2018)

Im Weiteren schlugen Marx et al. vor, dass morgendliche Messungen von Knochenumsatzmarkern, wie dem C-terminalen Telopeptid des Typ-I-Kollagens (CTX) aus dem Blutserum, als geeignetes Vorhersageinstrument und als prognostischer Faktor für eine MRONJ zu verwenden. Die American Academy of Oral Medicine stellte jedoch fest, dass es für die prädiktive routinemäßige Anwendung von CTX, als auch anderer Biomarker, wie Osteocalcin, PTH, BAP, etc. keine ausreichende Evidenz gibt. (Bugueno et al 2017, Salgueiro et al. 2019)

Durch histologische Untersuchungen kann zum einen die Diagnose einer MRONJ gesichert, zum anderen aber auch das Vorliegen eines malignen Geschehens ausgeschlossen werden. (Schiegnitz et al. 2018)

Eine gebräuchliche Stadieneinteilung der MRONJ erfolgt nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), welche in folgender Tabelle veranschaulicht wird.

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach AAOMS (vgl. Ruggiero et al. 2022)

Stadium	Befund
0	unspezifische Symptomatik mit ggf. radiologischen Hinweisen, ohne Anzeichen einer Kiefernekrose
1	Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion
2	Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion
3	Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion und einem oder mehreren der folgenden Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • extraorale Fisteln • pathologische Frakturen • ausbreitende Nekrosen (z.B. Kieferhöhle, Jochbein, Unterkieferbasis) • Mund-Antrum-Verbindung

2.8 Management-Strategie und Behandlungserfolg

Die Literatur bietet kein einheitliches Behandlungsmanagement bei Vorliegen einer MRONJ beziehungsweise zeigt hinsichtlich dieser Thematik teilweise Kontroversität.

Erste Behandlungsempfehlungen, nachdem BRONJ im Jahre 2003 als neue Entität der Osteonekrose beschrieben wurde, beinhalteten vor allem konservative Therapieansätze, wie lokale und systemische Antibiotikaaanwendungen, Maßnahmen zur Mundhygiene, lokale Spülungen, Schmerztherapie, Schutz des freiliegenden Knochens und konservative Entfernung des nekrotischen Areals. Da man bemerkte, dass Zahnextraktionen mit dem Auftreten von MRONJ in Zusammenhang stehen, wurden chirurgische Maßnahmen als kontraproduktiv angesehen. Die rein konservativ gestalteten Therapieschemata führten jedoch zu enttäuschenden Ergebnissen und die BRONJ wurde weitgehend als therapieresistent angesehen. (Exp. pan. rec. 2004, Marx 2003, Marx et al. 2005, Migliorati et al. 2005)

In den vergangenen Jahren und mit zunehmender Erfahrung hinsichtlich der Therapie von MRONJ gewinnt das chirurgische Behandlungsregime zunehmend an Bedeutung. Das Fortschreiten der Erkrankung kann gestoppt werden, die Diagnose anhand gewonnenen Knochengewebes histologisch verifiziert und die Erfolgsrate generell erhöht werden. Erfolgsraten von über 90% werden in der Literatur beschrieben. Im Jahr 2007 und 2009 wurde von der American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) eine stadienspezifische Therapieempfehlung veröffentlicht. 2022 wurde diesbezüglich ein position paper derselben Organisation publiziert.

Bei Stadium 0 und 1 (asymptomatischer Patient) wird ein non-invasiver konservativer Therapieansatz empfohlen. Ebenso kann bei Stadium 2 primär ein konservatives Prozedere angewandt werden. Bei erfolgloser konservativer Therapie, fortgeschrittenem Stadium 2 oder 3 (symptomatischer Patient), beziehungsweise bei ausgedehnten oder multiplen Läsionen sollte eine invasive chirurgische Behandlungsoption gewählt werden. Beim Stadium 2 sollte ein oberflächliches Debridement, beim Stadium 3 ein Debridement durchgeführt werden. (Advisory Task Force 2007, Ruggiero et al. 2009, Schiegnitz et al. 2018, Ruggiero et al. 2022)

Tabelle 4: Behandlungsstrategie nach AAOMS (vgl. Ruggiero et al. 2022)

Stadium	Beschreibung	Behandlungsstrategie	
		konservativ	chirurgisch
0	Patienten ohne klinische Anzeichen von nekrotischem Knochen, die jedoch unspezifische Symptome oder klinische und radiologische Befunde aufweisen	regelmäßige Kontrollen (Fortschreiten zu Stadium 1 möglich)	
1	Freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fistel, die bis zum Knochen sondierbar ist, ohne Anzeichen einer Infektion/Entzündung; Patienten zeigen keine Symptome	Lokale Wundversorgung des freiliegenden Knochens. Antimikrobielle Spülungen. Entfernung von beweglichen, gut geformten Sequestern.	Nekrotischer Knochen über Canalis mandibulae – randständige Resektion; regelmäßige klinische und radiologische Kontrollen
2	Freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fistel, die bis zum Knochen sondierbar ist, mit Anzeichen einer Infektion/Entzündung; Patienten zeigen Symptome	Lokale Wundversorgung des freiliegenden Knochens. Antimikrobielle Spülungen. Entfernung von beweglichen, gut geformten Sequestern. Systemische Antibiose. Schmerzkontrolle.	Nekrotischer Knochen über oder unter Canalis mandibulae – Segmentresektion; systemische Antibiose; regelmäßige klinische und radiologische Kontrollen
3	Freiliegender und nekrotischer Knochen oder Fistel, die bis zum Knochen sondierbar ist, mit Anzeichen einer Infektion und einer oder mehreren der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> • Freiliegender nekrotischer Knochen, der über die Region des Alveolarknochens hinausreicht • Pathologische Fraktur • Extraorale Fistel • Mund-Antrum/Mund-Nasen-Kommunikation • Osteolyse, die bis zum Unterkieferkamm oder Sinusboden reicht 	Lokale Wundversorgung des freiliegenden Knochens. Antimikrobielle Spülungen. Entfernung von beweglichen, gut geformten Sequestern. Systemische Antibiose (p.o./i.v.). Schmerzkontrolle.	Segmentresektion; Systemische Antibiose

Eine Empfehlung der Deutschen Zahnärztesgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie für die MRONJ-Behandlung, schlägt eine stadienunabhängige Therapie vor. (Groetz et al. 2012)

Dies beruht auf der Tatsache, dass beispielsweise Lokalisation und Ausmaß der MRONJ, als auch patientenspezifische Faktoren und Kombinationen von MRONJ-Symptomen in der Stadieneinteilung nicht berücksichtigt werden. Zudem werden chirurgische Therapieansätze in allen Stadien und nach patientenindividueller Abschätzung auch in den Stadien 0 und 1 empfohlen, da chirurgische Ansätze zu einer signifikant höheren Erfolgsrate führen, im Gegensatz zu konservativen Schemata. (Groetz et al. 2012, Lesclous et al. 2014, Ruggiero et al. 2009, Ruggiero et al. 2022)

Hinzuzufügen ist, dass eine konservative Therapie oft Monate bis Jahre in Anspruch nimmt und auch das Behandlungsintervall für Patienten und Patientinnen, als auch das Gesundheitssystem äußerst fordernd ist. Ein chirurgisches Vorgehen kann in viel kürzerer Zeit zu besseren Ergebnissen führen. (Hoff et al. 2008, O’Ryan et al. 2009, Pautke et al. 2010)

Um eine MRONJ zu kontrollieren, wenn der Allgemeinzustand des Patienten oder der Patientin operative Maßnahmen nicht erlaubt, beziehungsweise Chemotherapien nicht unterbrochen oder abgesetzt werden können, sind konservative Behandlungen durchaus zielführend. (Lerman et al. 2013)

Auch adjuvante Maßnahmen, wie die Desinfektion des Knochens, Lasertherapie, oder verlängerte Antibiotikagabe, sind wichtig, um chirurgische Maßnahmen zu unterstützen. (Agrillo et al. 2012, Montefusco et al. 2008, Vescovi et al. 2012)

Das Ziel des chirurgischen Therapieansatzes ist die vollständige Entfernung des nekrotischen und freiliegenden Knochengewebes, da dieses nicht revitalisiert. Die Behandlung sollte unter perioperativer antibiotischer Abschirmung und unter Berücksichtigung eines spannungsfreien Wundverschlusses mittels eines Mukoperiostlappens erfolgen. Ebenso wichtig ist die Beseitigung scharfer und spitzer Knochenkanten, um eine adäquate Wundheilung zu ermöglichen. (Otto 2014)

In der Literatur wird vor allem bei Vorliegen von oroantralen Fisteln ein zweischichtiger Wundverschluss im Sinne eines Muskel-Lappens (M. mylohyoideus) oder eines bukkalen Fettlappens empfohlen. (Gallego et al. 2012, Lemound et al. 2012, Mast et al. 2012)

Je nach Ausmaß der vorliegenden Kiefernekrose sind auch knöcherne Rekonstruktionen, welche von Osteosyntheseplatten zur Stabilisierung, bis hin zu avaskulären oder gefäßgestielten Knochentransplantaten reichen. (Carlson et al. 2009, Engroff et al. 2007, Ferrari et al. 2008, Marx 2009, Mücke et al. 2009, Pautke et al. 2010)

Zur begleitenden antibiotischen Therapie werden Penicillin-Derivate empfohlen. Im Falle von Unverträglichkeiten oder Allergien können Tetracyclin- oder Clindamycin-Derivate angewendet werden. (Otto 2014)

Antiresorptive Effekte von Denosumab nehmen mit der Zeit ab, weswegen ein Absetzen der Therapie drei bis sechs Monate vor dentoalveolären Eingriffen empfohlen wird. Für Bisphosphonate gibt es diesbezüglich keine Evidenz, da diese über mehr als 10 Jahre im Knochen verbleiben können und somit ein kurzzeitiges Absetzen der Therapie zu keiner signifikanten Verbesserung der Behandlungsergebnisse führt. (Groetz et al. 2012)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass konservative Therapien den Krankheitsverlauf kontrollieren und ein Fortschreiten verhindern oder verlangsamen können. Chirurgische Interventionen zeigen jedoch weitaus bessere Langzeitergebnisse und sollten daher in allen Stadien in Betracht gezogen werden. (Otto 2014)

3 Ziel der Untersuchung

Angesichts des demografischen Wandels und der daraus resultierenden Zunahme von Osteoporose oder malignen Erkrankungen ist zu erwarten, dass in Zukunft eine verstärkte Anwendung von antiresorptiven Substanzen erfolgen wird.

Deren Langzeitkomplikationen, sowie die Häufigkeit potentieller Nebenwirkungen, sind nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Ebenso werden Therapieschemata teilweise kontrovers in der Literatur diskutiert. Das Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Langzeitfolgen einer Therapie mit Zoledronat zu untersuchen und Einflussfaktoren, welche als Auslöser für die Entwicklung von MRONJ in Frage kommen zu detektieren, um nachfolgend Therapieschemata, als auch Untersuchungsintervalle dementsprechend anzupassen. Im Weiteren sollte, abhängig von untersuchter Studienpopulation, eine Aussage über die Prävalenz von MRONJ bei Patientinnen mit Brustkrebs nach adjuvanter zeitlich begrenzter Zoledronat-Therapie getroffen werden.

4 Methodik

4.1 Studiendesign und -population

Im Zeitraum von 2000 bis 2008 wurden 63 Hormonrezeptor-positive Brustkrebspatientinnen adjuvant mit Zoledronat im Intervall von sechs Monaten über drei Jahre therapiert. Insgesamt wurden jeweils sieben Infusionen mit jeweils 4mg

Zoledronat verabreicht. Bei allen Studienteilnehmerinnen wurde primär eine chirurgische Tumorentfernung durchgeführt und nachfolgend eine Hormontherapie mit Goserelin 3,6mg, Tamoxifen 20mg, oder Anastrozol 1mg angewendet.

2010 wurden an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz im Rahmen einer Erstuntersuchung 48 der ursprünglich 63 Brustkrebspatientinnen bezüglich einer MRONJ untersucht. 15 Patientinnen wurden aus unterschiedlichen Gründen aus der Studie ausgeschlossen.

In den Untersuchungen zeigten sich gemäß der Stadieneinteilung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) keine höhergradigen Veränderungen. Bei fünf Patientinnen (10,4%) konnte eine MRONJ Stadium 0 festgestellt werden, wobei keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen, aber unspezifische Symptome, im Sinne von fistulierenden Schleimhautveränderungen und/oder radiologischen Auffälligkeiten detektiert werden konnten. (Rugani et al. 2013)

10 Jahre nach der Erstuntersuchung wird eine Verlaufskontrolle bei derselben Patientinnenpopulation durchgeführt, wobei insbesondere auf die Befindlichkeit der Studienteilnehmerinnen, Symptome und radiologische Auffälligkeiten in Bezug auf die Entwicklung beziehungsweise das Fortschreiten einer Osteonekrose nach Bisphosphonat-Therapie eingegangen wird. Ebenso wird anamnestisch erhoben, ob zwischen letztmaliger Untersuchung und erneuter telefonischer Kontaktaufnahme Komplikationen aufgetreten sind. Im Weiteren wird eruiert, ob regelmäßige zahnärztliche Kontrollen durchgeführt werden.

4.2 Datenerhebung und -analyse

Bei der Erstuntersuchung im Jahr 2013 wurden insgesamt 48 Studienteilnehmerinnen vorstellig. 15 Patientinnen wurden aus unterschiedlichen Gründen aus der Studie ausgeschlossen. Ausgehend vom letztmaligen Untersuchungszeitpunkt bis zur erneuten telefonischen Kontaktaufnahme verstarben 13 der ursprünglich 63 Patientinnen. Demnach wurden insgesamt 50 Frauen in die Studie eingeschlossen.

Auch jene Patientinnen, welche die Erstuntersuchung vor 13 Jahren abgelehnt hatten, wurden über die Möglichkeit einer neuerlichen Kontrolluntersuchung informiert.

Bei negativer Anrufbeantwortung wurden erneute Anrufversuche getätigt. Diese wurden bis zu vier Mal wiederholt und erfolgten in zeitlichen Abständen von einer Woche bis zu maximal drei Monaten.

Die klinische und radiologische Untersuchung der Patientinnen erfolgte an der Klinischen Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz.

Auf Basis der klinischen Untersuchung, als auch radiologischen Kontrolle konnte durch Präsentation typischer Veränderungen im Bereich des Kiefers, Rückschluss auf eine mögliche MRONJ gezogen werden. Im Weiteren konnten gegebenenfalls subklinische oder subjektiv nicht wahrgenommene Frühformen neuer nekrotischer Kieveränderungen erfasst, beziehungsweise ein Fortschreiten einer bereits vorhandenen MRONJ in frühem Stadium detektiert werden.

Bei jeder Patientin wurde ein Orthopantomogramm (Dentsply Sirona Axelos, Dentsply Sirona, Charlotte, North Carolina, USA) standardmäßig durchgeführt. Sofern erforderlich, wurden zusätzlich Kleinbilder (Dentsply Sirona Heliodont Plus, Dentsply Sirona, Charlotte, North Carolina, USA), sowie eine Digitale Volumentomografie (Planmeca ProMax 3D Max, Planmeca OY, Helsinki, Finnland) angefertigt.

Bei der Auswertung der Röntgenbilder wurden insbesondere die folgenden radiologischen Befunde bewertet:

- Osteosklerotische Veränderungen des Kieferknochens
- Persistierende Extraktionsalveolen
- Verdickungen und Sklerosierungen der Lamina dura des Kieferknochens
- Periostale Knochenneubildungen
- Osteolytische Prozesse
- Knochensequester
- Pathologische Frakturen

Klinisch wurde insbesondere auf folgende pathologische Veränderungen, welche mit einer MRONJ korrelieren könnten, geachtet:

- Schleimhautveränderungen
- Schwellungen
- Fistelbildungen
- Druckschmerzhaftigkeit
- Prothesendruckstellen
- Parodontitis

Außerdem wurden folgende mögliche Risiko- und Einflussfaktoren erfasst:

- Medikamenten-assoziierte Risikofaktoren (Antiresorptive Therapie, Kortikosteroidtherapie, Chemotherapie)
- Systemische Risikofaktoren (Allgemeinerkrankungen, Nikotin-, Alkoholabusus)
- Lokale Risikofaktoren (zahnärztlich chirurgische Eingriffe, Prothesendruckstellen, Parodontitis, Mundhygiene)
- Co-Faktoren (Lebensalter, ethnische Herkunft)

Ein Fragebogen, wobei vor allem auf klassische Symptome, Therapieverlauf, medizinische Untersuchungen und Behandlungen eingegangen wird, sollte dabei helfen eine primäre Einschätzung der Patientinnen-Befindlichkeit zu erlangen.

Die Ergebnisse wurden deskriptiv dargestellt. Bei pathologischen Veränderungen im Sinne einer MRONJ erfolgte die Beurteilung gemäß der Stadieneinteilung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Ebenso wurde im Falle von Auffälligkeiten eine Fotodokumentation angefertigt. Im Weiteren wurden klinische und radiologische Ergebnisse mit Daten der jeweiligen Krankengeschichte komplettiert, um ein möglichst umfassendes Bild der einzelnen Patientinnen zu generieren. Im Bedarfsfall wurde die jeweilige Patientin einer zielgerichteten Therapie zugeführt.

Für numerische Daten wurden, in Abhängigkeit von der Verteilung, Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

4.3 Ethik und Datenschutz

Alle Patientinnen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert und somit pseudoanonymisiert. Nur dieser Code wird zur Kennzeichnung von studienrelevanten Dokumenten bzw. in der Datenauswertung geführt. Eine Liste zur Identifikation der Teilnehmerinnen anhand dieses Codes wurde vom Prüfarzt/-in geführt. Nur autorisierte Personen hatten Zugriff auf die Originaldaten.

Zusätzlich konnten autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Medizinische Universität Graz) sowie Beauftragte von in- und/ oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig ist. Diese Personen unterlagen einer strengen Geheimhaltungspflicht.

Eine Weitergabe der Daten erfolgte nur in verschlüsselter Form. Auch für etwaige Veröffentlichungen werden nur die verschlüsselten Daten verwendet.

Die Einwilligung zur Erhebung der Daten konnte jederzeit von der jeweiligen Patientin widerrufen werden. Nach dem Widerruf wurden keine weiteren Daten mehr über die Patientin erhoben. Die bis zum Widerruf erhobenen Daten konnten allerdings weiter im Rahmen dieser klinischen Studie verwendet werden.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben hatten die Studienpatientinnen das Recht auf Einsicht in die von Ihnen erhobenen Daten und die Möglichkeit der Berichtigung, falls sie Fehler feststellten.

Sämtliche Personen, die Zugang zu den verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten erhielten, unterlagen im Umgang mit den Daten dem österreichischen Datenschutzgesetz in seiner gültigen Fassung sowie der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Auch die Dauer der Speicherung der Daten ist durch Rechtsvorschriften geregelt.

5 Ergebnisse

Bei vier Patientinnen konnte auch nach Recherche keine Telefonnummer ausfindig gemacht werden, um sie zu kontaktieren. Weitere vier Patientinnen konnten auch nach vier malig versuchter Kontaktaufnahme nicht erreicht werden.

Nach Ausschluss der bereits verstorbenen und telefonisch nicht erreichbaren Patientinnen aus oben genannter Studienpopulation, konnte mit insgesamt 42 weiblichen Personen Kontakt aufgenommen werden. Mit 24 Studienteilnehmerinnen wurde ein Termin zur Nachuntersuchung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz vereinbart.

18 Studienteilnehmerinnen lehnten eine erneute Untersuchung ab. Gemäß eigener Angaben von 11 Patientinnen, wird eine Vorstellung zur zahnärztlichen Kontrolle als zu umständlich empfunden und daher abgelehnt. Sechs davon gaben an, ebenfalls in regelmäßiger halbjährlicher bis jährlicher zahnärztlicher Kontrolle zu sein. Sieben weitere Patientinnen konnten aus gesundheitlichen Gründen keinen Termin wahrnehmen, wobei fünf davon ebenfalls in regelmäßiger zahnärztlicher Kontrolle wären.

5.1 Erhobene Daten

5.1.1 *Alter der Patientinnen*

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 48 und 75 Jahren. Das durchschnittliche Alter der gesamten Patientinnenpopulation betrug 64,75 Jahre, jenes der 24 Studienteilnehmerinnen, welche zur Untersuchung vorstellig wurden 64,79 Jahre. Für alle weiblichen Personen, welche in die Studie eingeschlossen wurden, konnte ein medianes Alter von 64 Jahre erhoben werden, wobei das mediane Alter der untersuchten Frauen 65,5 Jahre betrug.

5.1.2 *Anzahl der Zähne und Implantate*

Den Untersuchungsdaten ist zu entnehmen, dass im Zeitraum von 2010 bis 2023 die durchschnittliche Anzahl noch vorhandener Zähne um 20,6% gesunken ist. Bei den Untersuchungen in den Jahren 2010 bis 2013 waren durchschnittlich 23 Zähne (22,83)

vorhanden, zum Nachuntersuchungszeitpunkt im Jahr 2023 betrug die durchschnittliche Zahnanzahl 19 (18,93). Im Gegensatz dazu kam es in diesem Zeitraum zu einer Zunahme an Implantaten. 2010 bis 2013 konnten anhand der Orthopantomogramme (OPG) pro Patientin im Durchschnitt 0,20 Implantate festgestellt werden. Im Rahmen der Nachuntersuchungen konnten durchschnittlich 0,39 Implantate detektiert werden, was einer prozentuellen Steigerung von 95% entspricht. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Zeitraum von 2010 bis 2023 durchschnittlich 3,9 Zähne pro Patientin extrahiert wurden und bei mindestens fünf Patientinnen ein bis drei Implantate gesetzt wurden. Dies ergibt insgesamt 112 oralchirurgische Eingriffe, welche in den vergangenen 13 Jahren an der neuerlich untersuchten Patientinnenpopulation durchgeführt wurden. Anamnestisch konnte erhoben werden, dass 48 Extraktionen und 7 Implantate unter antibiotischer Abschirmung durchgeführt beziehungsweise gesetzt wurden. Der Großteil der Studienteilnehmerinnen (55,88%) konnten dazu keine Aussage treffen. Vier Patientinnen verneinten die Einnahme einer perioperativen Antibiose im Rahmen einer Implantation oder Extraktion.

5.1.3 Medikamente

Im Weiteren konnte erhoben werden, dass die Studienteilnehmerinnen durchschnittlich 4 (4,22) Medikamente einnehmen. Zwei Patientinnen (8,33%), welche untersucht wurden, standen aktuell unter antiresorptiver Therapie und wiesen somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MRONJ auf.

Eine Patientin wurde aufgrund einer fortgeschrittenen Krebserkrankung mit Denosumab (XGeva®, Amgen GmbH, Deutschland) behandelt, wobei im 4-wöchigen Intervall 120mg subkutan in der Bauchregion appliziert wurden. Eine weitere Studienteilnehmerin wurde ebenfalls mit Denosumab (Prolia®, Amgen, Deutschland) behandelt. Die zugrunde liegende Erkrankung war hierbei jedoch eine Osteoporose, was die verringerte Dosierung von 60mg alle 6 Monate, welche subkutan in den Oberschenkel oder die Bauchregion verabreicht wurde, rechtfertigte.

5.1.4 Brustkrebserkrankung

Nach Einsicht der Krankengeschichte wurden Daten bezüglich der Brustkrebserkrankungen erhoben und statistisch ausgewertet. Demnach erlitten 38

Patientinnen (60,32%) eine linksseitige und 23 Studienteilnehmerinnen (36,51%) eine rechtsseitige Brustkrebserkrankung. Bei zwei Patientinnen (3,17%) konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden. Bei 53 Patientinnen (84,13%) wurde eine Tumorexstirpation, im Sinne einer Segmentresektion durchgeführt. Bei sechs der an Brustkrebs erkrankten Frauen (9,52%) erfolgte eine Ablatio mammae, beziehungsweise eine Mastektomie, worunter man die Entfernung des gesamten Brustgewebes versteht. In jedem dieser Fälle wurde eine axilläre Dissektion durchgeführt. Bei vier Studienteilnehmerinnen (6,35%) konnten keine Daten bezüglich des operativen Vorgehens erhoben werden.

Nachfolgende Tabelle fasst die Häufigkeit der verschiedenen Entwicklungsstufen der einzelnen Mammakarzinome oben genannter Patientinnenpopulation gemäß der TNM-Klassifikation zusammen.

Tabelle 5: TNM-Klassifikation und Grading

TNM	0	1	2	3	4	Keine Aussage möglich
T	-	47	12	-	-	4
N	34	24	2	-	-	3
M	41	-	-	-	-	22
Grading	-	10	31	18	-	4

Die Mehrheit der Patientinnen (74,60 %) zeigte einen Tumor mit einer Größe von unter 2cm (T1). Bei acht Studienteilnehmerinnen (12,70%) wurde ein Tumor mit einem Durchmesser von 0,5 bis 1cm (T1b) entfernt, während bei 38 (60,32%) ein 1 bis 2cm (T1c) großes Mammakarzinom reseziert wurde. In 19,05% der Fälle (12 Patientinnen) wurde tumoröses Gewebe mit einer Ausdehnung von 1 bis 2cm (T2) entfernt. Eine Tumorgöße über 5cm (T3 bzw. T4) konnte nicht festgestellt werden. Bei einer Patientin wurde primär ein Carcinoma in situ (Tis) nachgewiesen, wobei ein Frühstadium des Tumorwachstums beschrieben wird, in dem sich Krebszellen noch nicht auf umliegende Gewebe ausgebreitet haben. Nach genaueren Untersuchungen wurde dies jedoch auf ein T1-Stadium korrigiert.

53,97% der Studienteilnehmerinnen wiesen keinen Befall der Lymphknoten auf (N0), während bei 38,10% ein positiver verschieblicher axillärer Lymphknoten (N1) und bei 3,17% ein positiver unverschieblicher axillärer Lymphknoten (N2a) detektiert werden konnte. Ein Lymphknotenbefall an der A. thoracica interna (N2b), sowie infra- und supraklavikulär (N3) konnte nicht festgestellt werden. Initial konnten bei oben genannter Patientinnenpopulation keinerlei Metastasen festgestellt werden (M0). (Wittekind 2016)

Im Weiteren konnte erhoben werden, dass 10 Patientinnen (15,87%) ein gut differenziertes (G1), 31 (49,21%) ein mäßig differenziertes (G2) und 18 Studienteilnehmerinnen (28,57%) ein schlecht differenziertes Mammakarzinom (G3) aufwiesen. Auf Basis des sogenannten Gradings können Rückschlüsse auf die

Aggressivität und Bösartigkeit der jeweiligen Tumorentität gezogen werden. (Wittekind 2016)

Alle Patientinnen wiesen eine Hormonrezeptor-positive Brustkrebserkrankung auf. In 100% der Fälle lag eine Östrogenrezeptor positive Brustkrebserkrankung vor. 73,02% (46 Patientinnen) davon erwiesen sich als hochgradig, 15,87% (10 Patientinnen) als mittelgradig und 3,17% (zwei Patientinnen) als geringgradig positiv. Bei fünf Patientinnen konnte diesbezüglich nach Durchsicht der Krankengeschichte keine Aussage getroffen werden.

56 Patientinnen (88,89%) wiesen eine Progesteronrezeptor positive Brustkrebserkrankung auf. Lediglich 3,17% (zwei Patientinnen) zeigten einen negativen Progesteronrezeptor-Status, wobei in jedem dieser Fälle eine Östrogenrezeptor positive Situation nachgewiesen werden konnte. In 44,44% der Fälle (28 Patientinnen) lag eine hochgradig positive, in 33,33% (21 Patientinnen) eine mittelgradig positive und in 11,11% (7 Patientinnen) eine geringgradig positive Progesteronrezeptor-Situation vor. Demnach erhielten alle Patientinnen (100,00%) im Rahmen ihrer Brustkrebserkrankung eine Hormontherapie. Zusätzlich wurde bei 33 Patientinnen (52,38%) eine Radiatio durchgeführt.

Tabelle 6: Hormonrezeptorstatus der Patientinnen

Hormonrezeptor	positiv			negativ	Keine Angabe
	hochgradig	mittelgradig	geringgradig		
Östrogen	46	10	2	-	5
Progesteron	28	21	7	2	5

5.1.5 Rezidiv und Metastasen

Aus der jeweiligen Patientinnengeschichte konnte entnommen werden, dass insgesamt neun der an Brustkrebs erkrankten Frauen (14,29%), im Laufe der Jahre ein lokoregionäres Rezidiv entwickelten. Drei Patientinnen (4,76%) entwickelten ein weiteres Mammakarzinom auf der jeweils kontralateralen Seite. Bei neun Brustkrebspatientinnen erfolgte nach Diagnose des Zweitkarzinoms eine Nachresektion beziehungsweise eine Segmentresektion im Sinne einer brusterhaltenden Therapie. Bei den restlichen drei Patientinnen wurde eine Mastektomie beziehungsweise eine Ablatio mammae durchgeführt.

Eine weitere Patientin (1,59%) entwickelte ein Pankreaskarzinom, eine andere (1,59%) ein Schilddrüsenkarzinom.

Im Weiteren konnte festgestellt werden, dass 16 Studienteilnehmerinnen (25,40%) innerhalb des zahnmedizinischen Untersuchungsintervalls von 13 Jahren Metastasen im Skelett (15,87%) der Lunge (7,94%), der Leber (7,94%), den Lymphknoten (6,35%) und anderen Bereichen (6,35%) entwickelten.

Bei 12 Frauen (19,05%) wurde aufgrund von Metastasen beziehungsweise der erneut auftretenden Krebserkrankung eine Chemotherapie eingeleitet, bei zwei Patientinnen (3,17%) eine erneute Radiatio durchgeführt.

5.2 Prävalenz von MRONJ bei Brustkrebspatientinnen unter Zoledronat-Therapie – 10-Jahres Follow-up Untersuchung

Unter den insgesamt 42 Studienpatientinnen, welche kontaktiert werden konnten, wurden sechs Patientinnen mit einer MRONJ verschiedenen Grades identifiziert.

Nach Durchsicht der Krankengeschichte der telefonisch nicht erreichbaren, oder bereits verstorbenen Patientinnen, konnte bei drei weiteren Frauen festgestellt werden, dass sie nach Verabreichung der antiresorptiven Therapie eine MRONJ entwickelten.

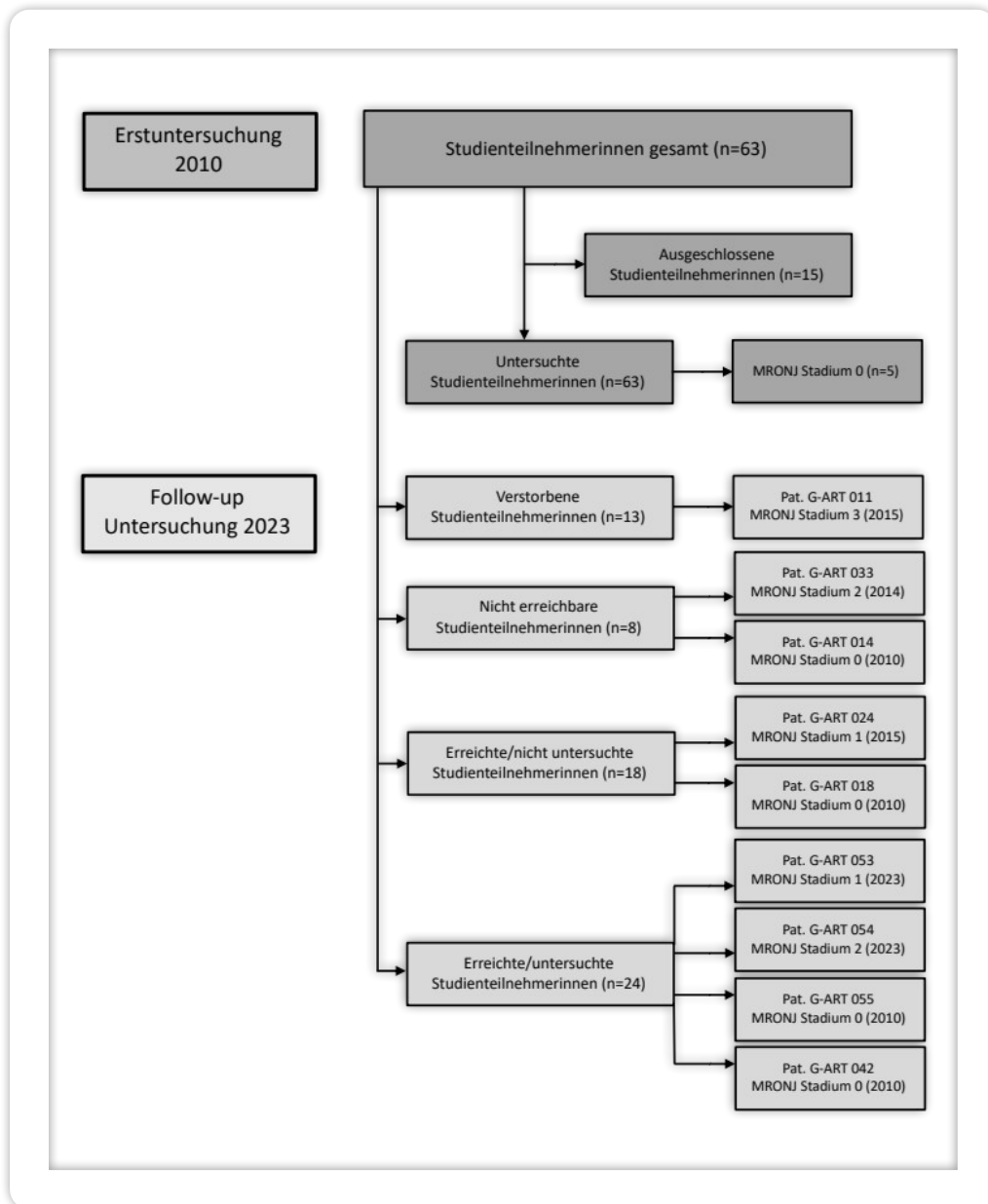


Abbildung 3: Einteilung der Studienpatientinnen

5.2.1 Ergebnisse der telefonisch erreichten und untersuchten Patientinnen (38,10%)

Bei einer der 24 Studienteilnehmerinnen, welche im Rahmen der 10-Jahres Follow-up Untersuchung vorstellig wurde, konnte eine MRONJ Stadium 1 gemäß der Stadieneinteilung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) diagnostiziert werden. 23 Studienteilnehmerinnen zeigten diesbezüglich keinerlei Auffälligkeiten, wobei eine weitere Patientin im Zeitraum von 2010 bis 2023 eine MRONJ Stadium 2 entwickelt hatte und an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz chirurgisch saniert wurde. Zum Untersuchungszeitpunkt im Jahr 2023 konnten hierbei sowohl klinisch, als auch radiologisch unauffällige Befunde festgestellt werden. Beide Patientinnen wiesen mit einer zusätzlichen antiresorptiven Therapie mit Denosumab ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer MRONJ auf.

Zwei weitere Patientinnen dieser Studienpopulation zeigten bei der Erstuntersuchung 2010 eine MRONJ Stadium 0.

5.2.1.1 Patientin G-ART053 (MRONJ Stadium 1)

In einem Fall konnte eine MRONJ Stadium 1 festgestellt werden, wobei regio 17 nach Extraktion eines Zahnes unter perioperativer Antibiose vor 10 Monaten punktuell knöcherne Strukturen sondierbar waren. Aufgrund von Osteoporose stand die Patientin aktuell unter erneuter antiresorptiver Therapie, wobei Denosumab (Prolia®, Amgen, Deutschland) 60mg alle 6 Monate eingenommen wird. Die Patientin klagte über keinerlei Beschwerden und es bestanden keine Infektionszeichen.



Abbildung 4: punktuelle Sondierbarkeit regio 27

5.2.1.2 Patientin G-ART054 (MRONJ Stadium 2)

Die Patientin wurde im März 2023 mit Schmerzen, Schwellung und sondierbaren Knochenstellen regio 24 bis 26 an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz vorstellig. Nach fortgeschrittener Krebserkrankung stand die Patientin mit Denosumab (XGeva®, Amgen GmbH, Deutschland) unter neuerlicher antiresorptiver Therapie, wobei im 4-wöchigen Intervall 120mg subkutan in der Bauchregion appliziert werden. Nach Durchführung einer DVT erfolgte unter perioperativer Antibiose mittels Amoxicillin 1000mg zwei Mal täglich, die chirurgische Sanierung.



Abbildung 5: Kleinbild regio 25-27 vor chirurgischer Sanierung



Abbildung 6: OPG nach chirurgischer Sanierung

Es erfolgte nach Präparation eines Mukoperiostlappens die Extraktion der Zähne 24, sowie 26. Im Anschluss wurden eine Sequesterentfernung und die Glättung scharfer Knochenkanten durchgeführt. Nach Mobilisierung des Mukoperiostlappens durch Periostschlitzung, erfolgte der primäre Wundverschluss.

Anschließend wurden zwei bis drei Mal wöchentlich Spülungen mit Wasserstoffperoxid 3% (H₂O₂) im Rahmen von Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Nach zusätzlicher Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) konnten stabile Schleimhautverhältnisse hergestellt werden.

Die Patientin zeigte bei der 10-Jahres Follow-up Untersuchung wenige Monate nach dem chirurgischen Eingriff sowohl klinisch, als auch radiologisch blande Befunde. Aufgrund des Vorliegens von Lungenmetastasen, welche kurz vor dem Untersuchungszeitpunkt diagnostiziert wurden, steht das weitere therapeutische Prozedere noch nicht fest.

5.2.1.3 Patientin G-ART055 (MRONJ Stadium 0)

Bei der Erstvorstellung der Patientin im Jahr 2010 konnten fistulierende Schleimhautveränderungen regio 46, sowie 47 festgestellt werden. Radiologisch zeigte sich in diesem Bereich ein hyperdenses Knochenareal (Areal mit erhöhter Knochendichte). Als mögliche Ursache für das Vorliegen der Auffälligkeiten konnte eine zuvor durchgeführte Zahnextraktion eruiert werden. Bei der Follow-up Untersuchung konnten bezüglich der Entwicklung einer MRONJ durchwegs blande Befunde erhoben werden.

5.2.1.4 Patientin G-ART042. (MRONJ Stadium 0)

Die Patientin präsentierte sich bei der Erstuntersuchung 2010 mit einer purulenten Fistel nach Zahnextraktion regio 47. Radiologisch zeigte sich eine persistierende Extraktionsalveole. Die Patientin zeigte keinerlei Beschwerden. Bei der Nachuntersuchung 2023 konnten sowohl klinisch, als auch radiologisch keine Auffälligkeiten festgestellt werden.

5.2.2 Ergebnisse der telefonisch erreichten, nicht untersuchten Patientinnen (28,57%)

Unter den 18 Frauen, welche telefonisch erreicht werden konnten, jedoch eine neuerliche Untersuchung aus verschiedenen Gründen ablehnten, konnte eine Patientin identifiziert werden, die im Zeitraum von 2010 bis 2023 eine MRONJ Stadium 1 entwickelt hatte. Anamnestisch und nach Verifizierung durch Einsicht der Krankengeschichte konnte in einem weiteren Fall festgestellt werden, dass bei der Erstuntersuchung 2010 eine MRONJ Stadium 0 diagnostiziert wurde.

5.2.2.1 Patientin G-ART024. (MRONJ Stadium 1)

Bei der Erstuntersuchung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz im Jahr 2010 wurde bei dieser Studienteilnehmerin eine MRONJ Stadium 0 festgestellt. Klinisch zeigte sich eine fistulierende Schleimhautveränderung nach Extraktion des Zahnes 36. Radiologisch zeigte sich ein sklerotisches Areal im Bereich des linken Unterkiefers, sowie eine persistierende Extraktionsalveole mit verdickter Lamina dura im Bereich des Extraktionsgebiets.

Es erfolgte die erneute Vorstellung im November 2015, wobei sich eine freiliegende Knochenstelle regio 37 lingual ohne putride Sekretion entsprechend einer MRONJ Stadium 1 zeigte. Als Ursache dieses Schleimhautdefekts wurde eine Prothesendruckstelle identifiziert. Auch radiologisch konnte eine inhomogene Sklerosierung regio 36 und 37 festgestellt werden. Im Zeitraum zwischen der Erstuntersuchung 2010 und der erneuten Vorstellung 2015 wurde keine zusätzliche antiresorptive Therapie verabreicht .



Abbildung 7: OPG vor chirurgischer Sanierung

Es wurde eine Prothesenkarenz empfohlen. Nach mehrmalig durchgeführter LLLT und Spülungen mittels Wasserstoffperoxid 3% (H₂O₂) erfolgte im Februar 2016 die chirurgische Sanierung im Sinne einer Sequesterentfernung und der Kieferkammkorrektur regio 36 und 37 unter perioperativer Antibiose. Im Weiteren wurde ein retinierter Zahn 38, welcher sich in unmittelbarer Nähe des Operationsgebietes befand operativ entfernt. Abschließend erfolgte der primäre Wundverschluss mittels eines Mukoperiostlappens. Nach regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, sowie LLLT und Spülungen mittels Wasserstoffperoxid 3% (H₂O₂) zeigte sich eine Schleimhautdehiszenz im Operationsgebiet. Im weiteren Verlauf und zwei Mal wöchentlich durchgeführter LLLT, sowie Spülungen mittels Wasserstoffperoxid 3% (H₂O₂) zeigten sich vorerst stabile Verhältnisse. Im August 2016 wurde die Patientin jedoch erneut aufgrund einer spontan sequestrierten Knochenlamelle regio 36 bis 37 bei dehiszenten Schleimhautbedingungen vorstellig. Es erfolgte die neuerliche Entfernung derselben unter perioperativer Antibiose, sowie die Glättung scharfer Knochenkanten. Nach primärem Wundverschluss zeigten sich nach erneut regelmäßig durchgeführten LLL-Behandlungen und Wasserstoffperoxid-Spülungen (H₂O₂) schließlich blande Wundverhältnisse und die Patientin erwies sich bei abschließender Untersuchung 2018 als beschwerdefrei.



Abbildung 8: OPG des linken Unterkiefers nach chirurgischer Sanierung

5.2.2.2 Patientin G-ART018 (MRONJ Stadium 0)

Diese Studienteilnehmerin zeigte bei der Erstuntersuchung 2010 eine Fistel regio 46 nach Implantattherapie. Radiologisch auffällig war eine Sklerose in diesem Bereich. Die Patientin erwies sich als beschwerdefrei. Sie konnte telefonisch erreicht und über die Möglichkeit einer Kontrolluntersuchung informiert werden. Eine solche wurde jedoch von der Patientin abgelehnt.

5.2.3 *Ergebnisse der telefonisch nicht erreichten, oder verstorbenen Patientinnen* (33,33%)

Aus dieser Studienpopulation konnten zwei Patientinnen identifiziert werden, welche nach verabreichter antiresorptiver Therapie im Zeitintervall von 2010 bis 2023 eine MRONJ entwickelten. Bei einer dieser Patientinnen, welche bereits verstorben ist, wurde eine MRONJ Stadium 3 diagnostiziert. Die Verabreichung einer erneuten antiresorptiven Therapie konnte hierbei nach Einsicht der Krankengeschichte nicht verifiziert werden. Die zweite Studienteilnehmerin, welche eine zusätzliche antiresorptive Behandlung mit Denosumab erhielt, wurde 2014 an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz vorgestellt, wo eine MRONJ Stadium 2 festgestellt wurde.

Außerdem konnte eine weitere Patientin ausfindig gemacht werden, welche bei der Erstuntersuchung 2010 eine MRONJ Stadium 0 aufwies.

5.2.3.1 Patientin G-ART011 (MRONJ Stadium 3)

Bei der Erstvorstellung zur Herdbefundung im Jahr 2010 konnten unspezifische radiologische Auffälligkeiten sowohl im rechtsseitigen, als auch linksseitigen Unterkiefer festgestellt werden. Im rechten Unterkiefer war eine persistierende Extraktionsalveole, sowie ein sklerotisches Areal erkennbar. Im linksseitigen Unterkiefer konnten regio 46 Veränderungen der trabekulären Struktur festgestellt werden. Klinisch wurden blande Befunde erhoben, die Patientin war subjektiv beschwerdefrei.

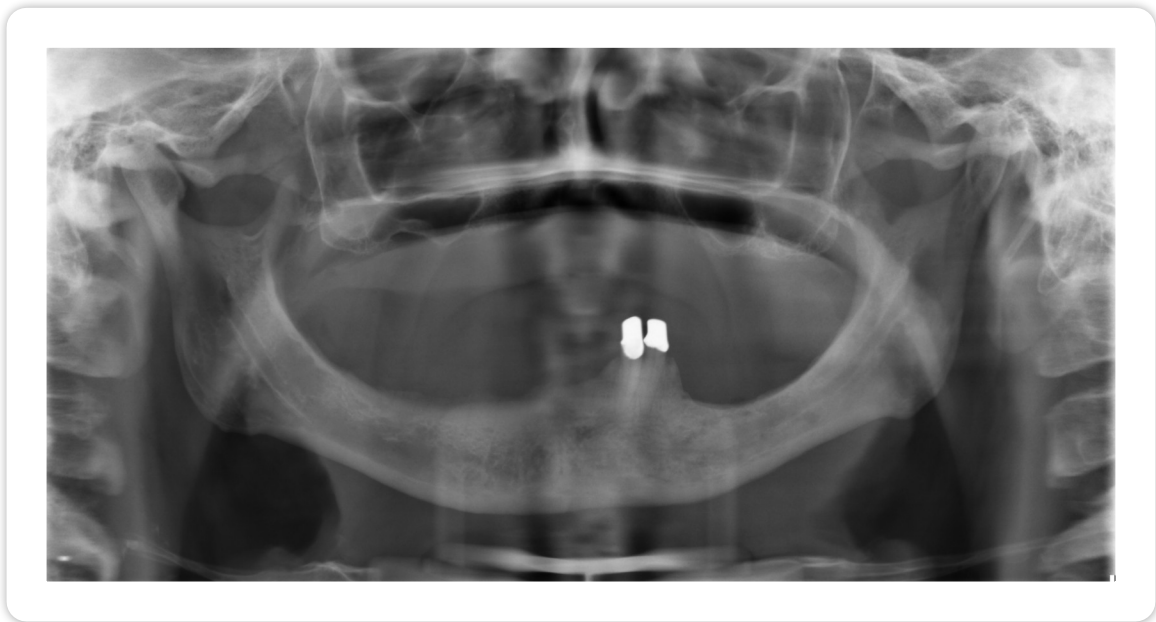


Abbildung 9: OPG bei Erstuntersuchung 2010

2015 wurde bei jener Patientin eine MRONJ Stadium 2 festgestellt. Die Entwicklung konnte auf eine Prothesendruckstelle im Unterkiefer, bei vorhandener Teleskopprothese, zurückgeführt werden. Eine erneute antiresorptive Therapie konnte laut Krankengeschichte nicht festgestellt werden. Die Patientin wurde an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz vorstellig und erstbehandelt. Es zeigte sich ein sondierbares, freiliegendes Knochenareal regio 36 und es erfolgte die piezochirurgische Abtragung des nekrotischen Knochens, sowie die Glättung scharfer Knochenkanten und ein primärer spannungsfreier Wundverschluss. Anschließend erfolgten regelmäßige Wasserstoffperoxid- (H_2O_2) und Chlorhexamed-Spülungen (CHX), sowie eine 15-malige LLLT. Nach initial blanden Wundverhältnissen zeigte sich ein Monat postoperativ eine ca. 3cm lange Dehiszenz regio 33/34. Es erfolgten weiterhin zwei Mal wöchentlich LLL-Behandlungen und die Vorstellung an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Graz, wo das weitere Therapieprozedere geplant wurde. Nach Herstellung eines OP-Splints wurde erneut das nekrotische Knochenareal großzügig entfernt. Ebenfalls mussten die Teleskopzähne des Unterkiefers extrahiert werden, da sich diese im nekrotischen Areal befanden. Abschließend wurde ein spannungsfreier Wundverschluss mittels eines Mukoperiostlappens durchgeführt und die Patientin postoperativ im stationären Setting betreut. Nachdem die Patientin unter stabilen Wundverhältnissen nach Hause

entlassen wurde, erfolgte im Folgemonat, aufgrund einer linksseitigen pathologischen Unterkieferfraktur und einer deutlich erkennbaren Schwellung submandibulär linksseitig, die erneute Vorstellung an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Graz. Es wurde eine Tracheotomie und die neuerliche Entfernung nekrotischer Knochenstrukturen im Bereich des linksseitigen Unterkiefers durchgeführt. Die Rekonstruktion des Defekts erfolgte mittels mikrochirurgisch revascularisiertem Beckenkammtransplantat und einer Osteosynthese-Platte (Grid-Platte).



Abbildung 10: OPG mit Beckenkammtransplantat und Osteosyntheseplatte

Im Juni 2016 zeigte sich in den regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen eine beginnende Dehiszenz im Operationsgebiet. In den folgenden Wochen kam es zu einer Progredienz der Symptomatik und das Osteosynthesematerial konnte von enoral sondiert werden. Das Osteosynthesematerial wurde daraufhin operativ entfernt. Nach regelmäßigen Kontrollen zeigten sich vier Monate postoperativ stabile Wundverhältnisse und die Patientin wurde anschließend prothetisch mittels Totalprothese versorgt.



Abbildung 11: OPG nach Entfernung der Osteosyntheseplatte

In den darauffolgenden Jahren entwickelte die Patientin ein Schilddrüsenkarzinom, sowie Knochenmetastasen, woraufhin eine palliativmedizinische Behandlung eingeleitet wurde. Die Patientin verstarb im Alter von 67 Jahren im Jahr 2018.

5.2.3.2 Patientin G-ART033 (MRONJ Stadium 2)

Nach der Diagnose von Knochenmetastasen und der Einleitung einer erneuten Therapie mit Denosumab (XGeva®, Amgen GmbH, Deutschland), welche nach der zeitlich begrenzten Zoledronat-Therapie in den Jahren 2002 bis 2005 eingeleitet wurde, konnten bei der Patientin bei der Erstvorstellung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz radiologische Auffälligkeiten unbestimmter Genese festgestellt werden. Radiologisch zeigte sich eine persistierende Extraktionsalveole und Veränderungen der trabekulären Struktur regio 36. Die klinische Untersuchung verlief unauffällig, die Patientin war subjektiv beschwerdefrei.



Abbildung 12: OPG nach Extraktion der Zähne 33, 34 und 37

2014 wurde die Patientin nach frustraner Wurzelspitzenresektion und der Extraktion der Zähne 33, 34, sowie 37 aufgrund von Schmerzen und Schwellung im linksseitigen Unterkiefer erneut vorstellig. Es zeigte sich eine Fistel mit Pusentleerung regio 36. Eine Pausierung der Denosumab-Therapie (XGeva®, Amgen GmbH, Deutschland) wurde, sofern onkologisch vertretbar, empfohlen. Es erfolgten zwei Mal wöchentlich Spülungen mit Wasserstoffperoxid 3% (H₂O₂), sowie eine LLLT. Die Patientin wies eine Penicillinallergie auf, weswegen eine Antibiose mit Clindamycin 600mg drei Mal täglich, zwei Tage präoperativ eingeleitet und bis zur Nahtentfernung fortgeführt wurde. Die Sanierung wurde in Lokalanästhesie durchgeführt und nekrotisches Knochengewebe mittels Piezotom entfernt. Anschließend erfolgte die Glättung scharfer Knochenkanten und ein dichter Wundverschluss mittels eines Mukoperiostlappens. Nach mehreren postoperativen Kontrollen konnten blande Wundverhältnisse festgestellt werden und die Patientin erwies sich einige Wochen später als beschwerdefrei.



Abbildung 13: OPG des linken Unterkiefers nach chirurgischer Sanierung

Eine erneute Kontaktaufnahme und Feststellung der derzeitigen Befundlage konnten nicht durchgeführt werden.

5.2.3.3 Patientin G-ART014 (MRONJ Stadium 0)

Hierbei konnte bei der Erstuntersuchung 2010 nach Zahnextraktion im linken Ober- und Unterkiefer eine fistulierende Schleimhautveränderung erkannt werden. Radiologisch zeigte sich eine Veränderung der trabekulären Knochenstruktur.

Es konnten keine aktuellen Daten dieser Patientin erhoben werden, da sie nach der Erstuntersuchung 2010 nicht mehr an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz vorstellig wurde und telefonisch nicht erreicht werden konnte.

5.2.4 Weitere Befunde und Anzeichen für eine MRONJ

Bei der Erstuntersuchung 2010 wurden bei vier weiteren Studienteilnehmerinnen radiologische Auffälligkeiten beschrieben.

5.2.4.1 Patientin G-ART041 (radiologische Auffälligkeiten)

Nach radiologischer Standarduntersuchung konnten im rechtsseitigen Unterkiefer regio 48 Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur unklarer Genese festgestellt werden. Klinisch wurden blande Befunde erhoben, die Patientin war subjektiv beschwerdefrei. Bei der Nachuntersuchung 2023 wurden blande Befunde

erhoben. Die Patientin befindet sich laut eigener Angaben in regelmäßiger zahnärztlicher Kontrolle.

5.2.4.2 Patientin G-ART017 (radiologische Auffälligkeiten)

Diese Patientin zeigte radiologisch ein sklerotisches Areal im Bereich des linken Unterkiefers unklarer Genese. Sie konnte telefonisch erreicht und über die erneute Follow-up Untersuchung informiert werden. Eine erneute Vorstellung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz lehnte die Studienteilnehmerin jedoch ab. Sie bestätigte regelmäßige Kontrollen im niedergelassenen zahnärztlichen Bereich durchzuführen, welche durchwegs bezüglich der Entwicklung einer MRONJ unauffällig verliefen.

5.2.4.3 Patientin G-ART039 (radiologische Auffälligkeiten)

Die Patientin zeigte in der Erstuntersuchung 2010 sowohl im Oberkiefer regio 12, sowie im Unterkiefer regio 46 radiologisch feststellbare hyperdense Knochenareale und persistierende Extraktionsalveolen regio 25, sowie 48. Der klinische Befund verlief unauffällig, die Patientin war subjektiv beschwerdefrei. Die 72-jährige Studienteilnehmerin konnte telefonisch kontaktiert werden. Eine Wiedervorstellung zur Kontrolluntersuchung lehnte die Patientin jedoch aus gesundheitlichen Gründen ab.

5.2.4.4 Patientin G-ART005 (radiologische Auffälligkeiten)

Bei dieser Studienteilnehmerin zeigten sich bei der Erstuntersuchung 2010 fokale Sklerosen regio 36 und 46. Laut eigener Angaben erfolgten seit der letztmaligen Vorstellung an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz zahnärztliche Kontrollen im niedergelassenen Bereich und es kam zu keinerlei Befundprogredienz. Die erneute Vorstellung zur Follow-up Untersuchung wurde seitens der Patientin abgelehnt.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei der Erstuntersuchung 2010 insgesamt fünf Patientinnen eine MRONJ Stadium 0 aufwiesen. Zwei dieser Patientinnen entwickelten in den darauffolgenden Jahren eine MRONJ Stadium 1 (Patientin G-ART024, 2015) beziehungsweise eine MRONJ Stadium 3 (Patientin G-ART011, 2015).

Bei fünf weiteren Studienteilnehmerinnen konnte bei der Erstuntersuchung radiologische Auffälligkeiten bezüglich einer möglichen Entwicklung einer MRONJ detektiert werden. Eine Patientin (Patientin G-ART033, 2014) dieser Studienpopulation entwickelte eine MRONJ Stadium 2 und wurde erneut im Jahr 2014 an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit Graz vorgestellt.

Im Jahr 2023 wiesen zusätzlich zwei Patientinnen (Patientin G-ART053; Patientin G-ART054) eine MRONJ Stadium 2 beziehungsweise Stadium 1, welche im Rahmen der Follow-up Untersuchung diagnostiziert wurde, auf.

Insgesamt wurde bei 9 der ursprünglich 63 Patientinnen im Zeitintervall von 2010 bis 2023 eine MRONJ diagnostiziert. Vier Patientinnen entwickelten eine MRONJ Stadium 0 (Patientin G-ART055, 2010; Patientin G-ART042, 2010; Patientin G-ART018, 2010; Patientin G-ART014, 2010), zwei Patientinnen eine MRONJ Stadium 1 (Patientin G-ART053, 2023; Patientin G-ART024, 2015), zwei Studienteilnehmerin eine MRONJ Stadium 2 (Patientin G-ART054, 2023; Patientin G-ART033, 2014) und in einem Fall kam es zur Ausbildung einer MRONJ Stadium 3 (Patientin G-ART011, 2015).

Dies ergibt eine Lebenszeitprävalenz (kumulatives Risiko) von 9,52% für die Entwicklung einer MRONJ nach zeitlich begrenzter, intravenöser Verabreichung von Zoledronat bei Brustkrebspatientinnen (6 Patientinnen).

Zusätzlich entwickelten drei weitere Patientinnen (4,76%) eine MRONJ. Jene Studienteilnehmerinnen wiesen jedoch mit einer zusätzlichen antiresorptiven Therapie mit Denosumab eine höhere kumulative Dosis antiresorptiver Medikamente auf, und zeigten somit ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Kiefernekrose.

Die Prävalenz zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betrug 10,42%, wobei in 5 Fällen eine MRONJ Stadium 0 diagnostiziert wurde. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 2023 wurde in zwei Fällen eine MRONJ nachgewiesen. Nach Ausschluss der bereits verstorbenen und der aus der Studie ausgeschlossenen beziehungsweise nicht erreichbaren Patientinnen (21 Patientinnen) ergibt dies eine Prävalenz von 4,76%.

5.3 Risikofaktoren und Einflussfaktoren

In 77,78% der oben genannten Fälle, wobei unterschiedliche Ausprägungen einer MRONJ festgestellt werden konnten, führten klassische, in der Literatur ausführlich beschriebene, Risikofaktoren zur Entwicklung einer Osteonekrose. In zwei Fällen (22,22%) konnte kein Triggerfaktor für das Auftreten der MRONJ identifiziert werden.

In insgesamt fünf Fällen (55,56%) entwickelte sich nach Zahnextraktion, in einem Fall nach einer Prothesendruckstelle (11,11%) und in einem Fall nach Implantatsetzung (11,11%) eine MRONJ.

In drei Fällen (33,33%), wobei die Patientinnen eine MRONJ Stadium 1 (Patientin G-ART053), beziehungsweise Stadium 2 (Patientin G-ART054; Patientin G-ART033) entwickelten, standen die Studienteilnehmerinnen aufgrund von Osteoporose, beziehungsweise fortgeschrittener Krebserkrankung mit Denosumab unter erneuter antiresorptiver Therapie. Zweimalig wurde als Trigger für das Auftreten der MRONJ eine Zahnextraktion identifiziert. Bei der dritten Patientin konnte kein Triggerfaktor auffindig gemacht werden.

Fünf der neun Patientinnen (55,56%) wiesen mit dem Vorliegen von Lungen-, Leber-, und Knochenmetastasen eine fortgeschrittene Krebserkrankung auf, wobei eine Studienteilnehmerin zusätzlich ein Schilddrüsenkarzinom entwickelte. Bei zwei Patientinnen (22,22%) wurde eine Chemotherapie, bei einer weiteren Patientin (11,11%) in den nachfolgenden Jahren eine palliativmedizinische Therapie eingeleitet. Der kompromittierte Patientinnenzustand und das damit veränderte Risikoprofil, spielten sicherlich eine entscheidende Rolle in der Entwicklung einer MRONJ.

5.4 Klinische Manifestation und Management-Strategie bei Patientinnen mit BRONJ

Alle der 9 Patientinnen (100,00%), welche eine MRONJ entwickelten, zeigten sowohl klinische, als auch radiologische Auffälligkeiten. Vier Patientinnen (44,44%) waren subjektiv beschwerdefrei, wobei Befunde, wie fistulierende Schleimhautveränderungen nach Zahnextraktionen und Implantationen oder radiologische Auffälligkeiten, wie persistierende Extraktionsalveolen, sowie Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur, ohne Hinweise auf nekrotisches Knochengewebe erhoben werden konnten. Drei Patientinnen (33,33%) zeigten Symptome wie eine Schwellung, oder Schmerzen. Bei fünf Patientinnen (55,56%) lagen sondierbare Knochenstellen mit teilweise putrider Entleerung vor.

In fünf Fällen (55,56%) wurden bei Vorliegen einer MRONJ Stadium 0 beziehungsweise Stadium 1 regelmäßige Kontrollen, als auch regelmäßige Wasserstoffperoxid-Spülungen (H₂O₂), sowie eine LLL-Behandlung durchgeführt beziehungsweise empfohlen. Bei Vorliegen einer höhergradigen MRONJ (Stadium 2 beziehungsweise Stadium 3) erfolgte in allen Fällen (33,33%) eine chirurgische Sanierung unter perioperativer Antibiose, sowie die Durchführung von präoperativen, als auch postoperativen Spülungen mittels Wasserstoffperoxid (H₂O₂), sowie LLL-Behandlungen. In einem Fall (11,11%) erfolgte bei einer MRONJ Stadium 1 ebenfalls eine frühzeitige chirurgische Sanierung.

5.5 Diagnostische Verfahren

Nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese, wurde bei allen Studienteilnehmerinnen (100,00%) eine OPG, sowie ein Kleinbildstatus aller wurzelbehandelten Zähne, sowie Implantate durchgeführt. In zwei Fällen (8,33%) wurde zusätzlich die Durchführung einer DVT angeordnet.

Außerdem erfolgte bei jeder Patientin eine extra-, als auch intraorale klinische Untersuchung, wobei eine Vitalitätsprüfung aller Zähne, welche nicht wurzelbehandelt waren, durchgeführt, sowie Taschensonderungstiefen und Mobilität aller Zähne eruiert

wurden. Es erfolgte die Beurteilung hinsichtlich Klopfdolenz, sowie kariöser Läsionen, als auch eine genaue Inspektion der Schleimhaut und der Zunge.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt anhand von insgesamt sechs Fällen die Entwicklung einer MRONJ unterschiedlichen Grades nach zeitlich begrenzter Zoledronat-Therapie mit einer kumulativen Dosis von 28mg pro Patientin. Außerdem entwickelten drei weitere Studienteilnehmerinnen, welche eine zusätzliche antiresorptive Therapie mit Denosumab erhielten, eine MRONJ.

Gemäß der Stadieneinteilung der AAOMS konnte bei der Erstuntersuchung 2010 in fünf Fällen eine MRONJ Stadium 0 diagnostiziert werden. Eine jener Patientinnen entwickelte in den nachfolgenden Jahren eine MRONJ Stadium 1 (Patientin G-ART024, 2015).

Zwei weitere Patientin (Patientin G-ART033, 2014; Patientin G-ART011, 2015), bei welchen bei der Erstuntersuchung radiologische Auffälligkeiten detektiert werden konnten, entwickelten im Zeitraum der Erstkonsultation und der Follow-up Untersuchung eine MRONJ Stadium 2 beziehungsweise Stadium 3. Patientin G-ART033 erhielt eine zusätzliche antiresorptive Therapie.

Zum Untersuchungszeitpunkt im Jahr 2023 konnte anhand von zwei weiteren Patientinnen eine MRONJ Stadium 1 (Patientin G-ART053, 2023), beziehungsweise eine MRONJ Stadium 2 (Patientin G-ART054, 2023) diagnostiziert werden. Beide Studienteilnehmerinnen standen zum Untersuchungszeitpunkt aus unterschiedlichen Gründen mit Denosumab unter erneuter antiresorptiver Therapie, was das Risikoprofil hinsichtlich der Entwicklung einer MRONJ mit Sicherheit negativ beeinflusste.

6.2 Vergleich mit früheren Studien

In der Literatur werden Prävalenzen und Inzidenzen zwischen 0 bis 26,7% für das Auftreten einer MRONJ bei Patientinnen mit Brustkrebserkrankungen beschrieben. (Lipton et al 2007, Fizazi et al. 2009, Vidal-Real et al. 2015)

Hallmer et al. beschreiben in einer rezenten Studie, welche 242 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs einschließt, dass 16 Studienteilnehmerinnen (6,6%) im Untersuchungszeitraum von 77 Monaten eine MRONJ entwickelten. Die Patientinnen wurden mittels Zoledronat oder Denosumab behandelt. Das Risiko eine MRONJ zu entwickeln war unter Denosumab-Therapie drei Mal höher im Vergleich zu einer Behandlung mit Zoledronat. (Hallmer et al. 2020)

Weitere Studien von Bonacina et al. kommen bei Brustkrebspatientinnen auf eine Prävalenz von 1,2%. Bonomi et al. geben eine Prävalenz von 2,5% für die Entwicklung einer MRONJ nach zeitlich begrenzter Zolendronattherapie an. Aguiar et al. kommen laut ihrer Arbeit zu einer Prävalenz von 11,4%. (Aguiar et al. 2007, Bonacina et al. 2011, Bonomi et al. 2010)

Eine weitere rezente systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Limones et al. zeigt ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung einer MRONJ unter Denosumab-Therapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Zoledronat. Bezüglich der Prognose einer vorliegenden MRONJ konnten jedoch keine Unterschiede festgestellt werden. (Limones et al. 2020)

Daten der vorliegenden Studie zeigen eine relativ häufige Entwicklung von MRONJ nach zeitlich begrenzter Bisphosphonattherapie (9,52%). Das kumulative Risiko für die Entwicklung einer MRONJ bei Brustkrebspatientinnen vorliegender Studie ist zu vergleichen mit den Ergebnissen von Aguiar et al. (11,4%), wobei Patienten mittels Zoledronat über zwei bis 52 Monate (Median 22 Monate) therapiert wurden. (Aguiar et al. 2007)

In vorliegender Studie entwickelten insgesamt 9 von 63 Patientinnen (14,29%) in einem Untersuchungszeitraum von insgesamt 156 Monaten eine MRONJ. Drei davon (4,76%) standen nach zeitlich begrenzter Zoledronattherapie mit einer kumulativen Dosis von 28mg pro Patientin, unter zusätzlicher Denosumab-Therapie. Aus oben

beschriebener Studienpopulation, bestehend aus insgesamt 24 Patientinnen, welche zur Follow-up Untersuchung vorstellig wurden, entwickelten zwei eine MRONJ Stadium 1 beziehungsweise Stadium 2 (Patientin G-ART053, 2023; Patientin G-ART-054, 2023). Beide standen mit Denosumab unter zusätzlicher antiresorptiver Therapie.

Bei keiner der restlichen 22 untersuchten Patientinnen, wobei jeweils die Dauermedikation erhoben und insbesondere nach weiterer antiresorptiver Therapie gefragt wurde, konnte eine zusätzliche beziehungsweise neuerliche antiresorptive Behandlung festgestellt werden. Somit entwickelten 100% der untersuchten Patientinnen, welche nach Zoledronattherapie zusätzlich mit Denosumab behandelt wurden eine MRONJ (Patientin G-ART053, Stadium 1; Patientin G-ART054, Stadium 2), was das erhöhte Risiko einer Denosumab-Behandlung aus den Studien von Hallmer et al., sowie Limones et al. bestätigt. (Hallmer et al. 2020, Limones et al. 2020)

Im Weiteren können auch die Ergebnisse von Then et al., sowie Fehm et al. verifiziert werden, wobei ein erhöhtes Risiko des Auftretens einer MRONJ mit Zunahme der kumulativen Dosis antiresorptiver Medikamente beschrieben werden. (Fehm et al. 2009, Then et al. 2012)

Tabelle 7: Kumulatives Risiko für MRONJ

Studie	Substanz	Kumulatives Risiko für MRONJ
Bamias et al. (2005)	Z, PZ, IZ	2,9%
Durie et al. (2005)	Z, P	4,3%
Guarneri et al. (2005)	P	6,0%
Sanna et al. (2006)	Z, P	6,0%
Aguiar et al. (2007)	Z	11,4%
Lipton et al. (2007)	PZI, D	0,0%
Ibrahim et al. (2008)	Z, PZ	2,3%
Fehm et al. (2009)	Z, ICPZ	4,3%
Fizazi et al. (2009)	PZ, D	0,0%
Walter et al. (2009)	Z, PZI	5,3%
Walter et al. (2010)	Z	20,5%
Bonomi et al. (2010)	Z	2,5%
Valachis et al. (2013)	Z	0,5%
Peddi et al. (2013)	Z	1,3%
Coleman et al. (2014)	Z	1,7%
Henry et al. (2014)	Z	1,1%
Wang et al. (2014)	Z	1,4%
Vidal-Real et al. (2015)	Z	26,7%
Boquete-Castro et al. (2016)	Z	1,1%
Boquete-Castro et al. (2016)	D	1,7%
O’Carrigan et al. (2017)	Z	1,0%
O’Carrigan et al. (2017)	D	0,4%
Macherey et al. (2017)	Z	1,5%
Himmelstein et al. (2017)	Z	1,5%
Raje et al. (2018)	Z	2,8%
Yang et al. (2019)	Z	2,0%
Coleman et al. (2020)	D	5,4%
Hallmer et al. (2020)	Z	6,6%
Ng et al. (2021)	Z	1,6-4%/3,8-18%
Vorliegende Studie (2023)	Z	9,5%

Z = Zoledronat, P = Pamidronat, PZ = Pamidronat + Zoledronat, PZI = Pamidronat + Zoledronat + Ibandronat, ICPZ = Ibandronat + Chlodronat + Pamidronat + Zoledronat, D = Denosumab

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurden fünf Patientinnen identifiziert, wobei eine MRONJ Stadium 0 diagnostiziert und ein konservatives Therapieprozedere eingeleitet wurde. Eine Patientin (Patientin G-ART024) entwickelte im weiteren Verlauf eine MRONJ Stadium 1 und wurde erneut 2015 an der Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheits Graz vorstellig. Somit kam es in 20% der Fälle zu einem Fortschreiten der Kiefernekrose. Der Großteil der Patientinnen (80%) zeigte in

den nachfolgenden Jahren keine Befundprogression, was einen langanhaltenden Therapieerfolg eines konservativen Behandlungsprozederes bei einer MRONJ Stadium 0 widerspiegelt. Dies unterstreicht die Effektivität und Nachhaltigkeit eines konservativen Therapieansatzes bei Patientinnen mit einer MRONJ im Stadium 0, wie auch von der AAOMS empfohlen. (Ruggiero et al. 2022)

Bei sechs Patientinnen wurden bei der Erstuntersuchung radiologische Auffälligkeiten festgestellt, die klinisch keine pathologischen Korrelate zeigten. Zwei jener Studienteilnehmerinnen (33,33%) entwickelten im Zeitraum zwischen der Erstkonsultation und der Follow-up Untersuchung eine MRONJ Stadium 2 beziehungsweise Stadium 3 (Patientin G-ART033, 2014; Patientin G-ART011, 2015). 66,66% zeigten im weiteren Verlauf keine Befundprogression. Radiologische Auffälligkeiten, welche in Zusammenhang mit der möglichen Entstehung einer MRONJ stehen, müssen bei Patienten und Patientinnen, welche eine antiresorptive Therapie erhalten oder erhalten haben mit großer Sorgfalt betrachtet und regelmäßig kontrolliert werden. Dennoch darf das alleinige Vorliegen radiologischer Auffälligkeiten nicht überbewertet werden und sollte im besten Fall stets mit einer klinischen Untersuchung einhergehen.

Walter et al. untersuchte 78 Patienten mit Multiplem Myelom hinsichtlich einer MRONJ nach Zoledronattherapie, wobei in 20,5% der Fälle eine Kiefernekrose in unterschiedlicher Ausprägung festgestellt werden konnte. Weitere 81 Patienten konnten bezüglich der Entwicklung einer Kiefernekrose nach antiresorptiver Therapie befragt werden, wobei in 4,9% eine positive Rückmeldung erfolgte. (Walter et al. 2010)

Bezugnehmend auf vorliegende Studie kann festgehalten werden, dass mithilfe einer genauen klinischen Untersuchung, sowie einer radiologischen Abklärung Frühstadien einer MRONJ diagnostiziert werden konnten. 44,44% der Patientinnen, bei denen eine MRONJ festgestellt wurde, erwiesen sich als subjektiv asymptomatisch. Zwei davon entwickelten in weiterer Folge eine MRONJ Stadium 1 (Patientin G-ART024, 2015) beziehungsweise Stadium 3 (Patientin G-ART011, 2015). Eine frühzeitige Diagnose kann nur durch regelmäßig durchgeführte radiologische, als auch klinische Kontrolluntersuchungen gestellt werden. In Anlehnung daran ist eine Studie von

Ripamonti et al. zu erwähnen, in welcher die Verringerung von Kiefernekrosen durch zahnärztliche Präventivmaßnahmen beschrieben wird. (Ripamonti et al. 2009)

Somit können zum einen Frühstadien einer MRONJ durch regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen detektiert, zum anderen aber auch Präventivmaßnahmen durchgeführt werden, um mögliche Trigger wie oralchirurgische Behandlungen, Implantationen, infektiöse Erkrankungen des Kieferknochens oder Druckstellen zu verhindern beziehungsweise frühzeitig kontrolliert zu sanieren.

In der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass in 55,6% eine Zahnextraktion, in 11,1% eine Prothesendruckstelle und in 11,1% eine Implantation der Entwicklung einer MRONJ vorausgingen.

Eine rezente systematische Übersichtsarbeit von McGowan et al., sowie eine Studie von Vahtsevanos et al. zeigen ähnliche Ergebnisse. Das häufigste auslösende Ereignis für die Entwicklung einer MRONJ stellt ihren Daten zufolge ebenfalls die Zahnextraktion mit 45% beziehungsweise 57,5% dar. (McGowan et al. 2018, Vahtsevanos et al. 2009)

Weitere Studien zeigen, dass Zahnextraktionen in 62% bis 82% der Fälle der auslösende Faktor zur Entwicklung einer MRONJ sind. (Aljohani et al. 2017, Hallmer et al. 2018, Saad et al. 2012)

Im Weiteren sind laut Literatur in 47% der Fälle die Mandibula, in 20% der Fälle die Maxilla, und in 5,5% beide im Falle des Auftretens einer MRONJ betroffen. In 27,5% der Fälle konnte ihren Daten zufolge keine Aussage diesbezüglich getroffen werden. (McGowan et al. 2018, Khan et al. 2015 et 2017)

In vorliegender Studie war bei sechs Patientinnen (66,7%) die Mandibula, bei zwei Patientinnen die Maxilla (22,2%) und bei einer Patientin (11,1%) beide von einer MRONJ unterschiedlichen Grades betroffen.

Gemäß der „S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)“ der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie (DGMKG) mit letzter Aktualisierung 2018, kann bei oben genannter Patientinnenpopulation von einem mittleren Risikoprofil, mit einer Prävalenz für eine MRONJ von 1%, ausgegangen werden. Dem Position Paper der AAOMS, mit letztem Update aus dem Jahr 2022, ist zu

entnehmen, dass das kumulative Risiko für die Entwicklung einer MRONJ durchschnittlich unter 5% liegt. Das Risiko für eine MRONJ für Patienten und Patientinnen mit malignen Erkrankungen, welche mit Zoledronat behandelt werden, ist laut Studien um das zwei- bis 10-fache erhöht, verglichen mit Krebspatienten und -patientinnen, die mit einem Placebo-Medikament therapiert werden. (Ruggiero et al. 2022, Schiegnitz et al. 2019)

Mit zusätzlicher Denosumab-Therapie aufgrund onkologischer Indikation weist Patientin G-ART054, welche eine MRONJ Stadium 2 entwickelte, laut genannter Leitlinien ein hohes Risikoprofil, mit einer Prävalenz zwischen 1 bis 21% für die Entwicklung einer MRONJ, auf. (Schiegnitz et al. 2019)

Die International Task Force on ONJ merkt an, dass weitere Grunderkrankungen, sowie zusätzliche Medikamenteneinnahme und fortgeschrittenes Alter, Einfluss auf das mögliche Auftreten einer Kiefernekrose haben können. (Khan et al. 2017)

Die Patientinnen aus vorliegender Studie, welche eine MRONJ entwickelten, nahmen durchschnittlich vier Medikamente ein, wobei bei einer Patientin keine Medikamentenanamnese erhoben werden konnte, und waren zum Zeitpunkt des Auftretens der MRONJ durchschnittlich 57 Jahre alt. Somit zeigte jene Patientinnenpopulation, aufgrund ihrer medizinischen Vorgeschichte, ihres Alters und ihrer medikamentösen Behandlung ein erhöhtes Risikoprofil für eine MRONJ.

Laut McGowan et al. stellt den schwerwiegendsten Medikamenten-assoziierten Risikofaktor eine MRONJ zu entwickeln die Chemotherapie dar, gefolgt von einer Kortikosteroidbehandlung. (Mc Gowan et al. 2018)

Bei zwei der 9 Studienteilnehmerinnen (22,2%), welche eine MRONJ entwickelten (Patientin G-ART042, Stadium 0; Patientin G-ART054, Stadium 2), wurde aufgrund einer metastasierten Krebserkrankung eine Chemotherapie durchgeführt, was zu einem erhöhten Risiko führte.

Eine systemische Übersichtsarbeit von Ng et al. zeigte, dass das Risiko für eine MRONJ bei Krebspatienten, welche mit Zoledronat behandelt wurden, nach zwei-jähriger Therapie zwischen 1,6% und 4% liegt. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren beträgt das Risiko 3,8% bis 18%. (Ng et al. 2021)

Die Studienteilnehmerinnen aus vorliegender Studie wurden über drei Jahre mit Zoledronat therapiert. Es konnte ein kumulatives Risiko von 9,53% für die Entwicklung einer MRONJ eruiert werden, was somit den Ergebnissen von Ng et al. entspricht.

6.3 Implikation für die klinische Praxis

Aufgrund des demografischen Wandels, der Zunahme von malignen Erkrankungen und der daraus resultierenden vermehrten Häufigkeit der Verabreichung von antiresorptiven Substanzen, ist die ausführliche Aufklärung der Patienten und Patientinnen bezüglich potentieller Nebenwirkungen unerlässlich. Zum einen, um die Patientensensibilität hinsichtlich beginnender Symptome zu verbessern, zum anderen aber auch um die Adhärenz zu einer fortdauernden risikoadaptierten zahnärztlichen Begleitung inklusive regelmäßiger Kontrollen zu fördern.

Voraussetzung für den Nutzen einer solchen Begleitung ist jedoch, dass Zahnmediziner frühe Stadien einer MRONJ erkennen und suffizient behandeln können beziehungsweise Patienten, welche unter antiresorptiver Therapie stehen, in eine ordnungsgemäße zahnärztliche Nachsorge integrieren. Der Therapieerfolg von MRONJ ist umso größer, je weniger fortgeschritten die Erkrankung ist. (Rugani et al. 2013)

Um die adäquate Nachsorge zu gewährleisten, ist es notwendig, Patienten und Patientinnen, welche eine antiresorptive Therapie erhalten und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Kiefernekrose zeigen, in ein spezielles Monitoring-System einzuschließen. Dies macht häufig die Zusammenarbeit mit spezialisierten Abteilungen notwendig, da im Routinebetrieb einer zahnärztlichen Praxis nicht ausreichend Zeit und Ressourcen für eine umfassende, als auch regelmäßige Überwachung und Prävention zur Verfügung stehen.

In vorliegender Studie gaben insgesamt 30 Patientinnen (71,43%) an in halbjährlicher bis jährlicher zahnärztlicher Kontrolle zu sein. Vier (44,44%) der neun Studienteilnehmerinnen, welche eine MRONJ entwickelten, gaben an, dass sie nicht regelmäßig zu zahnärztlichen Kontrollen vorstellig wurden. Somit war die Möglichkeit eine MRONJ frühzeitig zu erkennen und eine Therapie einzuleiten nicht gegeben.

Eine Studie von Mucke et al. zeigte, dass die Einführung eines strikten zahnmedizinischen Überwachungssystems das Risiko für die Entwicklung einer MRONJ um das 2,5-fache reduziert, verglichen mit symptomorientierten zahnärztlichen Behandlungen. (Mucke et al. 2016)

Bisphosphonate wie Zoledronat weisen eine sehr lange Halbwertszeit von Monaten bis Jahren auf, bei Denosumab beträgt diese im Durchschnitt vier bis sechs Wochen. Das Risiko für das Auftreten einer MRONJ ist jedoch laut rezenter Studien bei einer Therapie mit Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonatbehandlungen erhöht. (Limonés et al. 2020, Schiegnitz et al. 2018)

Auch vorliegende Studie bestätigte, dass es auch lange Zeit nach der Verabreichung einer antiresorptiven Therapie, zum Auftreten einer MRONJ kommen kann. So trat bei zwei Patientinnen (Patientin G-ART024, 2015; Patientin G-ART024) im Jahr 2015, und somit neun Jahre nach dem Ende der Bisphosphonatbehandlung eine MRONJ auf. Eine erneute antiresorptive Therapie konnte hierbei im Rahmen der intensiven Anamnese nicht festgestellt werden. Außerdem konnte in drei Fällen (Patientin G-ART053, Stadium 1; Patientin G-ART054, Stadium 2; Patientin G-ART033, Stadium 2) eine MRONJ festgestellt werden, wobei eine zusätzliche antiresorptive Therapie mit Denosumab zum Zeitpunkt des Auftretens pathologischer Befunde, bestand.

Im Falle der Therapie mit Denosumab empfiehlt das rezente Positionspapier der AAOMS eine Karenzzeit von drei bis vier Monaten vor einem oralchirurgischen Eingriff. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass es aufgrund der verkürzten Halbwertszeit zu einer Regeneration des Knochenbaus kommen kann, was wiederum in potentiell verbesserten Heilungsraten der Behandlung resultieren kann. Hinsichtlich einer Pausierung der Bisphosphonattherapie kann derzeit noch keine Empfehlung ausgesprochen werden. (Schiegnitz et al. 2018, Ruggiero et al. 2022)

Das therapeutische Vorgehen sollte möglichst frühzeitig und chirurgisch erfolgen. In vorliegender Studie wurde in vier von neun Fällen (44,44%) eine chirurgische Intervention durchgeführt, wobei ein Mal eine MRONJ Stadium 1, zwei Mal eine MRONJ Stadium 2 und ein Mal eine MRONJ Stadium 3 vorlag. Die chirurgische Intervention führte in 100,00% der Fälle zu einer vollständigen Regression der pathologischen Befundlage. Anzumerken ist jedoch, dass bei Patientin G-ART024

(MRONJ Stadium 1) die chirurgische Sanierung wiederholt werden und bei Patientin G-ART011 (MRONJ Stadium 3) eine ausgedehnte chirurgische Behandlung mit insgesamt drei-maliger Wiederholung erfolgen musste.

Wie auch in der Literatur bereits beschrieben, geht eine frühzeitige chirurgische Intervention mit sehr guten Heilungsraten einher. Dies konnte anhand des Beispiels von Patientin G-ART024 (MRONJ Stadium 1) bestätigt werden, wobei bei einer MRONJ Stadium 1 eine chirurgische Behandlung erfolgte. Aus diesem Grund sollte bei Vorliegen einer MRONJ immer eine chirurgische Sanierung in Erwägung gezogen und individuell abgeschätzt werden. (Otto et al. 2014)

Im Weiteren kann auf Basis der durchgeführten Studie die Aussage getroffen werden, dass konventionelle radiologische Verfahren, wie OPG, Kleinbildstatus, als auch DVT oder CT zufriedenstellende Ergebnisse zur Beurteilung des Kieferknochens hinsichtlich des Vorliegens einer MRONJ, als auch zur Monitorisierung radiologisch suspekter Regionen, bieten. Zum Einsatz von nuklearmedizinischen Verfahren kann keine Aussage getroffen werden.

Adjuvante Maßnahmen, wie desinfizierende Spülungen, LLLT, sowie die Gabe von Antibiotika, wie Penicilline sind zum einen wichtig, um chirurgische Maßnahmen zu unterstützen. Zum anderen können konservative Therapie-Schemata bei erheblichen Begleiterkrankungen, die eine operative Behandlung ausschließen, angewandt werden, um Symptome zu lindern und die Progression der Erkrankung zu mindern. In frühen Stadien kann die konservative Therapie zur Heilung führen. (Agrillo et al. 2012, Montefusco et al. 2008, Ruggiero et al. 2022, Vescovi et al. 2012)

Diese Annahmen können anhand oben beschriebener Fälle bestätigt werden. Hinsichtlich der Antibiotikaverabreichung kamen bei oben genannter Patientinnenpopulation vorwiegend Penicilline (88,9%) zur Anwendung. In einem Fall (11,1%) wurde aufgrund einer Penicillin-Allergie auf Clindamycin, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Lincosamide, zurückgegriffen.

6.4 Limitationen der Studie

Im Rahmen der 10-Jahres Follow-up Untersuchung konnten 42 der ursprünglich 63 Patientinnen erneut kontaktiert und 24 Studienteilnehmerinnen untersucht werden. 13 Patientinnen waren bereits verstorben, acht weitere konnten telefonisch nicht erreicht werden. Bei jenen acht Patientinnen, welche über die Möglichkeit einer erneuten Untersuchung nicht informiert werden konnten, als auch jenen 13 Frauen, welche bereits verstorben waren, wurde die Krankengeschichte eingesehen und Daten der vergangenen Jahre erhoben. Befunde aus dem niedergelassenen zahnärztlichen Bereich wurden nicht eingesehen, aktuelle radiologische Befunde der nicht untersuchten Patientinnen, standen in 20 von 21 Fällen (95,24%) nicht zur Verfügung. Die Beurteilung hinsichtlich des Auftretens einer MRONJ im Untersuchungsintervall von 2010 bis 2023 war dadurch eingeschränkt.

Im Weiteren beleuchten die meisten Vergleichsstudien einen viel kürzeren Zeitraum zur Beurteilung des Auftretens einer MRONJ. Ebenso bezieht die AAOMS die große Schwankungsbreite einzelner Studien hinsichtlich des kumulativen Risikos eine MRONJ zu entwickeln auf die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume. (Ruggiero et al. 2022)

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Bisphosphonaten und des dadurch bestehenden Risikos der Entwicklung einer MRONJ, kann es auch nach sehr vielen Jahren noch zur Ausbildung einer MRONJ kommen. Die vorliegenden Zahlen zeigen im Vergleich zu den meisten anderen Studien höhere Inzidenz- beziehungsweise Prävalenzraten. Dies kann einerseits darauf beruhen, dass ein längeres Untersuchungsintervall mit insgesamt 13 Jahren gewählt wurde. Zum anderen führen teilweise fehlende klinische Untersuchungen bei retrospektiven Studiendesigns, sowie die fehlende Implikation der MRONJ Stadium 0 in die Diagnostik zu niedrigeren Prävalenz- und Inzidenzraten.

6.5 Ausblick für zukünftige Forschung und präventive Maßnahmen

Um ausführliche Informationen über Langzeitfolgen einer Bisphosphonattherapie zu gewinnen, ist es notwendig weitere Untersuchungen mit einem langen Untersuchungsintervall durchzuführen. Ebenso sind die mögliche Einflüsse wie zunehmendes Alters, Co-Medikation, Allgemeinerkrankungen und vorausgegangene antiresorptive Therapie unklar und exakte Mechanismen hinsichtlich der Pathogenese einer MRONJ unbekannt.

Laut dem aktuellsten Position Paper der AAOMS konnten viele weitere Medikamente, wie beispielsweise monoklonale Antikörper oder Tyrosinkinase-Inhibitoren, identifiziert werden, welche zu einer MRONJ führen, beziehungsweise das Fortschreiten einer solchen beschleunigen können. (Ruggiero et al. 2022)

Aufgrund der zunehmenden Anzahl neuer antiresorptiver, beziehungsweise antiangiogener Substanzen, sind weitere Untersuchungen hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen auf jeden Fall notwendig. Im Weiteren sind Studien erforderlich, um die Auswirkungen einer neuerlichen antiresorptiven oder antiangiogenen Therapie im Hinblick auf zuvor durchgeführte Bisphosphonattherapien zu eruieren.

7 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie zeigt eine im Vergleich zur Literatur relativ hohe Prävalenz für die Entwicklung einer MRONJ unterschiedlicher Stadien unter Brustkrebspatientinnen, welche über drei Jahre adjuvant mittels Zoledronat behandelt wurden.

Um eine MRONJ in möglichst frühem Stadium erkennen zu können, ist auf der einen Seite die genaue Aufklärung der Patienten und Patientinnen, welche eine antiresorptive Therapie erhalten, erforderlich. Zum anderen bedarf es der Schulung und Sensibilisierung von Zahnärzten und Zahnärztinnen, sowie der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen jenen und anderen Fachrichtungen, welche antiresorptive Behandlungen einleiten, um Patienten und Patientinnen in ein geeignetes Vor- und Nachsorgeprogramm zu integrieren. Nur so kann eine möglichst günstige Ausgangssituation vor Therapiebeginn, sowie eine andauernde adäquate Begleitung gewährleistet werden. Durch regelmäßige Kontrollen können Risikofaktoren frühzeitig beseitigt, sowie im Falle des Auftretens einer MRONJ, eine solche im Frühstadium behandelt werden, was maßgebend für den Therapieerfolg ist.

8 Literaturverzeichnis

1. Aapro M, Saad F. Bone-modifying agents in the treatment of bone metastases in patients with advanced genitourinary malignancies: a focus on zoledronic acid. *Ther Adv Urol*. 2012;4(2):85-101.
2. Abdelmoula LC, M'barek RB, Yahia CBH, Tekaya R, Testouri N, Chaabouni L, Zouari R. Bisphosphonates: indications in bone diseases other than osteoporosis. *Tunis Med*. 2011;89(6):511-6.
3. Adami, S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Cascio VL. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int*. 1987;41(6):326-31.
4. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):369-76.
5. Aft R. Protection of bone in premenopausal women with breast cancer: focus on zoledronic acid. *Int J Womens Health*. 2012;4:569–76.
6. Aft R. Current perspectives on skeletal health and cancer progression across the disease continuum in breast cancer - the role of bisphosphonates. *Ecancermedicalsecience*. 2012;6:265.
7. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(3):352-9.
8. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, Gennaro P, Cascino F, Mitro V, Ungari C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1741–7.
9. Aguiar BD, Bohn Sarmiento U, Cabrera Suarez MA, Aguiar Morales J. Assessment of renal toxicity and osteonecrosis of the jaws in patients receiving zoledronic acid for bone metastasis. *Ann Oncol*. 2007;18:556–560
10. Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017;45:1493.
11. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 13 ed. Urban & Fischer. 2022;729 ff.
12. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl): 75-84.
13. Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, Anastasilakis CD, Makras P. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:295-306.
14. Avile´s A, Nambo MJ, Neri N, Castae´e-da C, Cleto S, Huerta-Guzman J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol*. 2007;24:227-30.

15. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, Zervas K, Baer MR, Meiller T, Dimopoulos MA. Natural history of osteone- crosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):5904-9.
16. Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):561–74.
17. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34): 8580-7.
18. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE, CONDOR Collaborative Group, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, Desaranayke A, Gilbert A, Gilbert GH, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson VP, Williams OD, Yin W. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case– control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res.* 2011;90(4):439-44.
19. Bartl R, von Treschkow E, Bartl C: *Bisphosphonat Manual-Springer Verlag, Berlin New York Heidelberg, ISBN 3-540-25362-9; 2006.*
20. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indications, strategies. Berlin/New York: Springer; 2007.*
21. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20(17):3719–36.
22. Berenson JR, Yellin O, Crowley J, Makary A, Gravenor DS, Yang HH, Upadhyaya, Flinn IW, Staszewski H, Tiffany NM, Sanani Shamel, Farber CM, Morganstein N, Bolejack V, Nassir Y, Hilger JD, Sedaradi A, Shamouelian A, Swift RA. Prognostic factors and jaw and renal complications among multiple myeloma patients treated with zoledronic acid. *Am J Hematol.* 2011;86(1):25-30.
23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1809-22.
24. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RLM, Tan M, Ruzicky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal fracture trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243-54.
25. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Lippuner K, Cummings SR, Hue TF, Mukhopadhyay A, Tan M, Aftring RP, Eastell R. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: A randomized second extension to the HORIZON-Pivotal fracture trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2015;30:934-44.

26. Bleibler F, Konnopka A, Benzinger P, Rapp K, König HH. The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany – a demographic simulation model. *Osteoporos Int.* 2013;24: 835–47.
27. Body JJ, Diel I, Bell R. Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. *Semin Oncol.* 2004; 31(5 Suppl 10):73-8.
28. Body JJ. Breast cancer. Bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6258–63.
29. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc,* 2011. 77:b147.
30. Bonomi M, Nortilli R, Molino A, Sava T, Santo A, Caldara A, Cetto GL. Renal toxicity and osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with bisphosphonates: a long-term retrospective analysis. *Med Oncol,* 2010. 27(2):224-9.
31. Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008 Sep;44(9):857-69.
32. Boquete-Castro A, Gomez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27: 367.
33. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423(6937): 337-42.
34. Brandao CM, Machado GP, Acurcio FD. Pharmacoeconomic analysis of strategies to treat postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(6):924-37.
35. Bugueno J.M., Migliorati C.A. AAOM clinical practice statement: subject: the use of serum C-terminal telopeptide cross-link of type 1 collagen (CTX) testing in predicting risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) *Oral. Surg. Oral. Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017;124:367-368.
36. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):85-95.
37. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:1243-51.
38. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, Cesne AL, Reichardt P, Gelderblom H, Grimer RJ, Choy E, Skubitz K, Seeger L, Schuetze SM, Henshaw R, Dai T, Jandial D, Palmerini E. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: A multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1719-29.
39. Coleman R. Potential use of bisphosphonates in the prevention of metastases in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2007;7:29-35.
40. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone.* 2011;49(1):71-6.
41. Coleman R, Gnant M, Morgan G, Clezardin P. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(14):1059-67.

42. Coleman, R., et al., Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:124-37.
43. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, Martin M, Iwata H, Hegg R, Glaspy J, Perianez AM, Tonkin K, Deleu I, Sohn J, Crown J, Delaloge S, Dai T, Zhou Y, Jandial D, Chan A. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): An international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 21:60, 2020.
44. Copley JB, Wuthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant.* 2011;25(1):24-39.
45. Dallas C. *Kurzlehrbuch Pharmakologie.* 1 ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2014; p.177 ff.
46. Dedes PG, Gialeli C, Tsonis AI, Kanakis I, Theocharis AD, Kletsas D, Tzanakakis GN, Karamanos NK. Expression of matrix macromolecules and functional properties of breast cancer cells are modulated by the bisphosphonate zoledronic acid. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820(12): 1926-39.
47. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020; 26(1): 63-78.
48. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg.): *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.* W. Zuckschwerdt Verlag. 2021.
49. Di Fede O, Fusco V, Matranga D, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: a retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. *Eur J Intern Med.* 2013 Dec;24(8):784-90.
50. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsonos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006 Jul;91(7):968-71.
51. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chandussi S, Cavalli F, Lenarda R: Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med.* Jan; 50(1): 30-5 (2009)
52. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005;353(1):99-102; discussion 99.
53. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, Tsoumpira MK, Duan X, Triffitt JT, Kwaasi AA, Dunford JE, Barnett BL, Oppermann U, Lundy MW, Boyde A, Kashemirov BA, McKenna CE, Russell RG. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 2011; 49(1):20-33.
54. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, Marx R, Ruggiero S, Dimopoulos M, Raisch DW, Singhal S, Carson K, Obadina E, Trifilio S, West J, Bennett CL. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1166-72.
55. English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, Price DK, Fig WD. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:579–83.

56. Engroff SL, Kim DD. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: is there a role for resection and vascularized reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(11):2374–85.
57. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, Riedel ER, Carlson DL, Schoder H, Farooki A, Fournier M, Halpern JL, Tunick SJ, Huryn JM. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008;13(8):911-20.
58. Expert panel recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws. Professional education material. East Hanover, NJ, Novartis; 2004.
59. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;42(3):175–95.
60. Fehm T, Beck V, Banyas M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, Solomayer EF, Wallwiener D, Krimmel M. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar;112(3):605-9.
61. Fehm T, Zwirner M, Wallwiener D, Seeger H, Neubauer H. Antitumor activity of zoledronic acid in primary breast cancer cells determined by the ATP tumor chemosensitivity assay. *BMC Cancer.* 2012;12:308.
62. Fellows JL, Rindal DB, Barasch A, Gullion CM, Rush W, Pihlstrom DJ, Richman J, DPBRN Collaborative Group. ONJ in two dental practice-based research network regions. *J Dent Res.* 2011;90(4):433-8.
63. Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, Ferri A. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;66(5):999-1003.
64. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(8):1117-24.
65. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377:813-22.
66. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:1564–1571.
67. Fleisch H, Russel RGG, Straumann F. Effect of Pyrophosphate on Hydroxyapatite and its Implications in Calcium Homeostasis. *Nature* 212. 1966;901-903.
68. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007 Jan-Mar;7(1):2-8.
69. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megias J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(2):e236-41.

70. Ganapathy N, Gokulnathan S, Balan N, Maheswaran T, Venkatesan. Bisphosphonates: An update. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012 Aug;4(Suppl 2):410-3.
71. Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen – Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie. 11. ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 2019; p. 696 ff.
72. Groetz KA, Piesold J-U, Al-Nawas B. Bisphosphonat- assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF online www.awmf.org. 2012.
73. Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D’Amico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 Years. *Ocologist.* 2005 Nov-Dec;10(10):842-8.
74. Guo Z, Rong W, Jianfeng G, Weiming Z, Yi L, Ning L, Jieshou L. The efficacy and safety of bisphosphonates for osteoporosis or osteopenia in Crohn’s disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;58(4):915-22.
75. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjornland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw-a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Dec;126: 477-485.
76. Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, Malmström P, Andersson G. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020 Sep;130(3): 252-257.
77. Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Womens Health.* 2012;4:455–69.
78. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadgab-Raj S, Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1125–32.
79. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, Moos R, Hungria V, Cosa L, Woll PJ, Scagliotti G, Smith G, Feng A, Jun S, Dansey R, Yeh H. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: An analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer.* 2014 Mar;22(3):679-87
80. Hatoum HT, Lin SJ, Guo A, Lipton A, Smith MR. Zoledronic acid therapy impacts risk and frequency of skeletal complications and follow-up duration in prostate cancer patients with bone metastasis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):55-62.
81. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, Yee G, Biermann JS, Chlebowski RT, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol.* 2000; 18(6):1378-91.
82. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, Qin R, Go RS, Grubbs SS, O’Connor T, Velasco MR, Weckstein D, O’mara A, Loprinzi CL, Shapiro CL. Effect of

- longer-Interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:48.
83. Hofbauer LC, Gärtner R, Heufelder AE: Aktueller Stand zur Therapie mit Bisphosphonaten. *Dtsch med Wschr*. 1997;122:835-841.
 84. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):826-36.
 85. Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi HS, Kim KM, Kim KJ, Rhee Y, Lim SK. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporos Int*. 2010;21:847–53.
 86. Huang WW, Huang C, Liu J, Zheng HY, Lin L. Zoledronic acid as an adjuvant therapy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(7):e40783.
 87. Huang WH, Lee SY, Weng CH, Lai PC: Use of alendronate sodium (fosamax) to ameliorate osteoporosis in renal transplant patients: a case–control study. *PLoS One*. 2012;7(11): e48481.
 88. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, Indresano AT, Lo JC: Radiographic findings on bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Sep;68(9):2232-40.
 89. Ibrahim T, Barbanti F, Giorgio-Marrano G, Mercatali L, Ronconi S, Vicini C, Amadori D. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist*. 2008 Mar;13(3):330-6.
 90. Irvin W Jr, Muss HB, Mayer DK. Symptom Management in Metastatic Breast Cancer. *Oncologist*. 2011 Sep;16(9):1203-1214.
 91. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 2007;18(12):2015-9.
 92. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(3):349-53.
 93. Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev*. 2002;28:65-74.
 94. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3–23.
 95. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8–24.
 96. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(10):2155-9.

97. Lai XS, Yang LP, Li XT, Liu JP, Zhou ZW, Zhou SF. Human CYP2C8: structure, substrate specificity, inhibitor selectivity, inducers and polymorphisms. *Curr Drug Metab.* 2009;10(9):1009-47.
98. Le Goff B, Berthelot JM, Maugars Y, Romas E. Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease. *Curr Pharm Des.* 2010;16(27):3045-52.
99. Lemound J, Eckardt A, Kokemuller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, Rücker M, Rana M, Gellrich NC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Investig.* 2012;16(4):1143-52.
100. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:4431–4437.
101. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD006250.
102. Mast G, Otto S, Mucke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, Wolff KD, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Pautke C. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(7):568-71
103. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol.* 2013 Sep;49(9):977-83.
104. Lesclous P, Grabar S, Abi Najm S, Carrel JP, Lombardi T, Saffar JL, Samson J. Relevance of surgical management of patients affected by bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A prospective clinical and radiological study. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):391-9.
105. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol.* 2003;21:28-34.
106. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25:e326-36.
107. Lin JH. Bisphosphonates: A Review of Their Pharmacokinetic Properties. *Bone.* 1996;18:75-85.
108. Little DG, Peat RA, McEvoy A, Williams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zoledronic acid treatment results in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young Wistar rats. *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):2016-22.
109. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):243-53.
110. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277-84.
111. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003;61:1115-1117.

112. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
113. Marx RE, Cillo JR Jr, Ulloa JJ: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12): 2397-410.
114. Marx RE. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):107–19.
115. Masche UP: Bisphosphonate. *Pharma-kritik.* 2006;28(5):17-20.
116. Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, Wolff KD, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Pautke C. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(7):568-71
117. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:415-23.
118. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2018;24(4):527–36.
119. Mehrotra B. Safety profile of intravenous bisphosphonates. *Semin Oncol.* 2007;34(4):24-7.
120. Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. *J Clin Oncol.* 2004;22:4867-68.
121. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladonovic B, Glasmacher A, Kumar A, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May;16(5):CD003188.
122. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83-93.
123. Montefusco V, Gay F, Spina F, Miceli R, Maniezzo M, Ambrosini TM, Farina L, Piva S, Palumbo A, Boccadoro M, Corradini P. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(11):2156-62.
124. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross F, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Child JA. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9757):1989–99.
125. Morgan GJ, Child AJ, Gregory WM, Szubert AJ, Cocks K, Bell SE, Navarro-Coy N, Drayson MT, Owen RG, Feyler S, Ashcroft AJ, Ross FM, Byrne J, Roddie H, Rudin C, Cook G, Jackson GH, Wu P, Davies FE. Effect of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):743–52.
126. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Szubert AJ, Bell SE, Drayson MT, Owen RG, Ashcroft AJ, Jackson GH, Child JA. Effects of induction and maintenance plus long-term bisphosphonates on

- bone disease in patients with multiple myeloma: the Medical Research Council Myeloma IX Trial. *Blood*. 2012;119(23):5374-83.
127. Mücke T, Deppe H, Hein J, et al: Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – a prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:1689
 128. Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, Holzle F. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009;37(5):291-7.
 129. Mutschler E. *Arzneimittelwirkungen, Pharmakologie-Klinische Pharmakologie-Toxikologie*. 11 ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. 2019; p.695 ff.
 130. Ng TL, Tu MM, Ibrahim MFK, Basulaiman B, McGee SF, Srikanthan A, Fernandes R, Vandermeer L, Stober C, Sienkiewicz M, Jeong A, Saunders D, Awan AA, Hutton B, Clemons MJ. Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2021;29:925.
 131. O’Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD003474.
 132. Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract*. 2007;13(4):223-9.
 133. O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Jul;67(7):1363-72.
 134. O’Ryan FS, Lo JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(8):1844-53.
 135. Otto S: *Medication-related osteonecrosis of the jaws – Bisphosphonates, denosumab, and new agents*, ed. S. Otto. Berlin: Springer. 2014.
 136. Otto S, Hafner S, Grotz KA, The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(3):589-92.
 137. Otto S, Schuler K, Ihrler S, Ehrenfeld M, Mast G. Osteonecrosis or metastases of the jaw or both? Case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1185-8.
 138. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C, Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(4):303-9.
 139. Pautke C, Bauer F, Bissinger O, Tischer T, Kreutzer K, Steiner T, et al. Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(1):125-9.
 140. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff KD, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Kolk A. Fluorescence-guided bone resection in

- bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(1):84-91.
141. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther.* 2007;29:1548-58.
 142. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database. *J Bone Miner Res.* 2013;28(3):455-63.
 143. Pazianas M, Abrahamsen B: Does bisphosphonate treatment reduce the risk of future cancer? *Chin Clin Oncol.* 2019 Oct;8(S1):S3.
 144. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 39: 97, 2013.
 145. Phal PM, Myall RWT, Assael LA, Weissman JL: Imaging finding of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Jun-Jul;28(6):1139-45
 146. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E, Quarta G, Stelitano C, Caparotti G, Luminari S, Musto P, Natale D, Broglia C, Cuoghi A, Dini D, Di Tonno P, Leonardi G, Pianezze G, Pitini V, Polimeno G, Ponchio L, Masini L, Musso M, Spriano M, Pollastri G; Gruppo Italiano Studio Linfomi. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(1):56-64.
 147. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2013;19(2):403-10.
 148. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garcia-Sanz R, Durie B, Legiec W, Krejci M, Laribi K, Zhu L, Cheng P, Warner D, Roodman GD. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: An international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:370.
 149. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(22):3577-81.
 150. Rennert G, Pichev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1146-50.
 151. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients - a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;32(3):289-295.
 152. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislaghi E. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol/ESMO.* 2009;20(1):137-145

153. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000;66(2):100-3.
154. Rugani P, Luschin G, Jakse N, Kirnbauer B, Lang U, Acham S. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clin Oral Invest.* 2014;18:401-7.
155. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
156. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
157. Ruggiero SL, Drew SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res.* 2007;86(11):1013-21.
158. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):2-12.
159. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218:38-46.
160. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
161. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - 2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-943.
162. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Croucher PI, Shipman C, Fleisch HA. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res.* 1999;14(2):53–65.
163. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008; 19(6):733-759.
164. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011;49:2-19.
165. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, Palmerini E, Casali P, Gronchi A, Parry M, Campanacci DA, Scoccianti G, Wagrodzki M, Ferrari S, Dijkstra S, Pienkowski A, Grimer R. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Sep;44(9):1384-90.
166. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carriere P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three

- blinded active- controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23:1341-7.
- 167.Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct;377(15):1417-27.
- 168.Salgueiro M, Stribos M, Zhang LF, Stevens M, Awad ME, Elsalanty M. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. *EPMA J.* 2019;10(1): 21-29.
- 169.Sanna G, Preda L, Buschini R, Cossu Rocca M, Ferretti S, Adamoli L, Verri E, Franceschelli L, Goldhirsch A, Nole F. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2006 Oct;17(10):1512-6.
- 170.Santini D, Vincenzi B, Galluzzo S, Battistoni F, Rocci L, Venditti O, Schiavon G, Angeletti S, Uzzalli F, Caraglia M, Dicuonzo G, Tonini G. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and long-lasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007 Aug;13(15):4482-6.
- 171.Santos LL, Cavalcanti TB, Bandeira FA. Vascular effects of bisphosphonates - a systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2012;5:47-54.
- 172.Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, Alcoceba M, Chillon MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 2008;112(7):2709-12.
- 173.Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Voss P, Grötz KA: S3-Leitlinie Antiresorptiva-assozierte Kiefernekrose (AR-ONJ). 2019. p.13 ff.
- 174.Scriba GKE. Bisphosphonate im Überblick. *Pharmazie in unserer Zeit* 2000;1:50-6.
- 175.Sedghizadeh PP, Jones AC, LaVallee C, Jelliffe RW, Le AD, Lee P, Kiss A, Neely M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling for assessing risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(2):224-32.
- 176.Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:61-6.
- 177.STATISTIK AUSTRIA: Österreichisches Krebsregister (Stand 19.01.2022) und Todesursachenstatistik. 2022.
- 178.Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28:5132-9.
- 179.Such E, Cervera J, Terpos E, Bagan JV, Avaria A, Gomez I, Margaix M, Ibanez M, Luna I, Cordon L, Roig M, Sanz MA, Dimopoulos MA, Rubia J. CYP2C8 gene polymorphism and bisphosphonate-

- related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2011;96(10):1557-9.
180. Then C, Horauf N, Otto S, Pautke C, von Tresckow E, Röhnisch T, Baumann P, Schmidmaier R, Bumeder I, Oduncu FS. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie*. 2012;35(11):658-64.
 181. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, Hughes PJ, Leach JW, Swenson KK, Gopalakrishnan R. A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(4):386-92.
 182. Torregrosa JV, Ramos AM: Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2010;30(3):288-96.
 183. Torregrosa JV, Duran CE, Barros X, Blasco M, Arias M, Cases A, Campistol JM. Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrologia*. 2012;32(3):329-34.
 184. Torres SR, Chen CSK, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Santos ECA, Drew SP, Hung KC, Schubert MM. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(5):695-703.
 185. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, Borromeo G. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(8):1360-6.
 186. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5356-62.
 187. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Gnant M, Eidtmann H, Brufsky AM, Aft R, Tevaarwerk AJ, Swenson K, Lind P, Mauri D. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 18:353, 2013.
 188. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Bonanini M, Ferri T, Nammour S. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(1):5-13.
 189. Vidal-Real C, Pérez-Sayáns M, Suárez-Peñaranda JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2015;20:e267–e272
 190. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer*. 2009;115:1631-7.

191. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinisch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med.* 2010 Jul 8;6:11
192. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett.* 2014;7: 1997.
193. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, Altmeyer A, Csermak-Renner K, McGrath L, Lantwicki L, Hohneker JA. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients - May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 May; 62(2):148-52.
194. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, Blum C, Grötz KA, Wagner W. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med.* 2010; 6:11.
195. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, Schramm A, Hemprich A, Hirsch E, Winter K. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(6):804-11.
196. Wittekind C. *TNM Klassifikation Maligner Tumoren.* 8 ed. Wiley-VCH. 2016.
197. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753-61.
198. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med.* 2005; 165(3):346-7.
199. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xiang RL. The incidence and relative risk of adverse events in patients treated with bisphosphonate therapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 2019 June 9;11.
200. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12(3):233-47.
201. Yates J. A meta-analysis characterizing the dose-response relationships for three oral nitrogen-containing bisphosphonates in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):253-62.
202. Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer. *Clin Interv Aging.* 2012;7:331-8.
203. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa , Nagata T, Urade M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(4):365-83.
204. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahitsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 2006;134(6):620-3.

205.Zhong DN, Wu JZ, Li GJ. Association between CYP2C8 (rs1934951) polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients on bisphosphonate therapy: a meta-analysis. *Acta Haematol.* 2013;129(2):90-5.