

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ANZEICHEN DER MEDIKAMENTEN-BEZOGENEN OSTEONEKROSE DER
KIEFER IN DER ZAHNÄRZTLICHEN RÖNTGENDIAGNOSTIK.

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Manja Klingelhöffer

2015

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR MUND-, KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. TORSTEN E. REICHERT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ANZEICHEN DER MEDIKAMENTEN-BEZOGENEN OSTEONEKROSE DER
KIEFER IN DER ZAHNÄRZTLICHEN RÖNTGENDIAGNOSTIK.

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Manja Klingelhöffer

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Dr. Ulrich Wahlmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Peter Proff

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2015

Inhaltsverzeichnis

GLOSSAR	3
1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG.....	5
2 GEGENWÄRTIGER STAND DER LITERATUR	6
2.1 KNOCHENGeweBE.....	6
2.1.1 Struktur und Funktion	6
2.1.2 Bonemodeling und -remodeling	10
2.1.3 Osteoblasten-Osteoklasten-Interaktion	11
2.2 BISPHOSPHONATE	14
2.2.1 Chemischer Aufbau und Interaktion mit dem Knochen	16
2.2.2. Zelluläre Aufnahme und Wirkung von Bisphosphonaten.....	18
2.2.3 Folge der antiresorptiven Wirkung auf ossärer Ebene.....	19
2.2.4 Pharmakokinetik.....	20
2.2.5 Indikation	20
2.3 DENOSUMAB.....	21
2.4 MEDIKAMENTEN-BEZOGENE OSTEONEKROSE DER KIEFER (MRONJ)	22
2.4.1 Definition der MRONJ.....	23
2.4.2 Pathophysiologie.....	23
2.4.3 Stadieneinteilung.....	25
2.4.4 Klinische und radiologische Befunde	28
2.4.5 Inzidenz und Prävalenz.....	29
2.4.6 Risikofaktoren der MRONJ	30
3 PATIENTEN UND METHODEN	31
3.1 PATIENTEN	31
3.1.1 Einschlusskriterien	31
3.1.2 Risikofaktoren für die Ausbildung einer MRONJ.....	32
3.2 METHODE	32
3.2.1 Definition und Beispielbilder der radiologischen Zeichen	34
3.2.2 Statistische Auswertung.....	44
4 ERGEBNISSE.....	46
4.1 DEMOGRAPHISCHE UND ALLGEMEINE ERGEBNISSE DES GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIVS	46
4.1.1 Alter und Geschlecht	46
4.1.2 Grunderkrankungen der Prüfgruppe.....	46
4.1.3 Ergebnisse zur antiresorptiven Medikamenteneinnahme der Prüfgruppe.....	47

4.1.4 Medikamentöse Risikofaktoren der Prüfgruppe.....	49
4.1.5 Häufigkeit der klinisch manifestierten MRONJ im gesamten Patientenkollektiv.....	49
4.2 RADIOLOGISCHE ZEICHEN.....	50
4.2.1 Sequester.....	50
4.2.2 Sklerosierung im Röntgenbild, „bimssteinartiger“ Knochen.....	52
4.2.3 Differenz der Sklerosierung zwischen Alveolarfortsatz und Corpus mandibulae.....	55
4.2.4 Sichtbare Extraktionsalveolen.....	56
4.2.5 Verstärkung der Lamina dura.....	58
4.2.6 Auflösung der Lamina dura.....	58
4.2.7 Verstärkung der Kortikalis im Bereich der Linea obliqua.....	59
4.2.8 Verstärkte Darstellung des Canalis mandibulae.....	60
4.2.9 Doppelkontur der Unterkieferbasis.....	61
4.2.10 Schüsselförmiger Defekt.....	62
5 DISKUSSION	64
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	75
7 AUSBLICK.....	77
8 LITERATUR.....	78

Glossar

MRONJ – *Medication-Related OsteoNecrosis of the Jaw* oder Medikamenten-bezogene Osteonekrose der Kiefer

OPTG – Orthopantomogramm

PSA – Panoramaschichtaufnahme

Tab. – Tabelle

Abb. – Abbildung

BMP - *bone morphogenetic protein*

ILG - *insulin-like growth factor*

BMU - *bone multicellular unit*

BRC - *bone remodeling compartment*

M-CSF – *Macrophage-colony stimulating factor*

RANKL - *Receptor Activator of NFκB-Ligand*

RANK - *Receptor Activator of NFκB*

IL-1 – *Interleukin-1*

OPG – Osteoprotegerin

TGF - *Transforming Growth Factor*

ATP – Adenosintriphosphat

IPP – Isopentenylpyrophosphat

DMAPP – Dimethylallylpyrophosphat

FPP – Farnesylpyrophosphat

GGPP – Geranylgeranylpyrophosphat

VEGF - *vascular endothelial growth factor*

AAOMS - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

BRONJ - *Bisphosphonate-Related OsteoNecrosis of the Jaw* oder Bisphosphonat-bezogene Osteonekrose der Kiefer

KG – Kontrollgruppe

PG – Prüfgruppe

AT⁺ - Patienten mit antiresorptiver Therapie

AT⁻ - Patienten ohne antiresorptive Therapie

MRONJ⁺ - klinisch manifeste Osteonekrose im Bereich der Kiefer

MRONJ⁻ - keine klinisch manifeste Osteonekrose im Bereich der Kiefer

AT⁺MRONJ⁺ - Patienten mit antiresorptiver Therapie und klinisch manifester Osteonekrose im Bereich der Kiefer

AT⁺MRONJ⁻ - Patienten mit antiresorptiver Therapie ohne klinisch manifester Osteonekrose im Bereich der Kiefer

OR – Odds Ratio

CT – Computertomographie

DVT – Digitale Volumetomographie

MRT – Magnetresonanztomographie

GOÄ – Gebührenordnung für Ärzte

GOZ – Gebührenordnung für Zahnärzte

1 Einleitung und Fragestellung

Bisphosphonate und Denosumab sind antiresorptiv wirkende Medikamente, die aufgrund ihrer Fähigkeit Osteoklasten zu inaktivieren, bei Erkrankungen mit einer gesteigerten Knochenresorption zum Einsatz kommen. Sie stellen einen der wichtigsten Therapieansätze bei Osteoporose, Morbus Paget, dem Multiplen Myelom und bei ossären Metastasen maligner Tumorerkrankungen dar (Bartl, Tresckow et al. 2006, Fleisch 2007, Ruggiero, Dodson et al. 2014, Wahlmann 2014). Durch ihre Anwendung konnte die Zahl der skelettbezogenen Ereignisse (Vielzahl skelettaler Komplikationen wie pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks, Bestrahlung des oder Operationen am Knochen) signifikant reduziert werden, was die Lebensqualität für den betroffenen Patienten steigert und die Prognose verbessert (Powles, Paterson et al. 2002, Rosen, Gordon et al. 2003, Cummings, Martin et al. 2009, Fizazi, Carducci et al. 2011, O'Halloran, Boyd et al. 2014). Eine über eine lange Zeit nicht erkannte und erstmalig 2003 durch Robert Marx beschriebene ernstzunehmende Nebenwirkung dieser Medikamente ist die Medikamenten-bezogene Osteonekrose der Kiefer (MRONJ) (Marx 2003).

Die Diagnose MRONJ erfolgt fast ausschließlich aufgrund ihres klinischen Bildes (freiliegender Knochen mit oder ohne Infektion, intra-/extraorale Fisteln) (Phal, Myall et al. 2007). Eine große Herausforderung stellt die frühzeitige Erkennung des Risikos für die Entwicklung nekrotischen Knochens dar, bevorzugt noch bevor er sich durch freiliegende Knochenareale zeigt (Leite, Ogata et al. 2014). Die regelmäßige Anfertigung von dentalen Übersichtsaufnahmen (Orthopantomogramm [OPTG], Panoramaschichtaufnahme [PSA]) unter antiresorptiver Therapie kann hier für die Erkennung erster Zeichen eine wichtige Rolle spielen.

Zu diesen Zeichen zählen die Sklerosierung der *Lamina dura* mit erweitertem Parodontalspalt oder die Auflösung der *Lamina dura*, ein „bimssteinartiges“ Aussehen des Knochens mit Verlust der Trabekelstruktur, die verstärkte Darstellung des *Canalis mandibulae*, persistierende Extraktionsalveolen, eine Verstärkung der Kortikalis im Bereich der *Linea obliqua* und im späteren Verlauf die Ausbildung schüsselförmiger Defekte und die Sequestrierung (Ruggiero, Gralow et al. 2006, Phal, Myall et al. 2007, Marx 2013, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung dentaler Übersichtsaufnahmen auf diese Anzeichen als Prädiktor für das Risiko der Ausbildung einer Kieferosteonekrose.

2 Gegenwärtiger Stand der Literatur

2.1 Knochengewebe

2.1.1 Struktur und Funktion

Das Knochengewebe ist neben dem Knorpelgewebe eine Hauptkomponente des Skeletts und erfüllt im Organismus mehrere Funktionen. Zum einen handelt es sich um ein hochdifferenziertes Stützgewebe, das wichtige Organe schützt, zum anderen erfüllt es auch eine zentrale metabolische Funktion und dient u. a. als Kalzium- und Phosphationenspeicher. So befinden sich etwa 99 % des im Körper vorhandenen Kalziums im Knochen (Welsch and Deller 2010). Eine weitere Funktion des Knochengewebes ist die Beherrbergung des Knochenmarks als Stätte der Blutbildung (Löffler and Petrides 2014), auch eine Funktion als endokrines Organ wird heute diskutiert (Guntur and Rosen 2012).

Knochengewebe setzt sich zu ca. 80 % aus anorganischen (davon 10 % Wasser) und zu 20 % aus organischen Bestandteilen zusammen. Dabei wird die Funktion des Knochengewebes besonders stark durch die extrazelluläre Matrix definiert, die wiederum deutlich von anorganischem Material gekennzeichnet ist und dem Knochen durch diese Verkalkung eine besonders hohe Druck- und Zugfestigkeit verleiht (Löffler and Petrides 2014).

Die Zellen des Knochengewebes sind die Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten. Osteoprogenitorzelle, Osteoblasten und Osteozyten stellen hierbei verschiedene funktionelle Phasen eines Zelltyps dar und stammen von mesenchymalen Stammzellen ab, während Osteoklasten mit den Makrophagen verwandt sind und letztendlich ebenfalls aus Stammzellen des Knochenmarks entstehen (Welsch and Deller 2010).

Hauptbestandteil der organischen **extrazellulären Matrix** sind Fibrillen aus Kollagen vom Typ I, III und V/XI (90 %). Sie dienen der strukturellen Organisation des Knochens und verleihen ihm seine elastische Festigkeit. Die übrigen 10 % entfallen auf nicht kollagene (u. a. die Proteoglycane Decorin und Biglycan, Fibronectin) und andere extrazelluläre Matrixproteine (u. a. Tenascin, Thrombospondin, Osteopontin, Knochensialoprotein). Diese spielen eine Rolle bei der Differenzierung und Funktion der Osteoblasten und Osteoklasten. Die kristalline Form des Kalziumphosphats

(Hydroxylapatit $\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_3[\text{OH}]$), die im alkalischen Milieu von Osteoblasten abgeschieden wird, stellt den Hauptteil der anorganischen Matrix dar (Welsch and Deller 2010, Löffler and Petrides 2014).

Osteoprogenitorzellen sind die Vorläuferzellen der Osteoblasten und differenzieren sich schrittweise aus mesenchymalen Stammzellen zu ausgereiften Osteoblasten. Sie befinden sich auch noch im Erwachsenenalter als schmale hellkernige Zellen im Endost und Periost und werden bei Bedarf durch lokal entstehende Wachstumsfaktoren (z. B. *bone morphogenetic protein 2*, BMP-2) sowie verschiedener Hormone aktiviert und teilen sich dann (Welsch and Deller 2010, Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012).

Osteoblasten sind als knochenbildende Zellen für die Synthese der Knochenmatrix zuständig und liegen während der Knochenbildung in epithelähnlichen Verbänden freien Knochenoberflächen auf. Die von ihnen sezernierte, noch nicht mineralisierte Matrix nennt sich Osteoid. Die Membran der Osteoblasten ist reich an alkalischer Phosphatase, einem für die Mineralisation unerlässlichen Bestandteil (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012). Osteoblasten sezernieren Kollagene, Proteoglykane, Osteocalcin, Osteopontin, Osteonectin, *bone morphogenetic protein* (BMP) und andere Proteine. Außerdem produzieren sie para- und autokrin Wachstumsfaktoren (z. B. *insulin-like growth factors* 1 und 2, ILG1 und ILG2) und Zytokine, die u. a. die Osteoklasten aktivieren, und sie besitzen daneben selbst Rezeptoren für diese Stoffe (Welsch and Deller 2010). Etliche Osteoblasten werden während der Knochenneubildung in das mineralisierte Osteoid eingemauert und transformieren hierdurch zu Osteozyten. Ein sehr großer Teil der Osteoblastenpopulation stirbt nach der Ausscheidung der Knochenmatrix durch Apoptose ab. Ein anderer Teil tritt in einen Ruhezustand ein und bildet u. a. die Population der endostalen Saumzellen („*endosteal lining cells*“) (Welsch and Deller 2010, Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012).

Endostale Saumzellen bestehen aus verschiedenen Zelltypen - den mesenchymalen Stammzellen, Osteoprogenitorzellen und ruhenden sowie aktiven Osteoblasten - und liegen allen inneren Knochenoberflächen auf. Am Ort des Knochenumbaus lösen sich diese Zellen vom Knochenuntergrund und bilden eine Art Baldachin, so dass hier die Osteoblasten und Osteoklasten vom Knochenmark separiert werden (Sims and Martin 2014). Dieser Baldachin aus endostalen Saumzellen

scheint eine große Rolle im Rahmen des Knochenstoffwechsels zu spielen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese endostalen Saumzellen durch Mediatoren, die von Osteoklasten freigesetzt werden, angeregt werden, die Differenzierung von Osteoblasten zu initiieren. Werden Osteoklasten nun gehemmt, z. B. durch Bisphosphonate, bleibt diese Rekrutierung von Osteoblasten aus. Dies könnte die schlechte Frakturheilung unter Bisphosphonattherapie erklären (Jensen, Andersen et al. 2014).

Osteozyten entstehen aus Osteoblasten, indem sie durch neugebildete Knochenmatrix „eingemauert“ werden. Sie stellen somit morphologisch veränderte, terminal ausdifferenzierte Osteoblasten dar. Durch zahlreiche lange zytoplasmatische Fortsätze, die in den sog. *Canaliculi* liegen, sind sie miteinander und mit der Knochenoberfläche verbunden und bilden hierdurch ein wichtiges Zirkulations- und Kommunikationssystem. Osteozyten gelten als die Mechanosensoren des Knochens und können über Belastungssignale Osteoblasten aktivieren. Außerdem leiten sie bei Mikrofrakturen Reparaturmaßnahmen ein, erkennen Veränderungen innerhalb der *Canaliculi* und nehmen Einfluss auf die Knochenerneuerung (sog. *remodeling*). Die Versorgung der Osteozyten erfolgt über Gefäße der *Havers-Kanäle*. Sind diese intakt, können Osteozyten mehrere Jahre überleben (Bartl, Tresckow et al. 2006, Welsch and Deller 2010).

Osteoklasten – als Hauptangriffspunkt der Bisphosphonate - sind vielkernige Zellen, die im Organismus für die Knochenresorption, d. h. für den Abbau der verkalkten Knochenmatrix zuständig sind. Sie entstehen durch die Fusion einzelliger Vorläuferzellen. Diese Progenitorzellen zirkulieren im Blut, aus ihnen gehen auch die Makrophagen hervor. Aktive Osteoklasten liegen der Knochenoberfläche direkt auf und sind an den Rändern u. a. über Integrine in der Zellmembran fest mit den Matrixbestandteilen des Knochens verbunden. Zwischen dem Osteoklasten und dem Knochen befindet sich die von den Osteoklasten selbst geschaffenen Resorptionslakunen („*Howship-Lakunen*“), innerhalb dieser die Zellmembran der Osteoklasten zahlreiche dicht aneinander liegende Falten bildet (Oberflächenvergrößerung durch „*ruffled border*“). Innerhalb der *Howship-Lakunen* findet die Knochenresorption statt. Hierfür sezerniert der Osteoklast H^+ -Ionen, die die Kalzium-Verbindungen auflösen und über eine in der Zellmembran der Osteozyten verankerte ATPase in die Resorptionslakune transportiert werden. Innerhalb der *Howship-Lakunen* entsteht so ein saures Milieu, das für den Abbau der organischen Matrix durch saure Hydrolasen notwendig

ist. Die frei werdenden Matrixfragmente werden vom Osteoklasten mittels Endozytose aufgenommen und durch Transzytose auf die Zellrückseite transportiert und abgegeben (Bartl, Tresckow et al. 2006, Coxon and Taylor 2008, Welsch and Deller 2010, Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012, Löffler and Petrides 2014).

Makroskopisch besteht Knochengewebe aus der festen, in der Peripherie der einzelnen Knochen gelegenen und reich vaskularisierten Kompakta und der im Zentrum des Knochens gelegenen Spongiosa. Die Spongiosa besteht aus einem feinen Netzwerk sich verzweigender Knochenbälkchen (Trabekel), die selbst keine Blutgefäße enthalten. Jedoch befinden sich zwischen den Bälkchen große Räume, die durch blutbildendes Gewebe oder Fettgewebe ausgefüllt sind (Welsch and Deller 2010). Durch Diffusion werden die in den Trabekeln enthaltenden Osteozyten aus den Gefäßen des Knochenmarks versorgt (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012).

Histologisch handelt es sich bei ausgereiftem Knochen um Lamellenknochen. Diese Knochenlamellen sind innerhalb der Kompakta meist konzentrisch um längs verlaufende Blutgefäße angeordnet und bilden das sog. Osteon oder *Havers-System* (siehe Abb. 2-1). Im Zentrum eines Osteons befindet sich der sog. *Havers-Kanal* mit den entsprechenden Blutgefäßen. Diese können die *Havers-Kanäle* verlassen und durch *Volkman-Kanäle* Querverbindungen aufbauen. Die Versorgung der Spongiosa mit dem enthaltenen Knochenmark erfolgt durch die *Arteriae nutritiae*. Diese dringen ohne Verzweigungen durch die Kompakta, kehren innerhalb der Spongiosa zum Teil um und speisen dann wieder auch die *Havers-Gefäße* innerhalb der Kompakta (Welsch and Deller 2010, Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012).

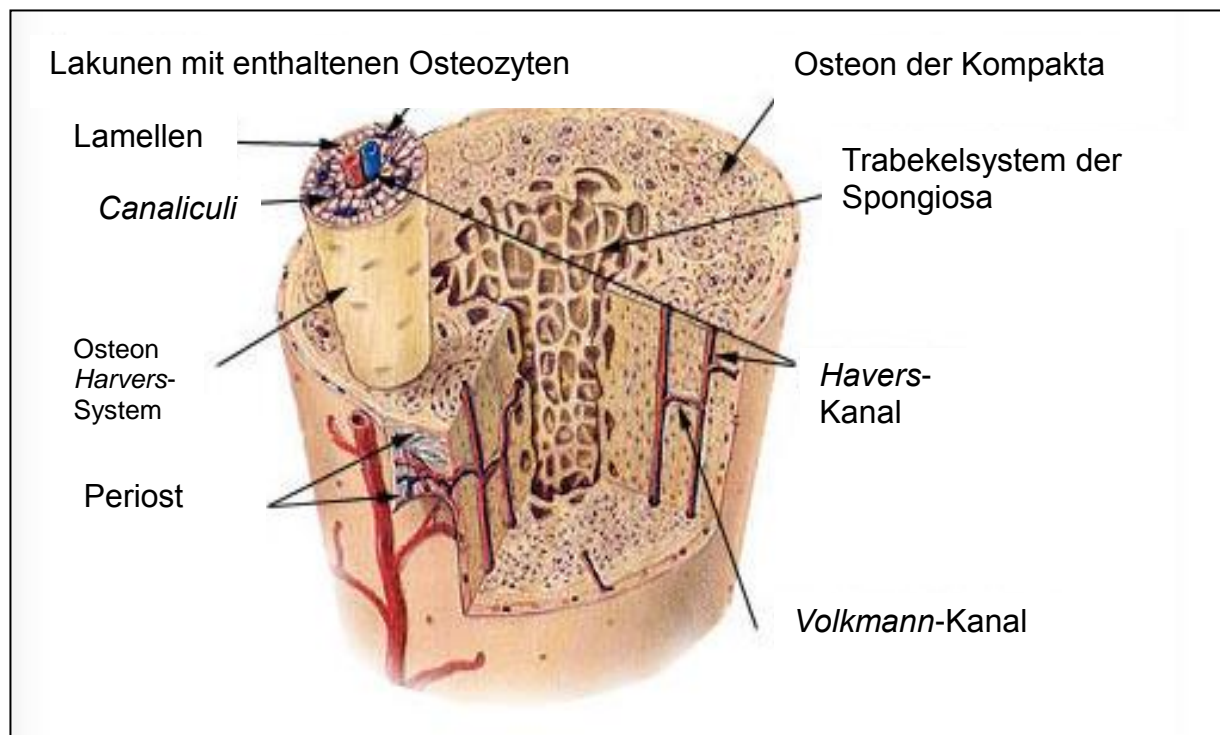


Abb. 2-1: Schematischer Aufbau des Lamellenknochens.

Quelle: <http://training.seer.cancer.gov/anatomy/skeletal/tissue.html>

2.1.2 Bonemodelling und -remodeling

Das während der Ossifikation zuerst gebildete Knochengewebe wird Geflechtknochen genannt. Hier liegen die Kollagenfasern ungeordnet vor, es findet ein reger Knochenumbau durch Osteoblasten und Osteoklasten statt. Das Geflechtknochengewebe wird letztendlich nach mechanischen Erfordernissen in Lamellenknochen umgewandelt (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012). Dieser Prozess wird als *Modeling* bezeichnet, ermöglicht das Körperwachstum und ist etwa mit dem 20. Lebensjahr abgeschlossen. Dabei findet hauptsächlich eine Zunahme der Knochenmasse statt, der Knochen erhält seine endgültige Form und Größe (Sims and Martin 2014).

Auch im erwachsenen Lamellenknochen muss zeitlebens „alter“ oder beschädigter Knochen abgebaut und durch neuen Knochen ersetzt werden, um Materialermüdung vorzubeugen und Mikroschäden zu reparieren. Auch kann die Knochenmenge der Kompakta und die Spongiosa-Architektur der Beanspruchung funktionell angepasst und andererseits bei Bedarf durch Knochenabbau Kalzium bereitgestellt werden (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012). Dieser Prozess wird als *Remodeling* bezeich-

net und findet zeitlebens überall dort im Knochen statt, wo eine Reparatur oder Anpassung notwendig ist (Sims and Martin 2014).

Osteoblasten und Osteoklasten sind am Ort des Knochenumbaus in sog. „*bone multicellular units*“ (BMU) organisiert. Diese werden von endostalen Stammzellen bedeckt und zusammen mit der BMU als „*bone remodeling compartment*“ (BRC) bezeichnet. In dem BRC findet innerhalb von Wochen die Knochenresorption durch Osteoklasten gefolgt von der Knochenbildung durch Osteoblasten statt, wobei innerhalb des Kompartiments eine rege interzelluläre Kommunikation zwischen den beteiligten Knochenzellen, Endothelzellen und wahrscheinlich auch Zellen des Immunsystems stattfindet. Die Bereitstellung der Osteoklastenprogenitorzellen erfolgt durch die mit der BMU eng assoziierten Blutgefäße (*Havers*-Gefäße im Bereich der Kompakta) oder durch das Knochenmark (Spongiosa) (Sims and Martin 2014).

In der Kompakta „bohren“ die Osteoklasten Tunnel in bestehendes Osteoid, in der Spongiosa liegen die Osteoklasten den Trabekeln flach auf. Die Knochenresorption erfolgt immer durch mehrere Osteoklasten gleichzeitig, es entstehen sog. „*Cutting cones*“ (Marx 2013). Dem knochenabbauenden „Osteoklastentrupp“ folgt nun eine Gruppe Osteoid-produzierender Osteoblasten, die wiederum durch darauffolgende Osteoid-produzierende Osteoblasten eingemauert werden und zu Osteozyten differenzieren. Während des *Remodeling*-Prozesses werden jährlich etwa 5–10 % des Skeletts umgebaut, sodass innerhalb von zehn bis 20 Jahren praktisch das gesamte erwachsene menschliche Skelett ersetzt worden ist (Sims and Martin 2014). Für eine ausgeglichene Knochenbilanz ist eine exakte zeitliche und räumliche Koordination von Osteoblasten und Osteoklasten notwendig („*coupling*“, Kopplung).

Eine Vielzahl von Faktoren spielen hierbei eine komplexe Rolle und deren Zusammenspiel, wenn auch noch nicht im vollen Umfang geklärt, soll im folgenden Abschnitt erläutert werden.

2.1.3 Osteoblasten-Osteoklasten-Interaktion

Für eine ausgewogene Knochenbilanz sorgen engmaschige Kommunikationsmechanismen zwischen den Knochenzellen. Die Osteozyten fungieren hier nicht nur als wichtige Mechanosensoren, sondern sie steuern durch sezernierte Zytokine (v. a. *Sclerostin* – Verminderung der Osteoblastendifferenzierung und ihrer Aktivierung,

Steigerung der Apoptoserate der Osteoblasten; *insulin-like growth factor 1* – Aktivierung der Differenzierung der Osteoblastenvorläuferzellen, Aktivierung der Osteoklastenbildung und -aktivität) sowohl die Osteoblasten- als auch die Osteoklastenaktivität (Bonewald 2011, Bakker and Jaspers 2015). Auch Hormone und die Bereitstellung von Vitaminen und Mineralien nehmen direkt und indirekt Einfluss auf den Knochenumbau. Wichtige am *Remodeling*-Prozess beteiligten Mediatoren sind in Tabelle 2-1 zusammengefasst.

Tab. 2-1: Mediatoren des Boneremodeling. Darstellung systemisch und lokal wirkender Mediatoren, die die Zu- und Abnahme der Knochenmasse steuern. (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012, Zuo, Huang et al. 2012, Marx 2013)

	Abnahme der Knochenmasse	Zunahme der Knochenmasse
Systemisch	Parathormon	Östrogene
	Glukokortikoide	Calcitonin
	Leptin-Serotonin	Testosteron
	Calcitriol	
	Thyroxin	
Lokal	M-CSF	OPG
	RANKL	Ephrin-Protein
	Sclerostin	TGF- β
	IL-1	BMP

Während der Knochenresorption bauen Osteoklasten die von den Osteoblasten gebildete Knochenmatrix ab. Dabei werden auch die von den Osteoblasten in das Osteoid integrierten Proteine, Kollagene, Zytokine und Wachstumsfaktoren (u. a. BMP, Interleukine, TGF- β) freigesetzt. Hierdurch kommt es zur Aktivierung und Differenzierung von Osteoblasten, die nun die BMU komplettieren und den von den Osteoklasten abgebauten Knochen ersetzen (Marx 2013). Da der Knochenabbau durch Osteoklasten um ein vielfaches schneller vorstättengeht, als die Knochenneubildung durch die Osteoblasten, benötigen letztere einen Mechanismus zur Steuerung bzw. Inhibition der Osteoklastenaktivität (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012). Diese Inhibition der Osteoklastenaktivität erfolgt durch das von den Osteoblasten sezernierte Protein Osteoprotegerin (OPG). OPG fungiert hierbei als Fangrezeptor, d. h. es fängt RANKL - ein osteoklastenstimulierendes Protein – ab.

Hierdurch werden die RANKL-Rezeptoren (RANK) auf den Osteoklasten- und Osteoklastenvorläuferzellmembranen nicht besetzt, OPG hemmt somit reversibel die Osteoklastenaktivität - die Knochenresorption wird reduziert (siehe Abb. 2-2). Neben OPG sezernieren Osteoblasten auch immer RANKL, wobei dieses mit OPG kompetitiv agiert. Im jungen, gesunden Knochen ist die Produktion von OPG gegenüber RANKL dominant, nimmt aber mit zunehmenden Alter des Knochengewebes ab, wodurch die Osteoklastenaktivität durch RANKL stimuliert wird (Marx 2013).

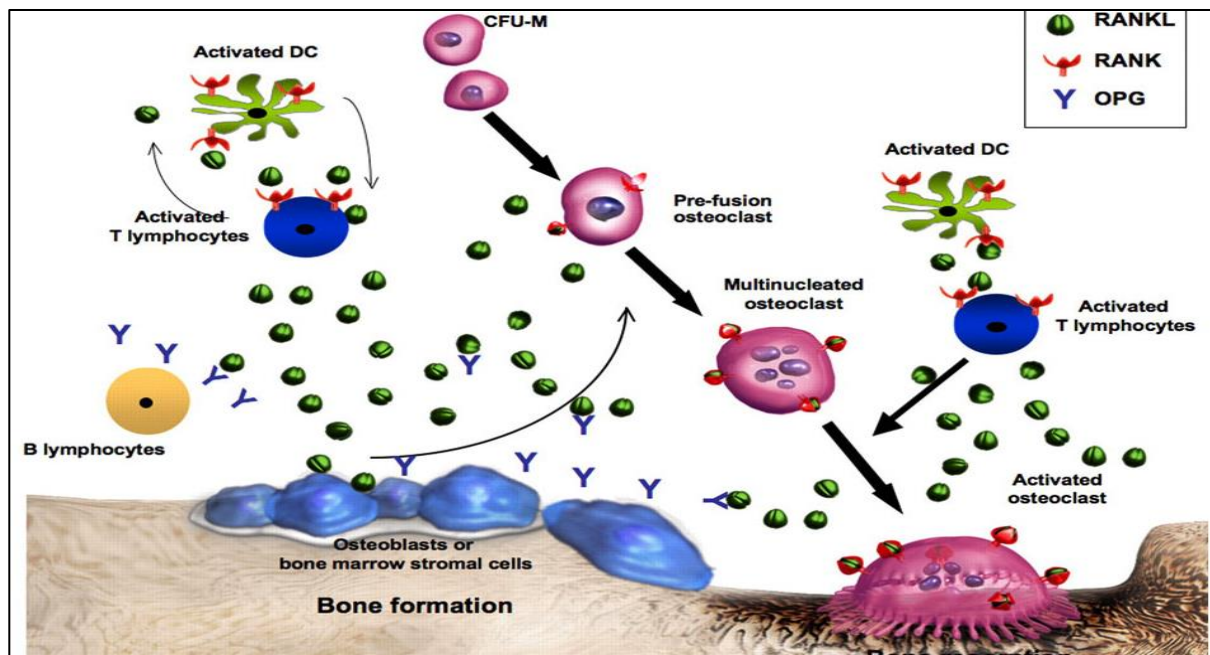


Abb. 2-2: OPG-RANKL-RANK. RANKL stellt einen für Differenzierung, Funktion und Überleben der Osteoklasten essentiellen Mediator dar. Er wird u. a. von Osteoblasten, Knochenmarkszellen und T-Zellen sezerniert. Seine Wirkung erreicht er durch die Bindung am RANK-Rezeptor, welcher u. a. von Monozyten und dendritischen Zellen (DCs) produziert wird. OPG fungiert als Antagonist von RANKL und wird von ausgereiften Osteoblasten und B-Zellen exprimiert (Ferrari-Lacraz and Ferrari 2009).

Osteoblasten, deren Vorläuferzellen, endotheliale Zellen und Zellen des BRC's sezernieren Zytokine, die die Proliferation der Osteoklastenprogenitorzellen, deren Fusion zu mehrkernigen Zellen und die endgültige Differenzierung zu aktiven Osteoklasten anregen (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012, Sims and Martin 2014). Verantwortlich hierfür sind insbesondere der von den Osteoblasten gebildete *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) und die RANKL/RANK-Interaktion. Das Ephrin-Protein ist u. a. an der Beendigung der Osteoklastenaktivität und an der Hemmung ihrer Differenzierung beteiligt, fördert gleichzeitig aber die Differenzierung

der Osteoblasten (Lüllmann-Rauch and Paulsen 2012, Zuo, Huang et al. 2012).

2.2 Bisphosphonate

Bisphosphonate gehören zu der Gruppe der antiresorptiv und osteotrop wirkenden Medikamente, deren Einsatzgebiet sowohl im diagnostischen als auch therapeutischen Bereich zur Erkennung und Behandlung von Knochen- und Kalziumstoffwechselkrankheiten liegt (Luckman, Coxon et al. 1998, Bartl, Tresckow et al. 2006, Coxon, Thompson et al. 2006, Fleisch 2007, Marx 2013).

Erstmalig wurde es als geminales Bisphosphonat - am selben Kohlenstoffatom befinden sich zwei identische funktionelle Gruppen - 1895 vom deutschen Chemiker Menshutkin synthetisiert (Fleisch 2007). Erst in den 1960er Jahren erfolgte dann die Weiterentwicklung, wobei hier der Grundstein durch die wissenschaftliche Arbeit von Fleisch und Mitarbeiter für eine rasche Entwicklung innerhalb dieser Stoffgruppe gelegt wurde (Bartl, Tresckow et al. 2006).

Ausschlaggebend für die Entdeckung der biologischen Eigenschaften der Bisphosphonate waren die Kenntnisse über das natürlich vorkommende, anorganische Pyrophosphat (Fleisch 2007, Russell, Watts et al. 2008). Dieses fand schon aufgrund seiner Eigenschaft, die Ausfällung von Kalziumkarbonat zu hemmen, zahlreiche Anwendung in der Industrie. So wurde es auch Zahnpasten zur Verhinderung von Zahnsteinbildung zugesetzt. Aufgrund seiner starken Affinität zu Kalziumphosphat im Knochen wird das Pyrophosphat in Verbindung mit ^{99m}Tc auch in der Skelettszintigraphie eingesetzt (Bartl, Tresckow et al. 2006, Fleisch 2007, Marx 2013).

Die Tatsache, dass Pyrophosphat nach oraler Gabe rasch enzymatisch gespalten wird und somit unwirksam bezüglich der Verhinderung der Knochenzerstörung ist und die Knochenmineralisation nicht beeinflusst, ließ die Forscher der Arbeitsgruppe von Fleisch nach einem Analogon mit ähnlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften suchen. Sie fanden heraus, dass Bisphosphonate diesem Analog entsprachen, aber nicht enzymatisch gespalten und somit metabolisch nicht abgebaut werden können (Fleisch 2007). Tabelle 2-2 zeigt die für die zurzeit in Deutschland zugelassenen Bisphosphonate primäre Indikation, empfohlene Dosierung und Applikationsart auf.

Tab. 2-2: In Deutschland zugelassene Bisphosphonate. Indikation, Dosierung, Applikationsart (Bartl, Tresckow et al. 2006, Rote_Liste®_Service_GmbH 2015); Abk.: O - Osteoporose, M-CA – Brustkrebs, MP – Morbus Paget, MM - Multiples Myelom, KG – Körpergewicht, p.o. – per os, iv. – intravenös

Wirkstoff	Handelsname	Primäre Indikation	Dosierung	Applikationsart
Etidronsäure/ Etidronat	Jenapharm®	Osteoporose, M. Paget	O: 400mg/Tag für 14 Tage; MP: 5-max. 20mg/kg KG/Tag über max. 3 Monate, mind. 3 Monate Behandlungspause	oral
Clodronsäure/ Clodronat	Bonefos® Ostac®	Multiples Myelom, tumorinduzierte Hyperkalzämie, osteolytische Knochenmetastasen	1600mg/Tag, max. 3200mg/Tag für 6 Monate, krankheitsbedingte Anpassung	oral und intravenös
Pamidronsäure/ Pamidronat	Aredia® Pamidronat-GRY® Pamifos® Ribodronat®	Tumorinduzierte Hyperkalzämie, osteolytische Knochenmetastasen, Multiples Myelom Stadium III, M. Paget	15-90mg/Monat, MM und M-CA: 90mg/4 Wochen	intravenös
Alendronsäure/ Alendronat	Fosamax® Alendromed®	Osteoporose	70mg/Woche, 10mg/Tag	oral
Risedronsäure/ Risedronat	Actonel®	M. Paget, Osteoporose	MP: 30mg/Tag über 2 Monate, O: 5mg/Tag oder 150mg/Monat oder 35mg/Woche	oral
Ibandronsäure/ Ibandronat	Bondronat® Ribobandron® Bonviva® Ibandronsäure-ratiopharm®	Osteoporose, tumorinduzierte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen bei Brustkrebs, Prävention skelettbezogener Ereignisse	O: 150mg p. o./Monat oder 3mg iv./3 Monate, M-CA: 50mg p. o./Tag oder 6mg iv./Monat	oral und intravenös
Zoledronsäure/ Zoledronat	Aclasta®	Osteoporose, M. Paget	5mg/Jahr	intravenös
Zoledronsäure/ Zoledronat	Zometa®	Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Knochenmetastasen, tumorinduzierte Hyperkalzämie	4mg/3-4 Wochen	intravenös

2.2.1 Chemischer Aufbau und Interaktion mit dem Knochen

Im Gegensatz zu ihrem Analog Pyrophosphat können Bisphosphonate nicht enzymatisch gespalten werden und sind zudem resistent gegenüber Hitze. Ursächlich hierfür ist das Kohlenstoffatom, welches das Sauerstoffatom im Pyrophosphat ersetzt und die beiden Phosphatgruppen verbindet (P-C-P-Bindung, siehe Abb. 2-3). (Bartl, Tresckow et al. 2006, Fleisch 2007, Russell, Watts et al. 2008).

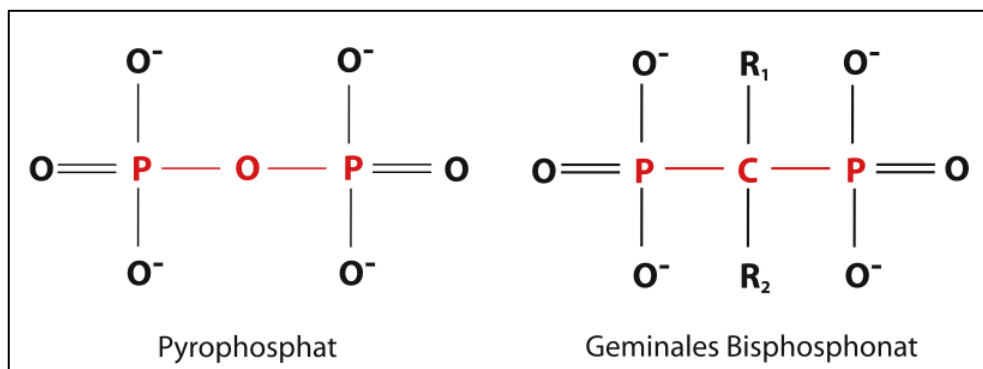


Abb. 2-3: Chemische Struktur von Pyrophosphat und geminalen Bisphosphonaten. Im Bisphosphonat ist das Sauerstoffatom des Pyrophosphats durch ein Kohlenstoffatom ersetzt. Die Seitenketten R₁ und R₂ sind verantwortlich für das große Wirkspektrum innerhalb der Gruppe (Bartl, Tresckow et al. 2006).




Die Bindung an die Knochenoberfläche und die Zell-vermittelte antiresorptive Aktivität erfolgt über die beiden Phosphatgruppen (Russell, Watts et al. 2008). Eine dramatische Reduzierung dieser beiden Funktionen findet statt, sobald Modifikationen an diesen beiden Gruppen, die alle Bisphosphonate gemeinsam haben, vorgenommen werden (Luckman, Coxon et al. 1998).

Neben den beiden Phosphatgruppen sind am Kohlenstoffatom zwei Seitenketten (R₁ und R₂) lokalisiert. Diese Liganden sind verantwortlich für das große Wirkungsspektrum innerhalb der Gruppe der Bisphosphonate und ursächlich für die unterschiedlichen Wirkpotenzen (siehe Tab. 2-3). So ist die Knochenbindung bei denjenigen Bisphosphonaten größer, die eine OH- oder NH₂-Gruppe anstelle eines Wasserstoffatoms als R₁-Ligand besitzen und noch einmal erhöht, wenn sich in der R₂-Seitenkette ein Stickstoffatom befindet. Einige dieser Amino-Bisphosphonate sind über dieses Stickstoffatom in der Lage, eine N-H-O-Wasserstoffbrückenbindung zu bilden. Dies kann an zwei Stellen des Hydroxylapatits stattfinden, benötigt aber einen Winkel von $\geq 125^\circ$ und einen N-O-Abstand von etwa 3Å. Diese Voraussetzung ist

beim Zoledronat gegeben, so dass hier eine signifikant längere Retentionszeit und somit eine wahrscheinlich stärkere Bindungsaffinität als etwa beim Risedronat besteht (Russell, Watts et al. 2008).

Einen weiteren Einfluss auf die Wirkpotenz hat die Ladung der Bisphosphonate (Zeta-Potential): Mehr positiv geladene Bisphosphonate (Alendronat, Ibandronat, Zoledronat) führen zu einer eher positiv geladenen Knochenoberfläche, welche wiederum die negativ geladenen Phosphatgruppen anzieht. Hierdurch kommt es zu einer stärkeren Akkumulation von Bisphosphonaten, als bei weniger positiv geladenen Amino-Bisphosphonaten (z. B. Risedronat) (Russell, Watts et al. 2008).

Tab. 2-3: *Chemischer Aufbau der Bisphosphonate und deren Potenz.* Aufgrund der Lage des Stickstoffatoms innerhalb des heterozyklischen Ringes gehören Zoledronat und Risedronat zu den potentesten Bisphosphonaten. Da sich das Stickstoffatom bei Pamidronat und Alendronat innerhalb einer Alkylgruppe befindet, ist bei diesen Bisphosphonaten die Potenz geringer und bei den Non-Amino-Bisphosphonaten am geringsten (Bartl, Tresckow et al. 2006, Russell, Watts et al. 2008).

Wirkstoff	Subgruppe	R1	R2	Relative Potenz
Etidronat	Non-Amino-Bisphosphonat	-OH	-CH ₃	1
Clodronat	Non-Amino-Bisphosphonat	-Cl	-Cl	10
Pamidronat	Amino-Bisphosphonat	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100
Alendronat	Amino-Bisphosphonat	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1.000
Risedronat	Amino-Bisphosphonat	-OH		5.000
Ibandronat	Amino-Bisphosphonat	-OH		10.000
Zoledronat	Amino-Bisphosphonat	-OH		20.000

2.2.2. Zelluläre Aufnahme und Wirkung von Bisphosphonaten

Aufgrund der hohen Affinität der Bisphosphonate zum Kalziumphosphat (Hydroxylapatit) wirken diese fast ausschließlich am Knochen und sammeln sich hier im sauren Milieu der Resorptionslakunen unterhalb der Osteoklasten an. Der saure pH-Wert bewirkt durch eine Änderung der Ionisation der Phosphatgruppen die Dissoziation der Bisphosphonatmoleküle vom Hydroxylapatit und die Aufnahme in die Osteoklasten (Bartl, Tresckow et al. 2006). Der Mechanismus der Aufnahme ist noch nicht vollständig geklärt, wahrscheinlich ist jedoch die Aufnahme von Komplexen aus Kalzium und organischem Knochenmatrixproteinen durch Pinozytose (Thompson, Rogers et al. 2006).

Die Hauptwirkung der Bisphosphonate besteht in der Hemmung der Knochenresorption, erreicht durch Hemmung der Differenzierung, der Aktivität und der Adhäsion der Osteoklasten (Fleisch 2007). Nicht zuletzt leiten Bisphosphonate dessen programmierten Zelltod ein. Dies geschieht über verschiedene Wege innerhalb des Osteoklasten, jedoch liegt der entscheidende Angriffspunkt innerhalb des sog. Mevalonatweges. Dabei entziehen die Non-Amino-Bisphosphonate (Clodronat, Etidronat) durch Bildung von nicht-hydrolysierbarem ATP der Synthese von Isopentenylpyrophosphat und Dimethylallylpyrophosphat (IPP und DMAPP – Substrate notwendig für die Synthese von Cholesterin und Steroiden) die Energie. Die heute klinisch relevanten Amino-Bisphosphonate (Pamidronat, Alendronat, Risedronat, Zoledronat, Ibandronat) haben als Angriffspunkt die Farnesylpyrophosphat-Synthase, sodass es zu einer verminderten Produktion von Farnesylpyrophosphat (FPP) und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) kommt. FPP und GGPP sind als Isoprenoide notwendig für die Prenylierung und somit für die Membranverankerung von GTPasen, kleinen G-Proteinen wie Rho, Rab und Cdc42. Diese prenylierten GTPasen steuern an der Zellmembran der Zelle wichtige Signalwege, so dass es durch ihr Fehlen zur Apoptose kommt (Bartl, Tresckow et al. 2006, Russell, Watts et al. 2008, Löffler and Petrides 2014).

Laut neueren Studien beruht die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate jedoch nicht zwangsläufig nur auf dem Fehlen der prenylierten GTPasen, sondern auch auf der Akkumulation der nicht-prenylierten Form (Coxon, Thompson et al. 2006, Dunford, Rogers et al. 2006). Diese nimmt Einfluss auf die physiologische Funktion der Osteoklasten und reduziert hierdurch deren resorptive Wirkung, was zur Folge

die Apoptose der betroffenen Osteoklasten hat (Russell, Watts et al. 2008). Des Weiteren ist es möglich, dass eine niedrige Konzentration vieler Bisphosphonate durch Schutz der Osteozyten und Osteoblasten vor Apoptose die antiresorptive Wirkung verstärkt (Plotkin, Weinstein et al. 1999).

Zusätzlich wird Bisphosphonaten eine antiangiogenetische Wirkung zugeschrieben, welche auf der Hemmung der Freisetzung des *vascular endothelial growth factor* (VEGF) beruht (Wood, Bonjean et al. 2002, Santini, Vincenzi et al. 2006, Sarin, DeRossi et al. 2008, Misso, Porru et al. 2012).

2.2.3 Folge der antiresorptiven Wirkung auf ossärer Ebene

Die unter 2.2.2 beschriebene zelluläre Wirkung der Bisphosphonate führt durch Apoptose der Osteoklasten zur Inhibition der Knochenresorption und somit zu einer verringerten Knochenerneuerung. Da nun auch kein *bone morphogenetic protein* (BMP) und kein *insulin-like growth factor 1* (ILG1) freigesetzt wird, kann alter Knochen nicht ersetzt werden und verbleibt somit länger als physiologisch vorgesehen im Körper. Wenn nun auch die Osteozyten absterben, bleibt avitaler Knochen zurück. Falls die Osteozyten ihre physiologische Lebenszeit überdauern, können sie mineralische Matrix zum Knochen hinzufügen. Es kommt zur Hypermineralisation, was sich im Kiefer durch eine Verstärkung der *Lamina dura* und eine generalisierte Knochensklerosierung darstellt (Marx 2013). Da Bisphosphonate keinen oder einen nur sehr geringen Einfluss auf die Lebensdauer und Funktion der Osteoblasten haben, kommt es im Organismus zu einer positiven Knochenbilanz (Russell, Watts et al. 2008).

Für eine suffiziente Wundheilung ist die Bildung von Blutgefäßen mit einer adäquaten Gewebedurchblutung essentiell. Der negative Einfluss von Bisphosphonaten auf Endothel- und Endothelvorläuferzellen hemmt diese Vaskularisierung, so dass es zu einer reduzierten Zirkulation von Endothelzellen und VEGF im Serum kommt. Dieser Effekt führt neben dem reduzierten Abbau „alten“ Knochens durch die Osteoklasten ebenso zu einer verminderten Durchblutung des sklerosierten Knochens (Pabst, Ziebart et al. 2014).

2.2.4 Pharmakokinetik

Die Konzentration der im Knochen akkumulierten Bisphosphonate ist maßgeblich von der Applikationsart abhängig. Oral verabreichten Bisphosphonate werden bei korrekter Einnahme zu etwa 0,5-1 % im Dünndarm resorbiert und gelangen von dort in die Blutbahn. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme v. a. mit Kalzium und Eisen sinkt die Bioverfügbarkeit jedoch weiter (Fleisch 2007). Dreißig bis 40 % der in das Blutplasma gelangten Bisphosphonate werden über den Urin ausgeschieden (Bartl, Tresckow et al. 2006). Somit gelangen etwa 70 % der intravenös und 0,15 bis 0,3 % der oral verabreichten Bisphosphonate an die Knochenoberfläche. Dort liegt die Halbwertszeit bei etwa 200 Stunden, während die Plasmahalbwertszeit zwischen einer und 15 Stunden beträgt. Einmal im Osteoid eingelagert, beträgt sie hingegen viele Jahre (Bartl, Tresckow et al. 2006). Nur durch die Aufnahme in die Osteoklasten im Rahmen des *Remodelings* können diese Bisphosphonate aus dem Organismus gelangen, wobei sie dann wieder ihre Wirkung entfalten (Marx 2013).

2.2.5 Indikation

Aufgrund ihrer hemmenden Wirkung auf die Osteoklasten werden Bisphosphonate bei denjenigen Krankheiten eingesetzt, die mit einer verstärkten Knochenresorption einhergehen. Die intravenöse Verabreichung findet bei Karzinom- und Multiplen Myelom-assoziierten Komplikationen, wie der tumorinduzierten Hyperkalzämie, osteolytischen Knochenmetastasen und damit einhergehenden skelettbezogenen Ereignissen ihre Anwendung. Diese treten v. a. bei soliden Tumoren der Brust, der Prostata und der Lunge sowie beim Multiplen Myelom auf (Perry and Figgitt 2004, McKeage and Plosker 2008, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Auch die Osteoporose kann durch parenterale Verabreichung behandelt werden (Ruggiero, Dodson et al. 2014), wobei für diese Erkrankung und auch die Osteopenie vorwiegend eine orale Einnahme indiziert ist (Watts and Diab 2010, Lewiecki 2011, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Des Weiteren werden Morbus Paget (Delmas and Meunier 1997) und die *Osteogenesis imperfecta* (Phillipi, Remington et al. 2008) mit oralen Bisphosphonaten therapiert.

2.3 Denosumab

Ausschlaggebend für die Entwicklung dieses Medikaments war u. a. die Entschlüsselung des RANK/RANKL/OPG-Pfades als Schlüsselstelle der Osteoblasten-Osteoklasten-Kommunikation (Ma, Xu et al. 2012). Denosumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper und wird zur Therapie von Osteoporose (60 mg/6 Monate subkutan) und zur Reduzierung skelettbezogener Ereignisse bei Knochenmetastasen (120 mg/Monat subkutan) eingesetzt (Cummings, Martin et al. 2009, Papapoulos, Chapurlat et al. 2012, Rote_Liste®_Service_GmbH 2015). Keine Indikation besteht dagegen für die Behandlung des Plasmozytoms (Multiplen Myeloms) (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Seine Wirkung erreicht es durch eine hohe Affinität zu RANKL, so dass der Effekt von OPG imitiert wird (Pecherstorfer 2009) (siehe Abb. 2-4). Wie unter 2.1.3 beschrieben, ist die RANKL/RANK-Interaktion maßgeblich verantwortlich für die Proliferation, Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten und deren Vorläuferzellen. Denosumab inhibiert somit die Osteoklastenfunktion und reduziert dadurch die Knochenresorption (Cummings, Martin et al. 2009). Anders als bei den Bisphosphonaten findet keine Kumulation des Medikaments im Knochen statt, sodass die Wirkung innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen des Medikaments schwindet (Ruggiero, Dodson et al. 2014).

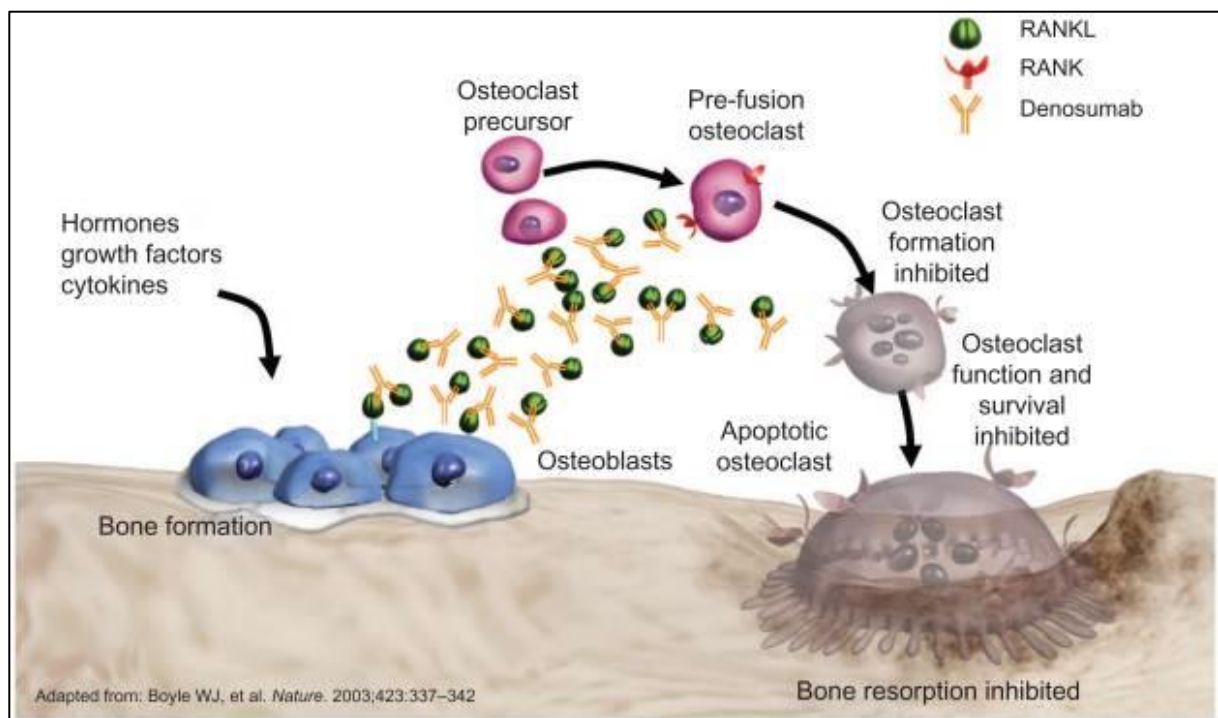


Abb. 2-4: Wirkmechanismus von Denosumab. Denosumab wirkt als monoklonaler Antikörper und imitiert die Wirkung von OPG (Lipton, Smith et al. 2012).

2.4 Medikamenten-bezogene Osteonekrose der Kiefer (MRONJ)

Bei der Osteonekrose handelt es sich um einen Zustand avitalen Knochens, verursacht durch eine Minderversorgung mit Blut. Aufgrund des Nährstoffmangels kommt es zum Zelluntergang aller Knochen- und Knochenmarkszellen, zur irreversiblen Schädigung des intraossären Kapillarnetzes und in der Folge zum Untergang des betroffenen Knochenareals. Kommt es zur Besiedelung des nekrotischen Knochens durch pathogene Keime, spricht man von einer infizierten oder septischen Osteonekrose. Knochennekrosen können als Folge einer Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr (Trauma, Embolie, Tumore), dem Verschluss von Arteriolen (Kollagenosen, Vaskulitiden, Caisson-Krankheit) oder durch Kompression von Kapillaren (Alkoholismus, Glukokortikoidtherapie, Morbus Gaucher) entstehen. Bei unklarer Pathogenese und Ätiologie spricht man von der aseptischen (spontan idiopathischen) Knochennekrose, die z. B. bei Morbus Perthes und der Osteochondrose entsteht (Bühling, Lepenies et al. 2000). Die aus einer hochdosierten Strahlentherapie resultierende Knochennekrose wird als Osteoradionekrose bezeichnet und ist eine bekannte lokoregionäre Komplikation bei Bestrahlungen im Kiefer-Gesichtsbereich (Horch 2007, Chrcanovic, Reher et al. 2010).

Marx und Stern beobachteten bei der Untersuchung von 36 Patienten im Jahr 2002 nicht heilende, avaskuläre Knochenareale im Bereich der Kiefer (Marx and Stern 2002, Marx 2013). Die Autoren stellten dieses Krankheitsbild in Zusammenhang mit der Verabreichung intravenöser Bisphosphonate (Zometa und Pamidronat), die alle 36 Patienten im Rahmen einer malignen Tumorerkrankung erhalten hatten. Seit der Publikation eines Briefes Marx' im *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* über diese Entdeckung kam es zu zahlreichen weiteren Veröffentlichungen über diese mittlerweile als Bisphosphonat-bezogene Osteonekrose der Kiefer (BRONJ) bekannte Erkrankung. Ruggiero und Mitarbeiter berichteten 2004 erstmalig auch über einen Zusammenhang zwischen der chronischen oralen Einnahme von Bisphosphonaten und dem Auftreten von Kieferosteonekrosen bei sieben Patienten unter Alendronat- und Risedronattherapie bei Osteoporose (Ruggiero, Mehrotra et al. 2004). Da das seit 2010 zugelassene antiresorptiv wirkende Medikament Denosumab ebenso wie Bisphosphonate Osteonekrosen der Kiefer auslösen kann (Arznei-Telegramm 2010, Vyas, Hameed et al. 2014), empfiehlt die *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) heute in einem *Position*

Paper die Verwendung des allgemeiner gefassten Begriffes *Medikamenten-bezogene Osteonekrose der Kiefer* (MRONJ) (O'Halloran, Boyd et al. 2014, Ruggiero, Dodson et al. 2014, Vyas, Hameed et al. 2014).

Laut neueren Veröffentlichungen können Bisphosphonate auch in anderen Knochenarealen außerhalb der Kiefer Osteonekrosen induzieren. So findet man in der Literatur Berichte über die sehr selten auftretende BRONJ im Bereich des äußeren Gehörgangs (Bast, Fuss et al. 2012, Kharazmi, Hallberg et al. 2013, Kharazmi, Hallberg et al. 2013) und der Schädelbasis (Phillips, Thibodeaux et al. 2010).

2.4.1 Definition der MRONJ

Der Begriff der Medikamenten-bezogenen Osteonekrose der Kiefer geht zurück auf ein Positionspapier (2014) der *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Hierbei handelt es sich um einen Zustand freiliegenden und/oder über eine intra- oder extraorale Fistel sondierbaren Knochens im Bereich der Kiefer, der über einen Zeitraum von länger als acht Wochen besteht. Andere mit diesem Krankheitsbild assoziierte Erkrankungen (Osteoradionekrose, Kieferknochenmetastasen, Osteomyelitis, Osteopetrose) müssen in der Anamnese ausgeschlossen worden sein. Eine frühere oder aktuell bestehende Therapie mit antiresorptiv wirkenden Medikamenten bei Ausschluss einer *Radiatio* der Kiefer muss vorliegen (Khosla, Burr et al. 2007, Marx 2013, Ruggiero, Dodson et al. 2014). „Allerdings ist nicht einzusehen, warum das Vorliegen einer *Radiatio* die Entwicklung der MRONJ ausschließen soll, da sie keinen protektiven Effekt besitzt, sondern im Gegenteil eine kombinierte additive Schädigung des Knochens zu erwarten ist.“ (Wahlmann, pers. Mitteilung, 2014).

2.4.2 Pathophysiologie

Bisphosphonate und andere antiresorptiv wirkende Medikamente hemmen die Osteoklastendifferenzierung und –funktion, sodass es vermehrt zur Apoptose der Osteoklasten und als Folge davon zu einer Abnahme der Knochenresorption und des *Remodelings* kommt (Russell, Watts et al. 2008, Hanley, Adachi et al. 2012). Für die Knochenheilung und das *Bone-remodeling* spielt jedoch eine physiologische Osteo-

klastenfunktion eine entscheidende Rolle. Vermutlich kommt es auch aufgrund des antiangiogenetischen Effektes, der Bisphosphonaten zugeschrieben wird, zu einer verminderten Vaskularisierung des sklerosierten Knochens. Dies trifft auf das gesamte Skelett zu, aber die Medikamenten-bezogene Osteonekrose findet man vorwiegend im Bereich der Kiefer, und dort speziell im Alveolarfortsatz der Mandibula und der Maxilla (Aghaloo, Kang et al. 2011).

Obwohl die exakte Pathogenese der MRONJ noch immer nicht geklärt ist, wurden einige Hypothesen entwickelt. In mehreren Tiermodellen konnte im Bereich der Kieferknochen – insbesondere in den Alveolarfortsätzen - die höchste Knochenumbaurate und somit die stärkste Akkumulation von Bisphosphonaten innerhalb des gesamten Skeletts festgestellt werden (Huja, Fernandez et al. 2006, Allen and Burr 2008, Allen and Burr 2009, Marx 2013). Eine Nekrosehäufung mit ungünstigerem Therapieverlauf findet sich im Unterkiefer, der eine stärkere Kortikalis und weniger Knochenpongiosa aufweist, als der gut durchblutete, überwiegend spongiöse Oberkiefer (Reuther, Schuster et al. 2003, Bartl, Tresckow et al. 2006, Saad, Brown et al. 2012, Marx 2013).

Der überwiegende Teil der MRONJ-Fälle ist mit dentoalveolären Eingriffen (Zahnextraktion, Wurzelspitzenresektion, Implantation) assoziiert, das Krankheitsbild tritt aber ebenso beim Vorhandensein von Prothesendruckstellen auf (Walter, Grötz et al. 2007). Auch ein spontanes Auftreten von Osteonekrosen im Bereich von Tori (insbesondere der *Tori mandibulae*) wird diskutiert (Ruggiero, Dodson et al. 2009). „Der Torus besteht aus kompaktem, wenig zellulärem und schlecht vaskularisiertem, kortikalem Knochen mit hoher Knochenumbaurate und nur dünner, ihn überziehender Mukosa. Hier kann bereits eine minimale Reduktion der Knochenumbaurate in einer Nekrose und dem Untergang der bedeckenden Mukosa resultieren.“ (Marx 2013). Die hierbei entstehenden Defekte erfordern eigentlich einen erhöhten Knochen $turnover$, der jedoch aufgrund der antiresorptiv wirkenden Medikamente zu Gunsten der Knochenneubildung gestört ist. Es kommt zu einer Verdichtung der Knochensubstanz und einer nutritiven Unterversorgung, da die Einsprossung von *Havers*-Gefäßen behindert wird - der Knochen wird nekrotisch (Wahlmann 2014). Die den nekrotischen Knochen bedeckende Mukosa kann nicht mehr regelrecht durchblutet werden, da die periostalen Gefäßverbindungen fehlen, und geht zugrunde, was sich klinisch als freiliegender Knochen manifestiert (Marx 2013).

Bakterielle und entzündliche Prozesse spielen für die Entstehung und Ausprägung der MRONJ ebenso eine Rolle, da diese oft ursächlich für die Notwendigkeit dento-alveolärer Eingriffe sind oder aus der Besiedlung bereits vorhandenen nekrotischen und freiliegenden Knochens mit pathogenen Keimen entstehen (Allen and Burr 2009, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Beschwerden treten dann meist erst in Folge der entzündlichen Exazerbation auf.

2.4.3 Stadieneinteilung

Eine Einteilung der Bisphosphonat-bezogenen Osteonekrose der Kiefer in drei Stadien und die Risiko-Kategorie erfolgte erstmals 2007 durch eine „*Task force*“ der *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS 2007). Diese wurde 2009 von der AAOMS aktualisiert und um das Stadium Null erweitert (Ruggiero, Dodson et al. 2009). Eine weitere Aktualisierung erfuhr sie 2014 (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Hier erfolgte die Ergänzung um die intraorale Fistel ab dem Stadium 1 und die Einbeziehung radiologischer Befunde; auch wurde hier der Begriff der Medikamenten-bezogenen Osteonekrose der Kiefer eingeführt. Robert Marx hingegen hielt diese Einteilungen von 2007 und 2009 für nicht korrekt. Um eine größere Objektivität zu erreichen, entwickelte er seine eigene Einteilung, die das subjektive Befinden durch den Patienten ausschloss. Zur Risiko-Gruppe und Stadium 0 macht er keine Aussage (Marx 2013).

Die Beschreibungen der einzelnen Stadien durch die AAOMS von 2007, 2009 und 2014 wurde in Tabelle 2-4 der Stadieneinteilung von Marx 2011 gegenübergestellt. Entsprechend der Stadieneinteilungen von Marx, Ruggiero und Mitarbeiter existieren Empfehlungen zur Therapie der BRONJ bzw. MRONJ innerhalb des jeweiligen Stadiums.

Diese den einzelnen Stadien zugehörigen Therapieempfehlungen finden sich wiederum in Tabelle 2-5.

Tab. 2-4: Entwicklung der Stadieneinteilung der BRONJ bzw. MRONJ.

Beschreibung der einzelnen Stadien entsprechend der AAOMS von 2007, 2009 und 2014 (AAOMS 2007, Ruggiero, Dodson et al. 2009, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Im Vergleich hierzu die Einteilung nach Marx von 2011 (Marx 2013).

	AAOMS 2007, BRONJ	AAOMS 2009, BRONJ	AAOMS 2014, MRONJ	Marx RE 2011, BRONJ
Risiko-Gruppe	<ul style="list-style-type: none"> - Orale/intrav. antiresorptive Therapie - Keine Osteonekrose 	<ul style="list-style-type: none"> - Orale/intrav. antiresorptive Therapie - Keine Osteonekrose 	<ul style="list-style-type: none"> - Orale/intrav. antiresorptive Therapie - Keine Osteonekrose - Keine Symptomatik 	
Stadium 0		<ul style="list-style-type: none"> - Keine klinischen Hinweise auf Osteonekrosen - Unspezifische Symptomatik (ggf. Schmerzen) - Unspezifische klinische Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine klinischen Hinweise auf Osteonekrosen - Unspezifische Symptomatik (ggf. Schmerzen) <i>oder</i> - Klinische und radiologische Befunde 	
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen - Keine Infektion - Keine Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen - Keine Infektion - Keine Symptomatik 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen oder intraorale Fistel (der nekrotische Knochen ist über die Fistel sondierbar) - Keine Infektion - Keine Symptomatik - Ggf. radiologische Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter Knochen in bis zu einem Quadranten - Keine Osteolysen über Alveolarkamm hinaus <i>und</i> - Keine Beteiligung des Sinus
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen - Infektionszeichen (Schmerz, Rötung mit oder ohne purulente Drainage) 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen - Infektionszeichen (Schmerz, Rötung mit oder ohne purulente Drainage) 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen oder intraorale Fistel - Infektionszeichen - Typischerweise symptomatisch - Ggf. radiologische Befunde 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter Knochen in zwei oder mehr Quadranten - Keine Osteolysen über Alveolarkamm hinaus <i>und</i> - Keine Beteiligung des Sinus
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen - Infektionszeichen - symptomatisch - Zusätzlich eins oder mehrere der folgenden Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> - Osteonekrosen über Alveolarkamm hinausgehend - Pathologische Fraktur - Extraorale Fistel - MAV - Osteolysen über den unteren Rand der Mandibel oder den Sinusboden hinausgehend 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen - Infektionszeichen - symptomatisch - Zusätzlich eins oder mehrere der folgenden Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> - Osteonekrosen über Alveolarkamm hinausgehend - Pathologische Fraktur - Extraorale Fistel - MAV - Osteolysen über den unteren Rand der Mandibel oder den Sinusboden hinausgehend 	<ul style="list-style-type: none"> - Exponierter und nekrotischer Knochen oder Fistel - Infektionszeichen - symptomatisch - Zusätzlich eins oder mehrere der folgenden Zeichen: <ul style="list-style-type: none"> - Osteonekrosen über Alveolarkamm hinausgehend - Pathologische Fraktur - Extraorale Fistel - MAV - Osteolysen über den unteren Rand der Mandibel oder den Sinusboden hinausgehend 	<ul style="list-style-type: none"> - Osteolysen über Alveolarkamm hinaus - Pathologische Frakturen - Extraorale Fisteln - Ggf. Beteiligung des Sinus

Tab. 2-5: Therapieempfehlungen entsprechend der Stadien der BRONJ bzw. MRONJ.

Beschreibung der Therapieempfehlungen der AAOMS von 2007, 2009 und 2014 (AAOMS 2007, Ruggiero, Dodson et al. 2009, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Im Vergleich hierzu die Therapieempfehlung nach Marx von 2011 (Marx 2013).

	AAOMS 2007, BRONJ	AAOMS 2009, BRONJ	AAOMS 2014, MRONJ	Marx 2011, BRONJ
Risiko- gruppe	- Patientenaufklärung	- Patientenaufklärung	- Patientenaufklärung	
Stadium 0		- Schmerzmanagement - ggf. Antibiotikagabe	- Schmerzmanagement - ggf. Antibiotikagabe	- dentale Entzündungen als Initiatoren für Osteonekrosen beseitigen (Extraktion nicht erhaltungswürdiger Zähne; konservierende, endodontische und parodontale Behandlung erhaltungswürdiger Zähne) - Maßnahmen an festsitzendem und herausnehmbaren Zahnersatz - chirurgische Entfernung großer Tori - Schmerzkontrolle, Funktionserhalt
Stadium 1	- antibakterielle Mundspüllösung - vierteljährliche klinische Untersuchung - Patientenaufklärung - Abklärung der Notwendigkeit der Bisphosphonateinnahme	- antibakterielle Mundspüllösung - vierteljährliche klinische Untersuchung - Patientenaufklärung - Abklärung der Notwendigkeit der Bisphosphonateinnahme	- antibakterielle Mundspüllösung - vierteljährliche klinische Untersuchung - Patientenaufklärung - Abklärung der Notwendigkeit der Bisphosphonateinnahme	
Stadium 2	- Antibiotikatherapie, antibakterielle Mundspüllösung - Schmerzkontrolle - Glättung scharfer Kanten	- Antibiotikatherapie, antibakterielle Mundspüllösung - Schmerzkontrolle - Glättung scharfer Kanten, Wunddebridement	- Antibiotikatherapie, antibakterielle Mundspüllösung - Schmerzkontrolle - Glättung scharfer Kanten, Wunddebridement	- Schmerzkontrolle, Funktionserhalt mit Hilfe von 0,12 %iger Chlorhexidin-Mundspüllösung und antibiotischer Therapie
Stadium 3	- Antibiotikatherapie, antibakterielle Mundspüllösung - Schmerzkontrolle - chirurgische Maßnahmen	- Antibiotikatherapie, antibakterielle Mundspüllösung - Schmerzkontrolle - chirurgische Maßnahmen (Wunddebridement, Resektion)	- Antibiotikatherapie, antibakterielle Mundspüllösung - Schmerzkontrolle - chirurgische Maßnahmen (Wunddebridement, Resektion)	- Schmerzkontrolle, Funktionserhalt (s. Stadium 2) - ggf. chirurgische Maßnahmen

2.4.4 Klinische und radiologische Befunde

Das pathognomonische klinische Zeichen der MRONJ ist das Auftreten freiliegenden Knochens oder von Fisteln im Bereich der Kiefer. Diese freiliegenden Knochenareale können asymptomatisch sein, oder - dann typischerweise durch eine Infektion, ein Trauma oder durch Reibung gesunden Gewebes an der rauen freien Knochenoberfläche der Osteonekrose - symptomatisch verlaufen (Ruggiero, Gralow et al. 2006). Je nach Ausdehnung und Lage der Osteonekrose kann es zu Zahnmobilität, Fistelung (intra- und extraoral), Dysästhesien, pathologischen Frakturen und oro-antralen oder oro-nasalen Verbindungen kommen. Da Zahnlockerung und Fisteln auch durch chronische parodontale und apikale Entzündungen verursacht werden können, sollten diese als Ursache ausgeschlossen werden (Marx, Sawatari et al. 2005, Migliorati, Schubert et al. 2005, Ryan, Saleh et al. 2009, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Andere Zeichen, wie Schmerzen, Schwellung, Suppuration und Ulzeration *können* vorhanden sein (Khosla, Burr et al. 2007). Die Diagnose einer MRONJ wird nach diesen Kriterien fast ausschließlich aufgrund des klinischen Bildes gestellt. Somit ist die Diagnose der MRONJ in den frühen Stadien, in denen sich freiliegender Knochen noch nicht manifestiert hat, noch immer eine Herausforderung. Hier sollen Röntgenbilder als Prädiktor für die Gefahr der Ausbildung von Osteonekrosen Abhilfe schaffen und dadurch maßgeblich an der Prävention der MRONJ beteiligt sein (Leite, Ogata et al. 2014). Angaben zu radiologischen Zeichen sind in der Literatur rar und radiologische und klinische Zeichen korrelieren nicht immer (Leite, Ogata et al. 2014). Auch sind diese Zeichen in frühen Stadien der MRONJ oft sehr dezent und schwierig zu detektieren (Ruggiero, Gralow et al. 2006). Aufgrund der durch antiresorptive Medikamente typischerweise verursachten Knochenhypermineralisation zeigt sich eine Knochensklerosierung mit veränderter Darstellung des Trabekelsystems. Diese ist meist auf den Alveolarkamm begrenzt, kann aber auch bei zunehmendem Krankheitsverlauf generalisiert auftreten und/oder eine verstärkte Darstellung des Mandibularkanals im Röntgenbild bewirken (Phal, Myall et al. 2007). Eine Sklerosierung zeigt sich auch im Bereich der *Lamina dura* als Folge der okklusalen Belastung bei der Mastikation. Hier kann der Parodontalspalt erweitert (Marx 2013) oder verschmälert (Ruggiero, Dodson et al. 2014) sein. Im Bereich einer manifestierten Osteonekrose zeigt sich im Röntgenbild oft eine Osteolyse bis hin zur Sequestrierung und Unterbrechung der Kortikalis („schüsselförmiger Defekt“), oder

eine pathologische Fraktur (Ruggiero, Gralow et al. 2006, Phal, Myall et al. 2007, Wilde, Heufelder et al. 2012, Leite, Ogata et al. 2014). Ebenso kann es im Rahmen der Bisphosphonat- und Denosumabwirkung zu einer periostalen Knochenneubildung kommen, die sich in der Röntgenaufnahme als Doppelkontur des Unterkiefers darstellt (Phal, Myall et al. 2007, Hutchinson, O'Ryan et al. 2010). Aufgrund des fehlenden Knochenumbaus verbleibt nach Zahnextraktion möglicherweise eine persistierende Alveole (Groetz and Al-Nawas 2006).

2.4.5 Inzidenz und Prävalenz

Die Angaben zur Inzidenz der MRONJ variieren in der Literatur sehr stark, jedoch ist sie bei Patienten mit malignen Erkrankungen aufgrund der intravenösen Applikation und der höheren Dosierung der antiresorptiven Medikamente höher, als bei Patienten mit Osteoporose, die antiresorptive Medikamente meist oral in geringeren Dosen einnehmen (Chamizo Carmona, Gallego Flores et al. 2013, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Die Angaben zur Prävalenz der MRONJ bei Brustkrebspatienten (zwischen 1,5 % und 13,4 %) liegen unter denen von Patienten mit Prostatakarzinom (zwischen 2,9 % und 18,6 %) und Multiplen Myelomen (zwischen 3 % und 21 %) (Walter, Al-Nawas et al. 2008, Walter, Al-Nawas et al. 2009, Walter, Grötz et al. 2009, Walter, Al-Nawas et al. 2010). Ursächlich für die starke Variabilität der Angaben ist laut einstimmiger Aussage der Autoren das Studiendesign: In retrospektiven Studien erfolgte meist keine Untersuchung der oralen Strukturen, so dass asymptomatische Fälle der MRONJ unerkannt blieben. Außerdem existiert eine Reihe von Kofaktoren, die das Risiko der Entstehung einer Kiefernekrose beeinflussen.

Patienten, die aufgrund von malignen Erkrankungen intravenös Zoledronat appliziert bekommen, haben kein höheres Risiko, eine Osteonekrose der Kiefer zu entwickeln, als Patienten, die mit Denosumab therapiert werden. Das gleiche gilt bei Osteoporosepatienten mit jährlicher intravenöser Bisphosphonatgabe im Vergleich zur hier üblichen halbjährlichen Denosumabgabe (Ruggiero, Dodson et al. 2014).

2.4.6 Risikofaktoren der MRONJ

Einige Faktoren begünstigen das Risiko für die Entstehung einer medikamentenbezogenen Osteonekrose der Kiefer. Zu den medikamentenbezogenen Risikofaktoren gehören die therapeutische Indikation mit der entsprechenden Dosis, der Medikamententyp und die Therapiedauer. Hierbei birgt die intravenöse Applikation von potenten Amino-Bisphosphonaten über einen langen Zeitraum bei malignen Erkrankungen das höchste Risiko (Khosla, Burr et al. 2007, Ruggiero, Dodson et al. 2014). Bestimmte lokale Faktoren steigern zusätzlich das Osteonekrose-Risiko. Besonders häufig tritt die MRONJ nach oralen chirurgischen Eingriffen (Zahnextraktion, Wurzelspitzenresektion, Zystektomien, Implantation) auf (Walter, Grötz et al. 2007). Begleitende orale Erkrankungen (apikale Parodontitis, Parodontose) als Folge einer unzureichenden Mundhygiene haben ebenso einen begünstigenden Einfluss auf die MRONJ-Entstehung (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Die höhere Prävalenz der MRONJ in der weiblichen Population ist wohl eine Reflektion der zugrunde liegenden Erkrankung (Osteoporose, Mamma-Karzinom), wobei hierzu - ebenso wie für das Alter - die Angaben in der Literatur unterschiedlich sind (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Als weitere Risikofaktoren werden Komorbiditäten wie Anämie und Diabetes mellitus, die Form der malignen Erkrankung und die Einnahme anderer Medikamente (Kortikosteroide, die zusätzliche Gabe antiangiogenetisch wirkender Medikamente wie z. B. Bevacizumab, Sunitinib, Malate, Chemotherapie) genannt (Saad, Brown et al. 2012).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Die Daten aller Patienten, die sich in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Regensburg ambulant und stationär vorstellen, werden elektronisch erfasst und gespeichert.

Mithilfe der klinikinternen elektronischen Datenerfassung (ICD-10 Z92.2 [Dauertherapie (gegenwärtig) mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese] und M87.18 [Knochennekrose durch Arzneimittel: Sonstige (Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule)]) konnten für den Zeitraum Januar 2012 bis April 2014 alle diejenigen Patienten der Prüfgruppe (PG) identifiziert werden, die unter tumor- und nicht-tumorassoziierter antiresorptiver Therapie (mit und ohne Ausbildung einer Medikamenten-induzierter Osteonekrose der Kiefer) standen. Hierbei wurden Daten, die nach Aktenstudie fehlten, durch Kontaktaufnahme zu den externen Hausärzten und Hauszahnärzten ergänzt. Die Panoramaschichtaufnahmen stammen aus dem Zeitraum Dezember 2006 bis April 2014.

Die Identifizierung der Patienten für die Kontrollgruppe (KG) erfolgte ebenso über die elektronische Datenerfassung. Hier wurden Panoramaschichtaufnahmen von Patienten verwendet, die vorwiegend ambulant aufgrund von Zahnextraktionen, Kiefergelenkbeschwerden oder anderen oralchirurgischen Diagnosen im Zeitraum September 2011 bis April 2014 in der Klinik behandelt wurden.

Alle Daten wurden anonymisiert verwendet und ausgewertet.

3.1.1 Einschlusskriterien

Hauptvoraussetzung für die Aufnahme in diese Studie war das Vorliegen einer Panoramaschichtaufnahme mit aussagekräftiger Qualität.

Es wurden diejenigen Patienten in die Prüfgruppe aufgenommen, die aufgrund von tumor- und nicht-tumorbedingten Knochenerkrankungen mit antiresorptiv wirkenden Medikamenten (Bisphosphonate, Denosumab; orale oder intravenöse Applikation) behandelt wurden. Des Weiteren wurde innerhalb der Prüfgruppe zwischen Patienten mit einer klinisch manifesten Osteonekrose der Kiefer (**AT⁺MRONJ⁺**) und Pa-

tienten ohne diese (**AT⁺MRONJ**) unterschieden. Patienten mit Neoplasien, ossären Metastasen oder *Radiatio* im Kieferbereich wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Für die Patienten der Kontrollgruppe war das Fehlen antiresorptiver Medikamente in der Anamnese Voraussetzung. Auch durften hier weder Osteomyelitiden, Neoplasien, ossäre Metastasen noch eine *Radiatio* im Kieferbereich vorliegen.

Bei einem geschätzten minimalen Vorkommen des gesuchten Zeichens von 30 % in der PG und maximal 5 % in der KG konnte für eine Power von 80 % eine Fallzahl von 39 pro Gruppe errechnet werden. Aufgrund des vermuteten inhomogenen Vorkommens der zehn verschiedenen Zeichen wurde die Fallzahl auf 60 pro Gruppe erhöht.

3.1.2 Risikofaktoren für die Ausbildung einer MRONJ

Im Rahmen der Aktenstudie wurden folgende Informationen zu den Patienten erfasst:

- (1) Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der verwendeten Röntgenaufnahme
- (2) Grunderkrankung
- (3) Art, Applikationsform und Therapiedauer der antiresorptiven Medikamente
- (4) Andere Medikamente als Risikofaktor (Kortikosteroide [Prednison, Cortison, Dexamethason], Angiogenesehemmer [Bevacizumab, Sunitinib], Immunsuppressiva [Ciclosporin], Antiphlogistika [Etanercept], Zytostatika [Methotrexat], Tyrosinkinase-Inhibitoren [Sunitinib, Pazopanib])
- (5) Durchführung einer Dekortikation bei manifester Osteonekrose der Kiefer mit ggf. auftretender Komplikation

3.2 Methode

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die 120 Panoramaschichtaufnahmen der Prüf- und Kontrollgruppe verblindet und von drei unabhängigen Gutachtern (ärztliche Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für MKG-Chirurgie der Universität Regensburg; 10 bis 32 Jahren Berufserfahrung) auf die in Tabelle 3-1 zusammengefassten und in den Abbildungen 3-2 bis 3-13 beispielhaft dargestellten radiologische Zeichen untersucht.

Tab. 3-1: Vorkommen und Graduierung der radiologischen Zeichen.

Zeichen	Vorkommen	Graduierung
Sequester	Ja - Nein	keine
Sklerosierung, „bimssteinartiger“ Knochen	Ja - Nein	gering – ausgeprägt lokal - generell
Differenz der Sklerosierung zwischen Alveolarfortsatz und Corpus mandibulae	Ja - Nein	keine
Persistierende Alveolen bzw. sichtbare Extraktionsalveolen	Ja - Nein	keine
Verstärkung der <i>Lamina dura</i>	Ja - Nein	an einigen Zähnen – an vorwiegend allen Zähnen
Auflösung der <i>Lamina dura</i>	Ja - Nein	an einigen Zähnen – an vorwiegend allen Zähnen
Verstärkung der Kortikalis im Bereich der Linea obliqua	Ja - Nein	einseitig - beidseitig
Verstärkte Darstellung des <i>Canalis mandibulae</i>	Ja - Nein	einseitig - beidseitig
Doppelkontur der Unterkieferbasis	Ja - Nein	keine
Schüsselförmiger Defekt	Ja - Nein	keine

Die Betrachtung der Röntgenbilder erfolgte an einem Befundungsmonitor unter stets gleichen Bedingungen. Es handelte sich um 101 konventionelle Panoramaschichtaufnahmen, 18 Panoramaschichtaufnahmen mit Ausblendung der Kiefergelenke und eine Teilaufnahme des Unterkiefers.

Die Begutachtung der Röntgenbilder wurde nach einem zuvor festgelegtem Schema durchgeführt: Zunächst sichteten die Gutachter unabhängig voneinander die verblindeten Bilder, wobei die Ergebnisse über das Vorkommen oder die Graduierung eines Zeichens simultan in einer Excel-Tabelle dokumentiert wurden. Damit ein Zeichen einer konkreten Panoramaschichtaufnahme gewertet wurde, musste es von allen Gutachtern identisch als „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ gesehen werden. Die Zeichen wurden nur dann in die Auswertung aufgenommen, wenn es in mehr als 75 % aller Aufnahmen identisch gesehen wurde. Im Falle einer Graduierung wurde die Ausprägung gewählt die zwei der drei Gutachter gewertet hatten. Ein Zeichen

wurde somit immer dann als „vorhanden“ gewertet, wenn es durch die drei Gutachter mehrheitlich gesehen wurde.

Das Vorliegen einer klinisch manifesten Osteonekrose im Bereich der Kiefer bei Patienten der Prüfgruppe wurde anhand ihrer Patientenakten erfasst.

3.2.1 Definition und Beispielbilder der radiologischen Zeichen

Das Röntgenbild in Abbildung 3-1 wurde aus der Kontrollgruppe ausgewählt und soll beispielhaft die physiologische Knochensituation zeigen. Hiermit können die in den folgenden Abschnitten gezeigten Röntgenbilder bzw. deren Ausschnitte verglichen werden, die exemplarisch zur Darstellung der untersuchten Röntgenzeichen ausgewählt wurden.

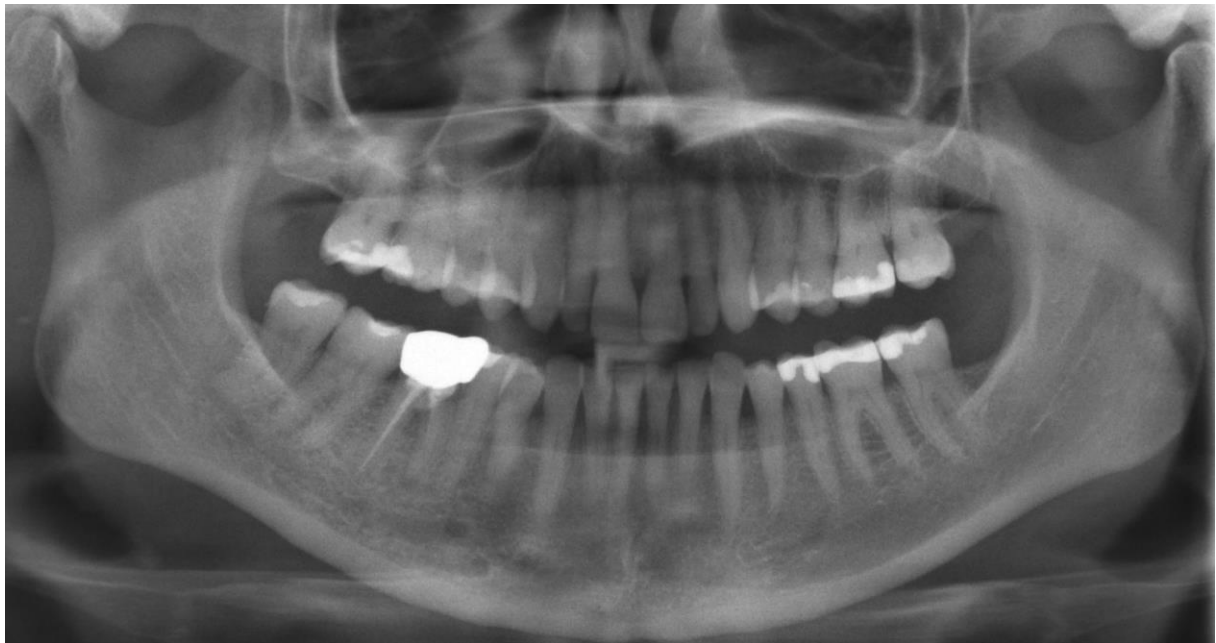


Abb. 3-1: *Panoramaschichtaufnahme eines Patienten der Kontrollgruppe zur Darstellung der physiologischen Knochensituation.*

3.2.1.1 Sequester

Bei einem Sequester handelt es sich um „ein abgestorbenes Knochenstück, das mit dem gesunden Knochen keine Verbindung mehr hat“ (Duden 2015). Beispiele hierfür

sind in Bild A und B in Abbildung 3-2 gezeigt.

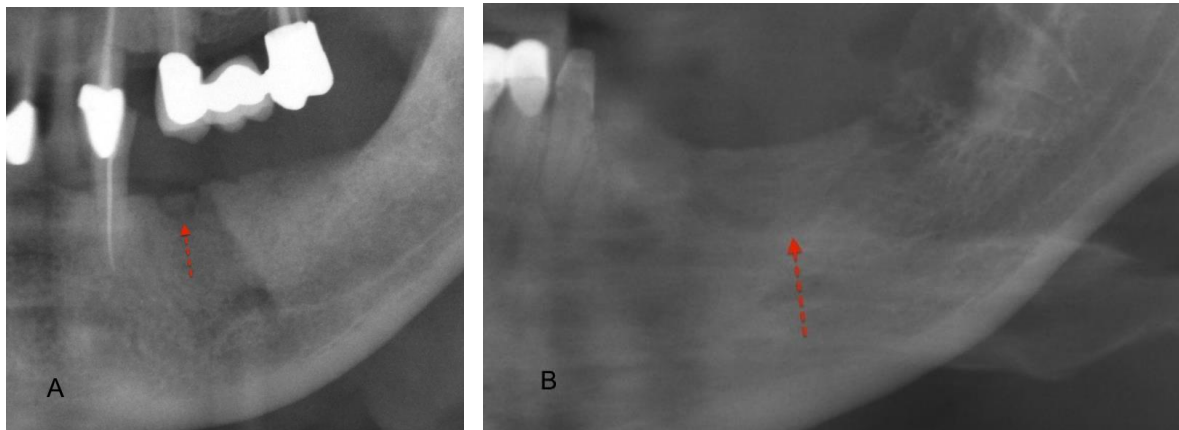


Abb. 3-2/A und B: *Sequester*. Die roten Pfeile in Bild A und B zeigen auf die als Sequester gewerteten Bereiche.

3.2.1.2 Sklerosierung, „bimssteinartiger Knochen“

Durch die Wirkung der antiresorptiven Medikamente kommt es zu einer positiven Knochenbilanz. Die unter physiologischen Umständen im Röntgenbild deutliche Darstellung der Spongiosa verändert sich durch die Zunahme des mineralisierten Knochengewebes zu einer „bimssteinartigen“ Verdichtung. In dieser Arbeit wurde zwischen einer geringen oder deutlichen und einer lokalen oder generellen Sklerosierung unterschieden. Die Abbildungen 3-3 und 3-4 zeigen Beispiele hierfür.

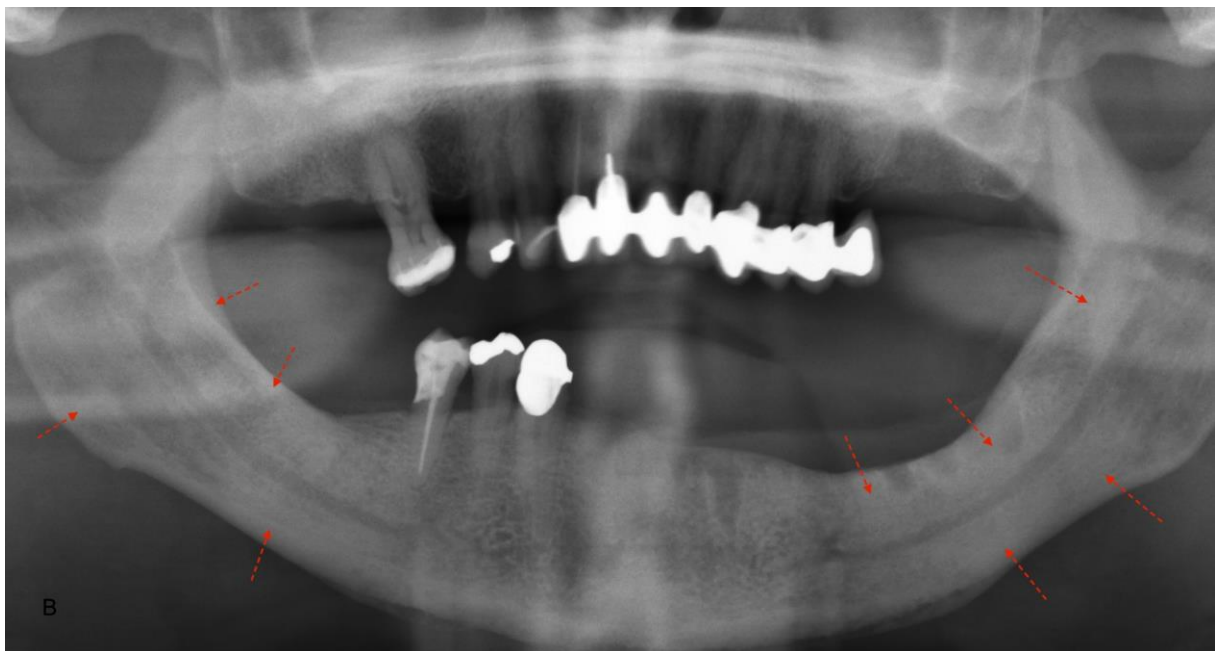
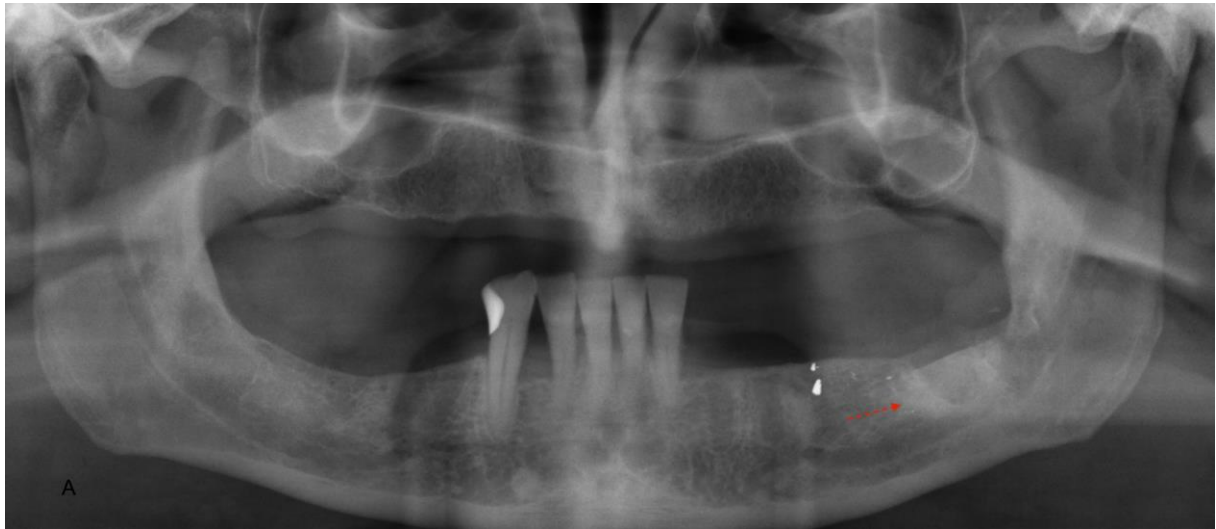


Abb. 3-3/A und B: *Lokalisation der Sklerosierung.* Bild A zeigt eine lokale und Bild B eine generelle Sklerosierung (rote Pfeile).

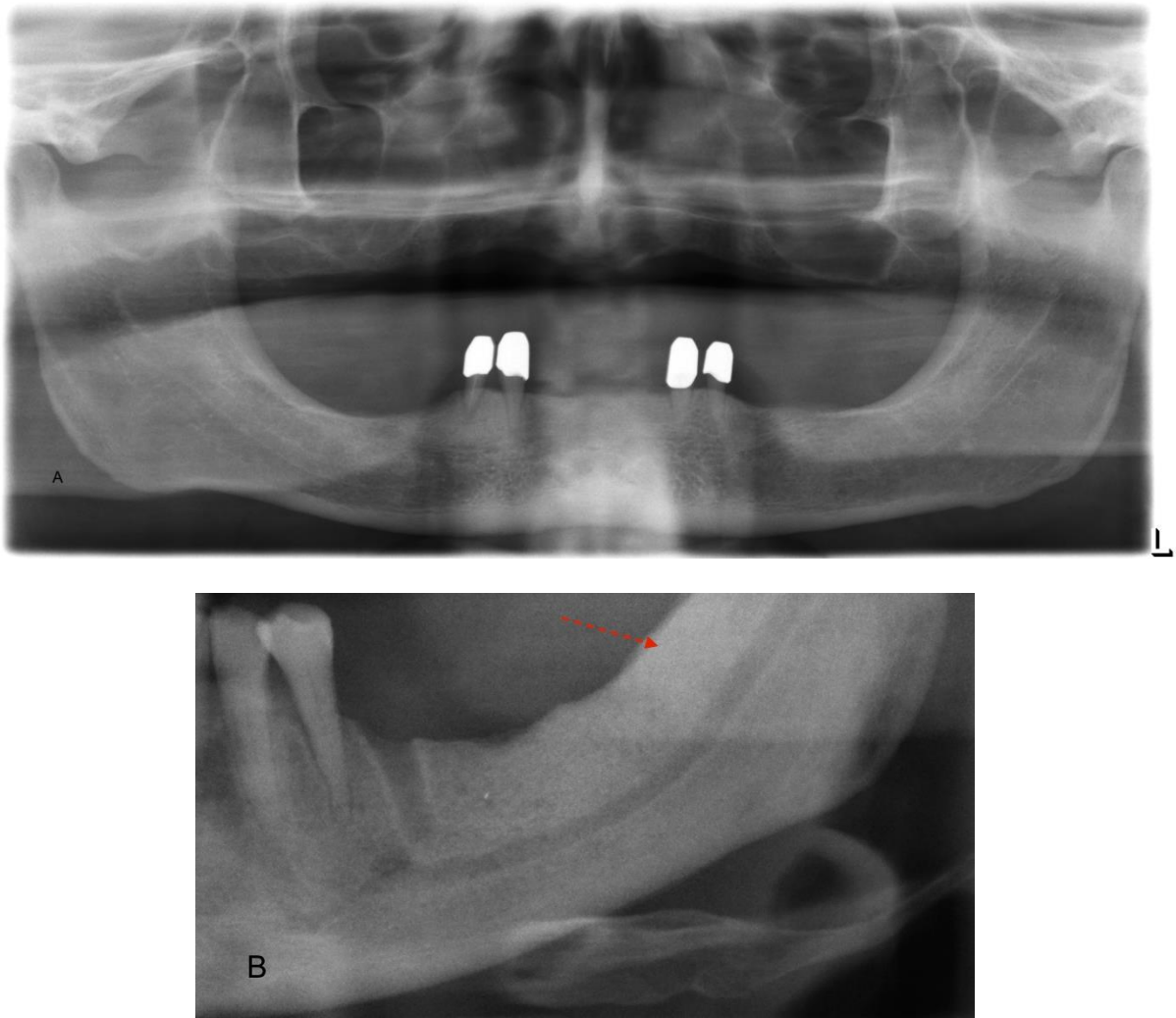


Abb. 3-4/A und B: *Ausprägung der Sklerosierung.* Bild A zeigt eine geringe und Bild B eine ausgeprägte Sklerosierung. In Bild B ist zudem ein verstärkter Kontrast des *Canalis mandibulae* zu seinem Umfeld zu erkennen (siehe auch Abschnitt 3.2.1.8).

3.2.1.3 Differenz der Sklerosierung zwischen Alveolarfortsatz und Corpus mandibulae

Die durch die antiresorptiven Medikamente verursachte Knochenhypermineralisation ist zu Beginn häufig auf den Alveolarfortsatz beschränkt, so dass dies in der Panoramaschichtaufnahme durch eine unterschiedliche Dichte des Knochens sichtbar werden kann (siehe Abb. 3-5).



Abb. 3-5: Unterschiedliche Sklerosierung im Bereich des Processus alveolaris (roter Pfeil) und der Unterkieferbasis (grüner Pfeil).

3.2.1.4 Sichtbare Extraktionsalveolen

Ein in der Literatur häufig genanntes radiologisches Zeichen bei Patienten unter anti-resorptiver Therapie ist die persistierende Extraktionsalveole. Da in dieser Studie meist der Zeitpunkt der Aufnahme der Panoramaschichtaufnahme mit der Zahnextraktion korrelierte oder nur ein geringer Zeitabstand bestand, wird hier von der sichtbaren Extraktionsalveole gesprochen. Diese kann sich in unterschiedlichen Stadien der knöchernen Heilung befinden. Diese unterschiedlichen Stadien sind in den Bildern A-D der Abbildung 3-7 dargestellt.

Entsprechend der Literatur kann davon ausgegangen werden, dass die Knochenheilung nach Zahnextraktion in ca. 60 Tagen abgeschlossen ist (Guglielmotti and Cabrini 1965, Captain Boyne 1966, Amler 1969). Verzögerungen im Heilungsprozess können im Zusammenhang mit dem Alter des Patienten und Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Peridontitis) auftreten. Konnten in der Panoramaschichtaufnahme Extraktionsalveolen drei Monate *post extractionem* gesehen werden, wurde dies als persistierende Alveole gewertet. Die Daten im Ergebnisteil zur persistierenden Extraktionsalveole stammen aus der unverblindeten Datensammlung.

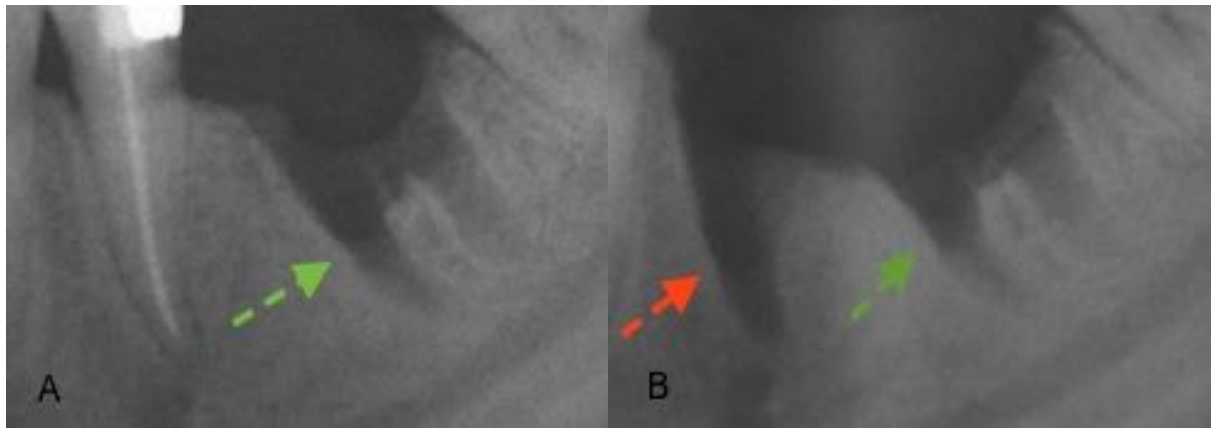


Abb. 3-6/A und B: Zustand vor (A) und nach Extraktion (B) des Zahnes 35 (roter Pfeil). Zwischen den Aufnahmen liegen zwei Monate. Der Zeitpunkt der Extraktion 36 (grüner Pfeil) ist nicht bekannt, lässt aber, wie auch in *regio* 35 eine gestörte Knochenheilung vermuten.

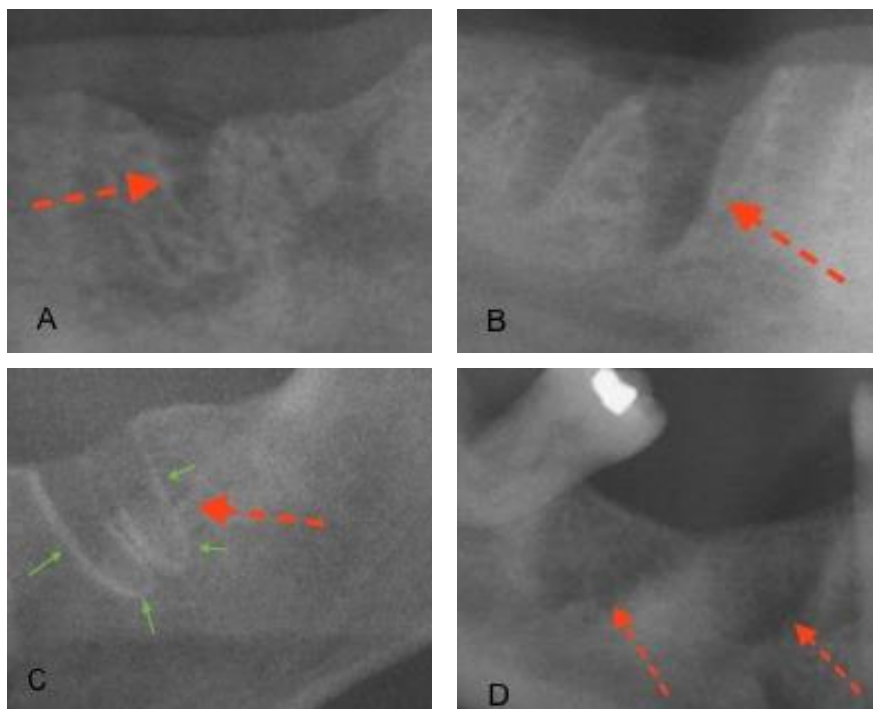


Abb. 3-7/A-D: Verschiedene Zustände der Verknöcherung der Alveole nach Extraktion (A-D). Im Gegensatz zu den Extraktionsalveolen in Abb. 3-6 sind die Alveolen knöchern durchbaut. In Bild C ist die *Lamina dura* noch deutlich sichtbar (grüne Pfeile, siehe auch Absatz 3.2.1.5).

3.2.1.5 Verstärkung der Lamina dura

Die unter 2.4.4 genannte Sklerosierung im Bereich der *Lamina dura* entsteht wahrscheinlich in Folge der okklusalen Belastung der Zähne bei der Mastikation. Sie kann auch nach Extraktion und Verknöcherung der Extraktionsalveole noch deutlich sicht-

bar sein (siehe Abb. 3-7 Bild C unter 3.2.1.4). Weitere Beispiele dieses Röntgenzeichens sind in der Abbildung 3-8 aufgezeigt.

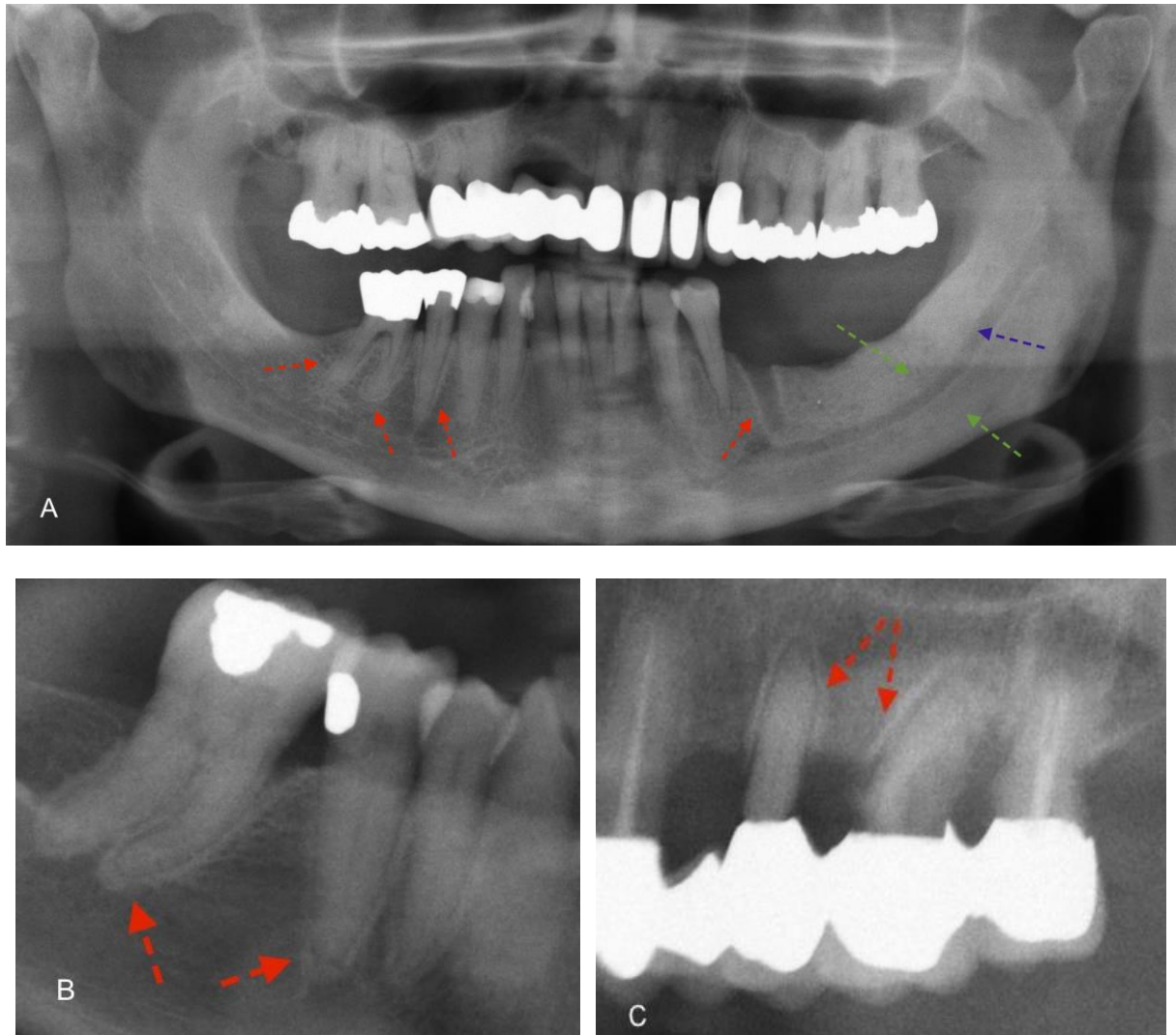


Abb. 3-8/A-C: Verstärkung der Lamina dura (rote Pfeile). In Bild A kann man auch eine starke Sklerosierung im Bereich der linken Mandibel (grüne Pfeile) und eine deutliche Darstellung des *Canalis mandibulae* aufgrund der Kontrastverstärkung zu seinem Umfeld erkennen (blauer Pfeil).

3.2.1.6 Auflösung der Lamina dura

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Panoramaschichtaufnahmen auch in Bezug auf eine Auflösung der *Lamina dura* untersucht. Das Bild in Abbildung 3-9 soll exemplarisch hierfür gezeigt werden.

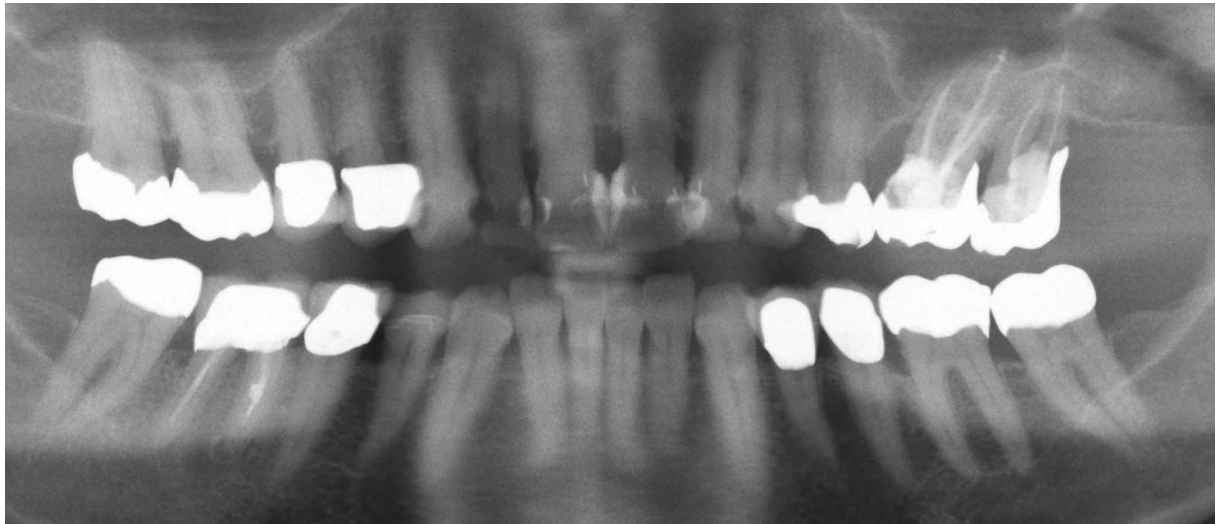


Abb. 3-9: *Auflösung der Lamina dura.* Dieses Phänomen kann auch dann auftreten, wenn der Patient im Panoramaschichtröntgengerät nicht korrekt positioniert wurde bzw. der Zahn nicht in der richtigen Schicht liegt. Somit ist dieses Zeichen als eher unzuverlässig einzustufen.

3.2.1.7 Verstärkung der Kortikalis im Bereich der Linea obliqua

Eine Zunahme an Knochenmasse kann sich in der Panoramaschichtaufnahme auch durch eine verstärkte Darstellung der *Linea obliqua* äußern (siehe Abb. 3-10). Wie das Zeichen der aufgelösten *Lamina dura* ist die Ausprägung auch dieses Zeichens von der korrekten Positionierung des Patienten im Röntgengerät abhängig. Trifft der Strahl tangential auf die Knochenoberfläche, dann addiert sich die Absorption, besonders, wenn die Kortikalis stark mineralisiert ist.

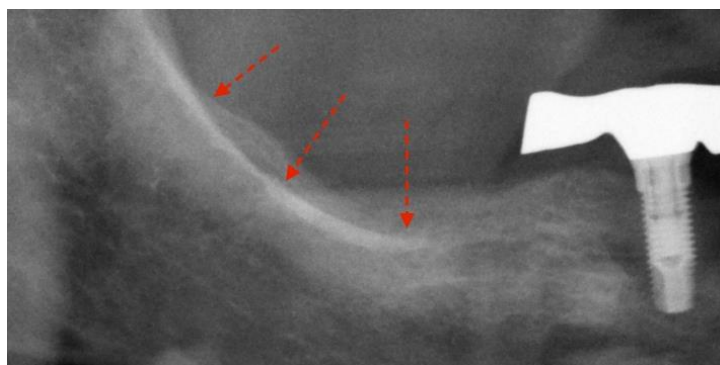


Abb. 3-10: *Verstärkte Darstellung der Linea obliqua aufgrund der Sklerosierung (rote Pfeile).*

3.2.1.8 Verstärkte Darstellung des Canalis mandibulae

Ist die Sklerosierung im Bereich der Unterkieferbasis sehr ausgeprägt, kann der *Canalis mandibulae* durch eine Erhöhung des Kontrastes in der Panoramaschichtaufnahme deutlich hervortreten (siehe Abb. 3-11). Dieses Zeichen kann eine Unterkieferhälfte betreffen, aber auch beidseitig auftreten. Das Phänomen ist dadurch bedingt, dass die Weite des Kanals nicht zur Absorption der Strahlen beiträgt.

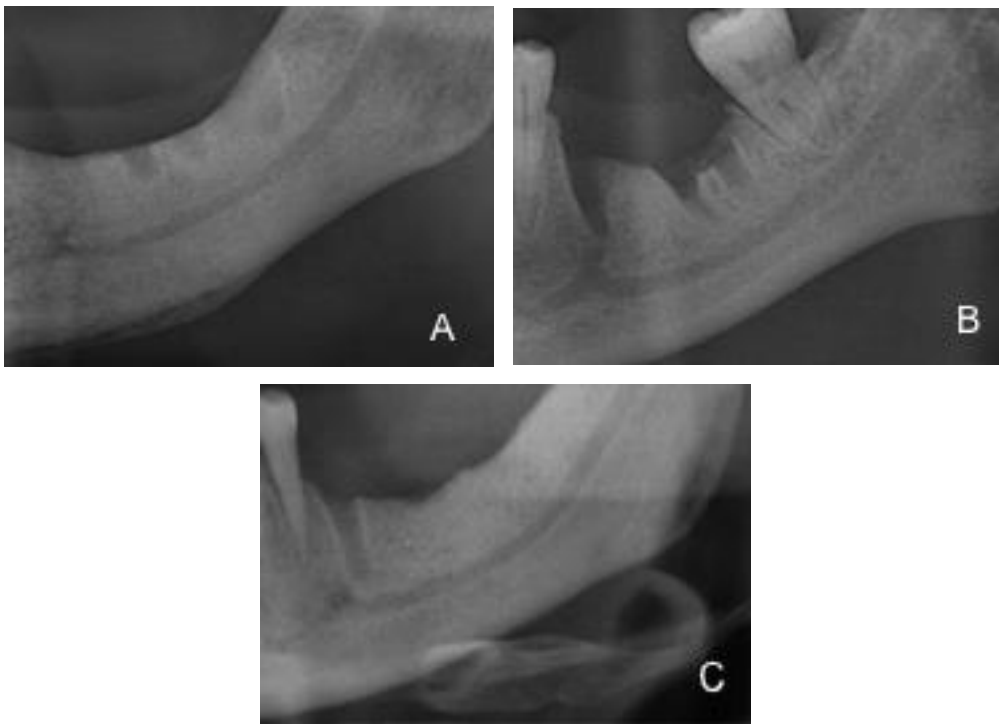


Abb. 3-11/A-C: Verstärkte Darstellung des Canalis mandibulae.

3.2.1.9 Doppelkontur der Unterkieferbasis

Die in der Panoramaschichtaufnahme möglicherweise sichtbare Doppelkontur an der Unterkieferbasis durch eine überschießende periostale Knochenneubildung tritt in der Regel im fortgeschrittenen Stadium der MRONJ auf und erinnert an die Callusbildung bei der sekundären Knochenheilung. Bild A und B sollen exemplarisch dieses Phänomen zeigen (siehe Abb. 3-12).



Abb. 3-12/A und B: *Doppelkontur der Unterkieferbasis (rote Pfeile).* Während die Doppelkontur im Bild A sehr dezent ist, ist sie in Bild B sehr deutlich ausgeprägt.

3.2.1.10 Schüsselförmiger Defekt

Ein schüsselförmiger Defekt stellt sich in der Panoramaschichtaufnahme als eine Unregelmäßigkeit und Unterbrechung der kortikalen Struktur (orale Knochenoberfläche) dar (siehe Abb. 3-13). Schüsselförmige Defekte korrelieren häufig klinisch mit Mukosaläsionen und lokalen Infektionen, die zu einer Osteolyse führen.

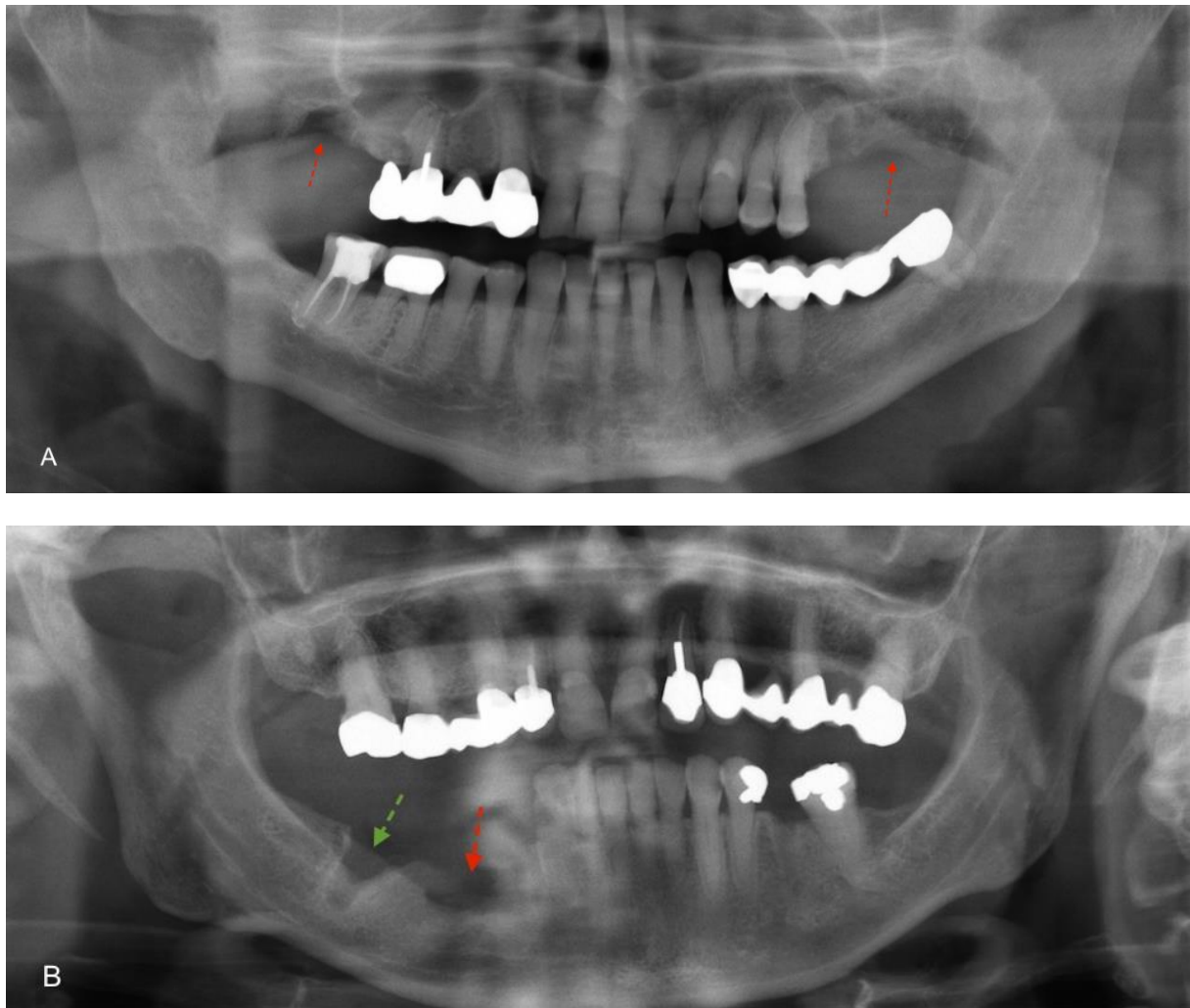


Abb. 3-13/A und B: Schüsselförmiger Defekt (rote Pfeile). In Bild B entspringt der schüsselförmige Defekt vermutlich einer vorangegangenen Zahnextraktion (grüner Pfeil).

3.2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgte mittels Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.4.4 und SPSS für Windows Version 22.

Neben der deskriptiven Beschreibung der erhobenen Daten erfolgte die Auswertung mittels Vierfeldertafel, wobei die Signifikanzanalyse mit dem exakten Fisher-Test, bzw. wenn dieser nicht möglich war, mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt wurde. Als statistisch signifikant galten p-Werte $< 0,05$ - eine statistische Tendenz wurde bei p-Werten $< 0,1$ interpretiert. Die Odds ratio wurde ermittelt, um festzustellen, um welches Verhältnis das Risiko für die Entstehung eines Röntgenzeichens unter anti-resorptiver Therapie gegenüber der Kontrollgruppe steigt. Hierbei können Werte

zwischen 0 und ∞ angenommen werden, bei dem Wert 1 besteht ein gleiches Risiko zwischen den beiden Gruppen.

Zur Beurteilung der Qualität der Aussagekraft der Röntgenzeichen wurde für jedes Zeichen die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und die Spezifität (Richtig-Negativ-Rate) in Prozent ermittelt und dargestellt.

4 Ergebnisse

In die Prüf- und Kontrollgruppe konnten entsprechend der o. g. Kriterien die Panoramaschichtaufnahmen von 120 Patienten aufgenommen werden (je 60 Patienten für die Prüfgruppe [PG] und für die Kontrollgruppe [KG]).

4.1 Demographische und allgemeine Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs

4.1.1 Alter und Geschlecht

Die Panoramaschichtaufnahmen der Prüfgruppe stammen von 41 Frauen (F) und 19 Männern (M), die der Kontrollgruppe von 20 Frauen und 40 Männern. Das durchschnittliche Alter zum Aufnahmezeitpunkt der beurteilten Röntgenaufnahme liegt in der PG bei 67,6 Jahren und in der KG bei 63,7 Jahren.

4.1.2 Grunderkrankungen der Prüfgruppe

In 40 Patientenfällen erfolgte die Einnahme antiresorptiver Medikamente aufgrund einer malignen Erkrankung, bei 18 Patienten wurden benigne Knochenerkrankungen antiresorptiv behandelt. Bei zwei Patienten konnte die für die antiresorptive Therapie ursächliche Erkrankung nicht ermittelt werden. Sechs Patienten hatten jeweils zwei Diagnosen, die einer antiresorptiven Therapie bedurften. Tabelle 4-1 fasst die Hauptdiagnosen und deren Häufigkeit zusammen.

Tab. 4-1: Häufigkeit der gestellten Hauptdiagnosen innerhalb der PG. Bei zwei der 40 Patienten mit maligner Erkrankung wurden jeweils das Maligne Myelom und das Mammakarzinom diagnostiziert. Bei vier Patienten mit maligner Erkrankung wurde auch eine Osteoporose diagnostiziert. Zu zwei Patienten konnte keine für die antiresorptive Medikation ursächliche Diagnose ermittelt werden.

Maligne Erkrankung	Häufigkeit	Benigne Erkrankung	Häufigkeit
Mammakarzinom	13	Osteoporose	19
Multiples Myelom	13	Morbus Bechterew	2
Prostatakarzinom	5	Rheuma	1
Myelodysplastisches Syndrom	3		
Nierenzellkarzinom	2		
Analkarzinom	1		
Hepatozelluläres Karzinom	1		
Ovarialkarzinom	1		
Schilddrüsenkarzinom	1		
Bronchialkarzinom	1		
Akute Lymphatische Leukämie	1		

4.1.3 Ergebnisse zur antiresorptiven Medikamenteneinnahme der Prüfgruppe

51 (85 %) von 60 Patienten der PG wurden primär mit Amino-Bisphosphonaten behandelt, zwei Patienten (3,3 %) erhielten primär Denosumab. Bei sieben Patienten (11,7 %) erfolgte die Umstellung von Bisphosphonat auf Denosumab. Innerhalb der Gruppe der Amino-Bisphosphonate erhielten 24 Patienten (47,1 %) den Wirkstoff Zoledronat, 13 Patienten (25,5 %) Alendronat, drei Patienten (5,9 %) Risedronat, vier Patienten (7,8 %) Pamidronat und zwei Patienten (3,9 %) Ibandronat. Bei fünf Patienten (9,8 %) konnte der Wirkstoff des eingenommenen Bisphosphonats nicht ermittelt werden. Die Applikation erfolgte in 20 Fällen (33,3 %) oral, in 31 Fällen (51,7 %) intravenös und in den neun Fällen (15 %) der Denosumap-Applikation

subkutan.

Im Durchschnitt erfolgte die Medikation über 56,98 Monate hinweg mit dem kürzesten Einnahmezeitraum von 3 Monaten und dem längsten Einnahmezeitraum von 286 Monaten (Standardabweichung [SD]=51,09). Wie in Abbildung 4-1 dargestellt, erhielten 7 Patienten (11,7 %) die antiresorptiven Medikamente über einen Zeitraum von zwölf Monaten, je neun Patienten (je 15 %) zwischen 13 und 24, zwischen 25 und 36 und zwischen 37 und 48 Monaten und zwölf Patienten (20 %) zwischen 49 und 60 Monaten. Länger als 60 Monate standen 14 Patienten (23,3 %) unter antiresorptiver Therapie.

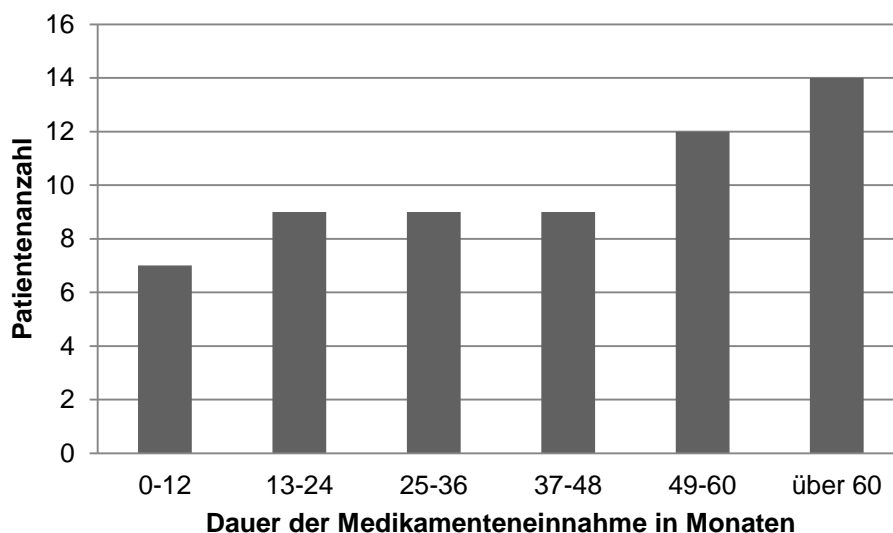


Abb. 4-1: *Dauer der antiresorptiven Medikation.* Für diese Darstellung wurde die Einnahmedauer in Jahre zusammengefasst.

Insgesamt erhielten 40 von 60 Patienten der Prüfgruppe (67 %) antiresorptiv wirkende Medikamente im Rahmen der Tumorthherapie. Von ihnen entwickelten 30 Patienten (75 %) eine MRONJ. Sechs der 18 Patienten (33 %), die antiresorptive Medikamente zur Behandlung anderer nicht tumoröser Erkrankungen erhielten, entwickelten ebenfalls eine MRONJ (siehe Tab. 4-2). Somit erkrankten Patienten unter Tumorthherapie signifikant häufiger an der MRONJ ($p=0,004$). Tabelle 4-3 zeigt eine relativ gleichmäßige Verteilung der Osteonekrosepatienten über die Dauer der antiresorptiven Medikation ($p=0,359$).

Tab. 4-2: Einfluss der Therapieform auf die Entwicklung einer Osteonekrose im Bereich der Kiefer innerhalb der Prüfgruppe. (Bei zwei Patienten konnte die für die antiresorptive Therapie ursächliche Erkrankung nicht ermittelt werden.)

	Antiresorptive Therapie ohne Nekrose (AT ⁺ MRONJ ⁻)	Antiresorptive Therapie mit Nekrose (AT ⁺ MRONJ ⁺)
Keine Tumorthherapie	12	6
Tumorthherapie	10	30

Tab. 4-3: Verteilung der Osteonekrosepatienten über die Dauer der antiresorptiven Medikamenteneinnahme. Die sieben Fälle der MRONJ innerhalb des zweiten Expositionsjahres traten zwischen dem 19. und 24. Monat auf.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
MRONJ-	5	2	2	3	5	6
MRONJ+	2	7	7	6	7	8

4.1.4 Medikamentöse Risikofaktoren der Prüfgruppe

Vierundzwanzig Patienten (40 %) nahmen neben den antiresorptiv wirkenden Medikamenten weitere Medikamente ein, die als Risikofaktor für die Entstehung einer MRONJ gelten. Zwei Patienten bekamen Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Sunitinib, Pazopanib). Vier Patienten nahmen Steroidhormone ein, wobei das genaue Medikament nicht ermittelt werden konnte; zwölf Patienten nahmen die Kortikosteroide Prednison (sieben Patienten), Dexamethason (vier Patienten) und Cortison (ein Patient) ein. Bevacizumab, welches von einem Patienten genommen wurde, hemmt wie Sunitinib und Pazopanib die Angiogenese. Jeweils ein Patient stand unter Methotrexat- und Ciclosporin-Therapie, ein Patient erhielt neben Cortison auch Etanercept und zwei Patienten bekamen Methotrexat und Prednison appliziert.

4.1.5 Häufigkeit der klinisch manifestierten MRONJ im gesamten Patientenkollektiv

Siebenunddreißig der 60 Patienten (61,7 %) unter antiresorptiver Therapie ent-

wickelten im Laufe der Behandlung eine medikamenteninduzierte Osteonekrose im Bereich der Kiefer. Innerhalb der KG war keine MRONJ bekannt. Im Diagramm der Abbildung 4-2 wurden die zwei Gruppen der PG (**MRONJ⁻**, **MRONJ⁺**) gegenübergestellt.

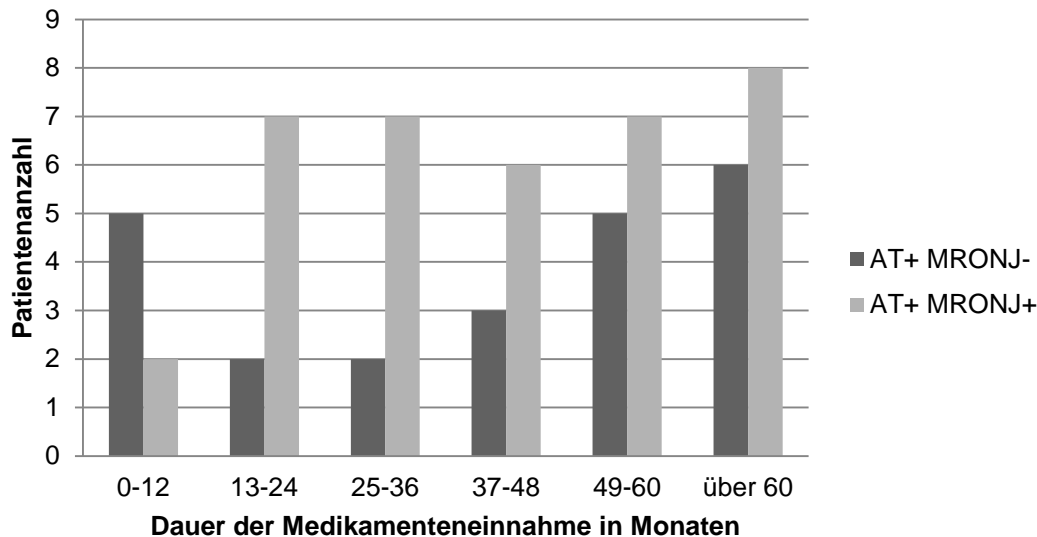


Abb. 4-2: Anzahl der Patienten der PG mit und ohne Osteonekrose der Kiefer. In diesem Balkendiagramm werden die Patientengruppen **MRONJ⁻** und **MRONJ⁺** innerhalb der PG gegenübergestellt.

4.2 Radiologische Zeichen

4.2.1 Sequester

Innerhalb des gesamten Untersuchungskollektivs (n=120) wurde auf acht (6,7 %) Panoramaschichtaufnahmen ein Sequester gesehen - zwei Mal (3,3 %) bei Patienten ohne antiresorptive Therapie (AT⁻, n_{gesamt}=60; dies entspricht der KG) und sechs Mal (10 %) bei Patienten unter antiresorptiver Therapie (AT⁺, n_{gesamt}=60; dies entspricht der PG). Trotz des 3,2-fach höheren Risikos (Odds ratio), durch die Einnahme antiresorptiver Medikamente einen Sequester zu entwickeln, konnte im Rahmen der Signifikanzanalyse kein relevanter Unterschied zwischen der PG und der KG festgestellt werden (p=0,272). Die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität p_{Sequester}) beträgt 10 %, als richtig negativ (Spezifität p_{Sequester}) wurden 96 % gewertet (siehe Tab. 4-4 und 4-5).

Unter den sechs Patienten (10 %), bei denen das Zeichen „Sequester“ innerhalb der PG gesehen wurde, nahmen vier Patienten antiresorptive Medikamente über einen Zeitraum von 25 bis 36 Monaten und je ein Patient über den Zeitraum von 37 bis 48 Monaten bzw. 49 bis 60 Monaten ein. Der Signifikanztest ergab 0,09. Somit konnten Sequester nicht vermehrt bei einer längeren Medikamenteneinnahme beobachtet werden. Jedoch erscheint dieses Zeichen tendenziell bei denjenigen Patienten häufiger, die antiresorptive Medikamente über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren einnahmen.

Tab. 4-4: *Sequester*. Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	P _{Sensitivität}	P _{Spezifität}	P _{Signifikanz}
„Sequester“	3,2	10 %	96 %	0,09

Tab. 4-5: *Odds ratio*. Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie entsteht mit einer 3,2-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit radiologisch sichtbare Sequester im Bereich der Kiefer als bei Patienten ohne antiresorptive Medikation.

OR _{Sequester}	Untere 95 %-CI	Obere 95 %-CI
3,2	0,6	16,7

In Bezug auf das Vorhandensein eines Sequesters bestand kein Unterschied zwischen den Patientengruppen **KG** und **AT⁺MRONJ⁻** (Signifikanzwert $p=1$ und Odds ratio annähernd 1), d. h. das Zeichen tritt bei Patienten ohne antiresorptive Therapie und bei Patienten unter antiresorptiver Therapie, die noch keine Osteonekrose im Bereich der Kiefer entwickelt haben, gleich häufig auf. Wurden nun diejenigen Patienten, die unter antiresorptiver Therapie Osteonekrosen im Bereich der Kiefer entwickelten (**AT⁺MRONJ⁺**) einbezogen, so kam es zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p=0,017$). Sequester treten somit nur bei Patienten mit klinisch manifester Osteonekrose im Bereich der Kiefer auf.

4.2.2 Sklerosierung im Röntgenbild, „bimssteinartiger“ Knochen

Bei 39 (32,5 %) der 120 gesichteten Panoramaschichtaufnahmen wurde eine Sklerosierung gesehen. Dies kam 26 Mal (43,3 %) in der PG und 13 Mal (21,7 %) in der KG vor. Eine Sklerosierung ist mit einer 2,8-fach höheren Wahrscheinlichkeit auf den Panoramaschichtaufnahmen der Patienten unter antiresorptiver Therapie zu sehen. Auch die Signifikanzvariable bestätigt ein gehäuftes Auftreten innerhalb der PG ($p=0,019$). 43 % der Fälle wurden als richtig positiv und 78 % als richtig negativ gewertet (siehe Tab. 4-6 und 4-7).

Tab. 4-6: *Sklerosierung*: Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	pSensitivität	pSpezifität	pSignifikanz
„Sklerosierung“	2,8	43 %	78 %	0,019

Tab. 4-7: *Odds ratio*. Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie entstehen mit einer 2,8-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit radiologisch sichtbare Sklerosierungen im Bereich der Kiefer als bei Patienten ohne antiresorptive Medikation.

OR _{Sklerosierung}	Untere 95 %-CI	Obere 95 %-CI
2,8	1,2	6,2

Zudem wurde das Vorkommen einer Sklerosierung in Bezug auf die Dauer der Medikamenteneinnahme analysiert. Innerhalb der PG erschien das Zeichen vorwiegend bei denjenigen Patienten, die die antiresorptiv wirkenden Medikamente über einen Zeitraum zwischen 25 und 60 Monaten eingenommen hatten ($p=0,008$) (siehe Tab. 4-8).

Tab. 4-8: Dauer der antiresorptiven Medikation. Dargestellt ist die Anzahl der Fälle innerhalb der PG mit und ohne Sklerosierung entsprechend der Medikamenteneinnahmedauer.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
Keine Sklerosierung	6	7	2	2	6	11
Sklerosierung	1	2	7	7	6	3

Bei den 39 Patienten mit Sklerosierung in der Panoramaschichtaufnahme fiel diese bei 25 Patienten (64,1 %) leicht und bei 14 Patienten (35,9 %) stark aus. Eine leichte Sklerosierung bestand bei neun der 13 Patienten mit Sklerosierung (69,2 %) ohne antiresorptive Therapie und bei 16 der 26 Patienten mit Sklerosierung (61,5 %) unter antiresorptiver Therapie. Die starke Sklerosierung war sichtbar bei vier von 13 Patienten (30,8%) ohne antiresorptive Therapie und bei zehn von 26 Patienten (38,5%) unter antiresorptiver Therapie. Die Stärke der Sklerosierung erscheint hierbei unabhängig von den Patientengruppen PG und KG ($p=0,733$, $OR=1,4$).

Bei den 26 Fällen der PG, die eine Sklerosierung im Röntgenbild aufwiesen, wurde die Ausprägung der Sklerosierung in Bezug auf die Dauer der Medikamenteneinnahme analysiert. Die Verteilung ist in Tabelle 4-9 dargestellt. Die Ausprägung der Sklerosierung erscheint unabhängig von der Dauer der Medikamenteneinnahme ($p=0,568$).

Tab. 4-9: Dauer der antiresorptiven Medikation. Dargestellt ist die Anzahl der Fälle mit leichter und starker Sklerosierung innerhalb der PG entsprechend der Medikamenteneinnahmedauer.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
Leichte Sklerosierung	1	1	6	4	3	1
Starke Sklerosierung	0	1	1	3	3	2

Eine generalisierte Sklerosierung wurde bei 22 (56,4 %) der 39 positiv auf Sklerosierung getesteten Patienten und eine lokale Sklerosierung bei 17 (43,6 %) von 39 Patienten gesehen. Zu einer lokalen Sklerosierung kam es bei sechs der 13

positiv auf Sklerosierung getesteten Patienten der KG (46,2 %) und bei elf der 26 positiv auf Sklerosierung getesteten Patienten der PG (42,3 %). Eine generalisierte Sklerosierung wurde innerhalb der KG mit Sklerosierung sieben Mal von 13 (53,8 %) und in der PG 15 Mal von 16 (57,7 %) gesehen. Die Einnahme antiresorptiver Medikamente hat keinen Einfluss auf die Lokalisation der Sklerosierung ($p=1$, $OR=1,2$).

Auch steht die Ausprägung der Sklerosierung nicht im Zusammenhang mit ihrer Lokalisation ($p=0,518$). So kam die leichte Form 12 Mal (30,8 %) bei der lokalen und 13 Mal (33,3 %) bei der generalisierten Sklerosierung vor, die stärkere Ausprägung konnte fünf Mal (12,8 %) lokal und neun Mal (23,1 %) generalisiert gesehen werden ($n_{\text{gesamt}}=39$).

Betrachtet man die Lokalisation der gesteigerten Sklerosierung in Bezug auf die Dauer der Medikamenteneinnahme, konnten hier die auf Sklerosierung positiv ausgewerteten 26 Fälle der PG analysiert werden. Die Verteilung ist in Tabelle 4-10 dargestellt. Es liegt keine Signifikanz vor ($p=0,718$).

Tab. 4-10: *Dauer der antiresorptiven Medikation.* Dargestellt ist die Anzahl der Fälle mit lokaler und genereller Sklerosierung innerhalb der PG entsprechend der Medikamenteneinnahmedauer.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
Lokale Sklerosierung	0	1	4	2	2	2
Generelle Sklerosierung	1	1	3	5	4	1

Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Vorhandensein einer Sklerosierung in der Panoramaschichtaufnahme konnte innerhalb der Patientengruppen **KG** und **AT⁺MRONJ⁻** festgestellt werden (p und OR ergaben 1), das heißt, das Zeichen tritt bei Patienten ohne antiresorptive Therapie und bei Patienten unter antiresorptiver Therapie, die noch keine Osteonekrose im Bereich der Kiefer entwickelt haben, gleich häufig auf. Wurden nun diejenigen Patienten, die unter antiresorptiver Therapie Osteonekrosen im Bereich der Kiefer entwickelten (**AT⁺MRONJ⁺**) einbezogen, so kam es nun zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p=0,001$). Eine Sklerosierung im Bereich der Kiefer tritt somit innerhalb der PG vor

allem bei Patienten mit einer MRONJ auf. Hierbei sind jedoch die Lokalisation und auch die Ausprägung im vorliegenden Patientenkollektiv nicht relevant. Bei zwölf der 37 Patienten unter antiresorptiver Therapie mit Entwicklung einer MRONJ (**AT⁺MRONJ⁺**) wurde eine generelle und bei 25 Patienten eine lokale Sklerosierung gesehen ($p=0,128$). Die Annahme, dass medikamenteninduzierte Osteonekrosen häufiger bei einer generell gesehenen Sklerosierung vorkommen, ist somit im betrachteten Kollektiv nicht korrekt. Je sechs der zwölf generellen Sklerosierungen innerhalb der Gruppe **AT⁺MRONJ⁺** fielen gering oder stark aus ($p=1$).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Vorkommen einer Sklerosierung häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Medikation (vor allem bei Patienten mit bestehender MRONJ) auftritt, jedoch die Stärke (gering, stark) und Ausprägung (lokal, generell) für die Analyse der Panoramaschichtaufnahme keine Rolle zu spielen scheint.

4.2.3 Differenz der Sklerosierung zwischen Alveolarfortsatz und *Corpus mandibulae*

Bei 16 (13,3 %) der 120 Patienten zeigte sich in der Panoramaschichtaufnahme eine verstärkte Sklerosierung im Bereich des *Processus alveolaris* im Vergleich zur Unterkieferbasis. Elf (18,3 %) Fälle wurden innerhalb der PG und fünf (8,3 %) innerhalb der KG gesehen. Somit tritt dieses Zeichen 2,5 Mal häufiger unter antiresorptiver Therapie auf, wobei jedoch keine Signifikanz zwischen PG und KG besteht ($p=0,178$). Dieses Zeichen wurde zu 18 % als richtig positiv (Sensitivität $p_{\text{Differenz}}$) und zu 92 % als richtig negativ (Spezifität $p_{\text{Differenz}}$) gewertet (siehe Tab. 4-11 und 4-12).

Tab. 4-11: Differenz der Sklerosierung zwischen *Processus alveolaris* und Unterkieferbasis: Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	$p_{\text{Sensitivität}}$	$p_{\text{Spezifität}}$	$p_{\text{Signifikanz}}$
„Diff. Sklerosierung“	2,5	18 %	92 %	0,178

Tab. 4-12: *Odds ratio.* Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie entsteht mit einer 2,5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit eine radiologisch sichtbare Differenz in der Sklerosierung zwischen *Processus alveolaris* und Unterkieferbasis, als bei Patienten ohne antiresorptive Medikation.

OR_{Differenz}	Untere 95 %-CI	Obere 95 %-CI
2,5	0,8	7,6

4.2.4 Sichtbare Extraktionsalveolen

Innerhalb des gesamten Untersuchungskollektivs (n=120) wurden Extraktionsalveolen 31 Mal (25,8 %) gesehen (innerhalb der PG 24 Mal [77,4 %], innerhalb der KG sieben Mal [22,6 %]). Extraktionsalveolen wurden somit signifikant häufiger in der PG befundet (p=0,001). Allerdings liegen über Vorbehandlungen bei allen untersuchten Patienten keine Angaben vor. Sie sind hier fünf Mal häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Therapie sichtbar. Im Rahmen der Auswertung der 120 Panoramaschichtaufnahmen wurde das Zeichen der „sichtbaren Extraktionsalveole“ zu 40 % richtig positiv (Sensitivität $p_{\text{Extraktionsalveole}}$) und zu 88 % richtig negativ (Spezifität $p_{\text{Extraktionsalveole}}$) gewertet, das heißt, bei 40 % der 60 Patienten unter antiresorptiver Therapie wurde von den drei Gutachtern das Röntgenzeichen übereinstimmend gesehen, währenddessen 80 % der 60 Patienten ohne antiresorptive Therapie dieses Röntgenzeichen nicht aufwiesen (siehe Tab. 4-13 und 4-14).

Tab. 4-13: *Sichtbare Extraktionsalveole:* Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	P_{Sensitivität}	P_{Spezifität}	P_{Signifikanz}
„Extraktionsalveole“	5	40 %	88 %	0,001

Tab. 4-14: Odds ratio. Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie sind mit einer 5-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit Extraktionsalveolen im Bereich der Kiefer sichtbar als bei Patienten ohne antiresorptive Medikation.

OR _{Extraktionsalveole}	Untere 95 %-CI	Obere 95 %-CI
5,0	2,0	13,0

Für das Vorhandensein von Extraktionsalveolen bestand keine Signifikanz in Bezug auf die Dauer der Medikamenteneinnahme ($p=0,935$) (siehe Tab. 4-15).

Tab. 4-15: Dauer der antiresorptiven Medikation. Dargestellt ist die Anzahl der Fälle mit sichtbarer Extraktionsalveole innerhalb der PG entsprechend der Medikamenteneinnahmedauer.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
Keine sichtbare Extraktionsalveole	5	6	5	5	6	9
Extraktionsalveole sichtbar	2	3	4	4	6	5

Kein signifikanter Unterschied zum Auftreten dieses Zeichens konnte innerhalb der Patientengruppen **KG** und **AT⁺MRONJ⁻** festgestellt werden ($p=0,173$). Trotzdem besteht ein um 2,7-fach erhöhtes Risiko innerhalb der Gruppe **AT⁺MRONJ⁺** gegenüber der **KG**, dass eine Extraktionsalveole im Röntgenbild sichtbar war. Schließt man die Patientengruppe **AT⁺MRONJ⁺** in die Betrachtung ein, so ändert sich die Signifikanzvariable p auf den Wert $<0,01$, d. h. Extraktionsalveolen sind vorwiegend bei denjenigen Patienten sichtbar, die im Rahmen einer antiresorptiven Therapie bereits eine Osteonekrose im Bereich der Kiefer entwickelt hatten.

Persistierende Alveolen (Definition unter 3.2.1.4) wurden in der PG neun Mal ($n=15\%$) und in der KG nicht gesehen ($p=0,003$). Von den neun Fällen innerhalb der PG, traten sie acht Mal bei der Patientengruppe **AT⁺MRONJ⁺** ($p=0,134$) und somit mit einem 6-fach erhöhtem Risiko auf. Es bestand kein signifikanter Unterschied. Aufgrund der geringen Fallzahl durch fehlende Angaben zum Extraktionszeitpunkt konnte das Zeichen der persistierenden Alveole nicht sinnvoll in die Verblindung einbezogen werden.

4.2.5 Verstärkung der *Lamina dura*

Das Zeichen der „verstärkten *Lamina dura*“ wurde im gesamten Patientenkollektiv zwölf Mal (10 %) gesehen. Da alle zwölf Fälle innerhalb der PG vorkamen, geht die Odds ratio gegen ∞ , jedoch erreicht die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität $p_{\text{Lamina dura}}$) nur 20 %. 100 % wurden als richtig negativ gesehen. Das Zeichen ist hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Werte sind in Tabelle 4-16 zusammengefasst. Bei sechs Patienten waren einige *Laminae durae* verstärkt, bei sechs Patienten vorwiegend alle.

Tab. 4-16: Verstärkung der *Lamina dura*: Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	$p_{\text{Sensitivität}}$	$p_{\text{Spezifität}}$	$p_{\text{Signifikanz}}$
„Verstärkung der <i>Lamina dura</i> “	∞	20 %	100 %	$< 0,001$

Bezogen auf die Verstärkung der *Lamina dura* bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen **KG** und **AT⁺MRONJ⁻** ($p = 0,074$), jedoch trat dieses Zeichen tendenziell häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Therapie auf. Wurde auch die Patientengruppe **AT⁺MRONJ⁺** in die Wertung einbezogen, so erhöhte sich die Signifikanz auf $p < 0,001$. Das Zeichen der verstärkten *Lamina dura* konnte vorwiegend bei denjenigen Patienten gesehen werden, die aufgrund der antiresorptiven Therapie eine Osteonekrose entwickelt hatten.

Verstärkte *Laminae durae* traten je zwei Mal bei einer Medikamenteneinnahmedauer von 13 bis 24 und 49 bis 60 Monaten, drei Mal bei einer Einnahmedauer von 37 bis 48 Monaten und fünf Mal bei einer Einnahmedauer von über 60 Monaten auf ($p = 0,01$).

4.2.6 Auflösung der *Lamina dura*

Eine aufgelöste *Lamina dura* wurde im Röntgenbild vier Mal (3,3 %) innerhalb des gesamten Patientenkollektivs gesehen, bei einem Patienten (1,7 %) der KG und drei Mal (5 %) innerhalb der PG. Es handelt sich hier um kein signifikantes Zeichen ($p = 0,619$). Das Zeichen erscheint jedoch 3,1 Mal häufiger bei Patienten unter anti-resorptiver Medikation. Die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) liegt bei 5 %, die

Richtig-Negativ-Rate (Spezifität) bei 98 % (siehe Tab. 4-17 und 4-18).

Tab. 4-17: Auflösung der Lamina dura: Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	P _{Sensitivität}	P _{Spezifität}	P _{Signifikanz}
„aufgelöste <i>Lamina dura</i> “	3,1	5 %	98 %	0,619

Tab. 4-18: Odds ratio. Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie sind mit einer 3,1-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit radiologisch aufgelöste *Laminae durae* im Bereich der Kiefer sichtbar als bei Patienten ohne antiresorptive Medikation.

OR _{aufgelöste Lamina dura}	Untere 95 %-CI	Obere 95 %-CI
3,1	0,3	30,7

Der Fall der KG zeigte bei vorwiegend allen *Laminae durae* das beschriebene Zeichen. Bei den drei Fällen der PG wurden hingegen nur einige *Laminae durae* als nicht vorhanden befundet ($p=0,25$).

4.2.7 Verstärkung der Kortikalis im Bereich der *Linea obliqua*

Die Untersuchung der Panoramaschichtaufnahmen auf dieses Zeichen beruht auf der Annahme, dass durch eine Zunahme der Knochendichte infolge antiresorptiv wirkender Medikamente die *Linea obliqua* in der Röntgenaufnahme eine verstärkte Verschattung aufweist. Da für dieses Zeichen innerhalb der verblindeten Auswertung durch die drei Gutachter keine Übereinstimmung erreicht wurde, konnte dieses Zeichen zwar deskriptiv, jedoch nicht mit Hilfe von SPSS statistisch ausgewertet werden (in 53 % der Panoramaschichtaufnahmen wurde das Zeichen identisch gesehen). Gutachter 1 sah das Zeichen 71 Mal (33 Mal einseitig, 38 Mal beidseitig), Gutachter 2 sah das Zeichen 30 Mal (20 Mal einseitig, 10 Mal beidseitig) und Gutachter 3 sah das Zeichen 20 Mal (11 Mal einseitig, 9 Mal beidseitig). Im Verhältnis sahen alle drei Gutachter das Zeichen der verstärkten *Linea obliqua* 1,2 bis 1,4 Mal häufiger bei den Patienten der PG als bei denjenigen der KG.

4.2.8 Verstärkte Darstellung des *Canalis mandibulae*

Die Darstellung des *Canalis mandibulae* wurde innerhalb des gesamten Patientenkollektivs 15 Mal (12,5 %) als verstärkt gewertet. Sie kam drei Mal (5 %) in der KG und zwölf Mal (20 %) in der PG vor. Für dieses Zeichen besteht ein 4,8-fach höheres Risiko unter antiresorptiver Therapie. Es handelte sich hier um ein signifikantes Zeichen ($p=0,025$). Zwanzig Prozent der als für dieses Zeichen positiv interpretierten Panoramaschichtaufnahmen waren korrekt innerhalb der PG bewertet (Sensitivität $p_{\text{Canalis mandibulae}}$). Die Richtig-Negativ-Rate erreichte einen Wert von 95 % (siehe Tab. 4-19 und 4-20). Eine Verstärkung der Darstellung des *Canalis mandibulae* wurde in fünf Fällen (4,2 %) beidseitig (in der KG ein Mal, in der PG vier Mal) und in zehn Fällen (8,3 %) einseitig (in der KG zwei Mal, in der PG acht Mal) gesehen.

Tab. 4-19: Verstärkte Darstellung des *Canalis mandibulae*: Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	$p_{\text{Sensitivität}}$	$p_{\text{Spezifität}}$	$p_{\text{Signifikanz}}$
„ <i>Canalis mandibulae</i> “	4,8	20 %	95 %	0,025

Tab. 4-20: Odds ratio. Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie sind mit einer 4,8-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit radiologisch eine verstärkte Darstellung des *Canalis mandibulae* sichtbar, als bei Patienten ohne antiresorptive Medikation.

$OR_{\text{Canalis mandibulae}}$	Untere 95 %-CI	Obere 95 %-CI
4,8	1,3	17,9

Bezogen auf die verstärkte Darstellung des *Canalis mandibulae* besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen **KG** und **AT⁺MRONJ⁻** ($p=0,614$). Wurde auch die Patientengruppe **AT⁺MRONJ⁺** in die Wertung einbezogen, so erhöhte sich die Signifikanz auf $p=0,007$. Das Zeichen des verstärkt dargestellten Nervkanals konnte vorwiegend bei denjenigen Patienten gesehen werden, die aufgrund der antiresorptiven Therapie bereits eine Osteonekrose entwickelt hatten (zehn von 15).

Die Verteilung des Zeichens der verstärkten Darstellung des *Canalis mandibulae* be-

zogen auf die Dauer der Medikamenteneinnahme innerhalb der PG ist in Tabelle 4-21 dargestellt ($p=0,657$).

Tab. 4-21: *Dauer der antiresorptiven Medikation.* Dargestellt ist die Anzahl der Fälle mit einer verstärkten Darstellung des *Canalis mandibulae* innerhalb der PG entsprechend der Medikamenteneinnahmedauer.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
Nervkanal normal	7	7	6	7	9	12
Nervkanal verstärkt	0	2	3	2	3	2

4.2.9 Doppelkontur der Unterkieferbasis

Das Zeichen der „Doppelkontur“ an der Unterkieferbasis, hervorgerufen durch eine überschießende periostale Knochenneubildung, wurde im gesamten Patientenkollektiv fünf Mal (4,2 %) gesehen. Alle Fälle traten innerhalb der PG auf. Aufgrund des seltenen Vorkommens dieses Zeichens konnte kein signifikanter Unterschied erreicht werden, das Zeichen tritt aber tendenziell häufiger unter antiresorptiver Therapie auf ($p=0,057$). Die Odds ratio geht gegen ∞ . Von einem richtig positiven Ergebnis kann nur in 8 % der Fälle ausgegangen werden, jedoch werden 100 % als richtig negativ bewertet.

Tab. 4-22: *Doppelkontur im Bereich der Unterkieferbasis:* Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	$p_{\text{Sensitivität}}$	$p_{\text{Spezifität}}$	$p_{\text{Signifikanz}}$
„Doppelkontur“	∞	8 %	100 %	0,057

Alle Fälle der „Doppelkontur“ traten innerhalb der Patientengruppe **AT⁺MRONJ⁺** auf. Die Signifikanzvariable p lag hier im Vergleich zu den Patientengruppen **KG** und **AT⁺MRONJ⁻** bei 0,002.

Die Tabelle 4-23 zeigt die Verteilung des Zeichens der Doppelkontur der Unterkieferbasis bezogen auf die Dauer der Medikamenteneinnahme innerhalb der PG ($p=0,52$).

Tab. 4-23: *Dauer der antiresorptiven Medikation.* Dargestellt ist die Anzahl der Fälle mit einer Doppelkontur im Bereich der Unterkieferbasis innerhalb der PG entsprechend der Medikamenteneinnahmedauer.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
Keine Doppelkontur	7	8	8	7	12	13
Doppelkontur	0	1	1	2	0	1

4.2.10 Schüsselförmiger Defekt

Dieses Zeichen wurde auf den 120 Panoramaschichtaufnahmen 16 Mal (13,3 %) gesehen. Dies geschah ein Mal (1,7 %) in der KG ($n=60$) und 15 Mal (25 %) in der PG ($n=60$). Es handelt sich hier um ein hoch signifikantes Zeichen ($p<0,001$), es tritt 19,7 Mal häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Therapie auf. Die richtig-Positiv-Rate erreicht 25 %, die Richtig-Negativ-Rate 98 % (siehe Tab. 4-24 und 4-25).

Tab. 4-24: *Schüsselförmige Knochendefekte.* Odds ratio, Sensitivität, Spezifität, Signifikanzvariable.

	Odds ratio	pSensitivität	pSpezifität	pSignifikanz
„schüsselförmige Defekte“	19,7	25 %	98 %	<0,001

Tab. 4-25: *Odds ratio.* Bei Patienten unter antiresorptiver Therapie sind mit einer 19,7-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit radiologisch schüsselförmige Knochendefekte sichtbar, als bei Patienten ohne antiresorptive Medikation.

OR_{schüsselförmiger Defekt}	Untere 95 %-CI	Obere 95 %-CI
19,7	2,5	154,5

Bezogen auf die Entstehung schüsselförmiger Knochendefekte besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen **KG** und **AT⁺MRONJ⁻**, tendenziell besteht jedoch ein erhöhtes Risiko, einen Knochendefekt zu entwickeln ($p=0,063$). Wurde auch die Patientengruppe **AT⁺MRONJ⁺** in die Wertung einbezogen, so erhöhte sich die Signifikanz auf $p<0,001$, somit ist dieses Zeichen spezifisch für Patienten mit einer klinisch manifesten Osteonekrose im Bereich der Kiefer.

Eine Signifikanz für dieses Zeichen bestand auch in Bezug auf die Dauer der Medikamenteneinnahme ($p=0,029$). Die Verteilung innerhalb der PG ist in Tabelle 4-26 aufgezeigt.

Tab. 4-26: *Dauer der antiresorptiven Medikation.* Dargestellt ist die Anzahl der Fälle schüsselförmiger Knochendefekte innerhalb der PG entsprechend der Medikamenteneinnahmedauer.

	0-12 Monate	13-24 Monate	25-36 Monate	37-48 Monate	49-60 Monate	über 60 Monate
Keine Knochendefekte	7	6	3	8	10	11
Schüsselförmige Knochendefekte	0	3	6	1	2	3

5 Diskussion

Antiresorptiv wirkende Medikamente (Bisphosphonate, Denosumab) führen aufgrund ihrer Osteoklasten-hemmenden Wirkung zu einer positiven Knochenbilanz und nehmen somit bei Erkrankungen, die eine gesteigerte Knochenresorption bedingen, wie z. B. der Osteoporose, Morbus Paget, dem Multiplen Myelom und bei ossären Metastasen maligner Tumorerkrankungen, in ihrer Therapie einen hohen Stellenwert ein (Bartl, Tresckow et al. 2006, Fleisch 2007, Ruggiero, Dodson et al. 2014, Wahlmann 2014). Auch wenn diese Medikamente zunächst als sehr gut verträglich und nebenwirkungsarm galten, kann ihre Einnahme zu einer Osteonekrose im Bereich der Kiefer führen (Marx 2003, Bartl, Tresckow et al. 2006, Ruggiero, Gralow et al. 2006, Fleisch 2007). Diese schwerwiegende Nebenwirkung wurde erstmals von Marx 2003 beschrieben und tritt bei intravenöser Applikation signifikant häufiger auf, als bei oraler (Marx 2003, Leite, Ogata et al. 2014). Da der Einsatz antiresorptiv wirkender Medikamente bei vielen Patienten das Auftreten skelettbezogener Ereignisse signifikant reduzieren kann und auch die Prognose und somit die Lebensqualität der Patienten steigert, müssen Wege gefunden werden, das Risiko für das Auftreten dieser medikamenten-bezogenen Osteonekrosen im Bereich der Kiefer (MRONJ) zu minimieren.

Entsprechend der Stadieneinteilung der BRONJ bzw. MRONJ der AAOMS von 2007 erfolgte zum damaligen Zeitpunkt die Diagnose ausschließlich aufgrund klinischer Befunde (AAOMS 2007). Dies birgt die Gefahr einer späten Diagnosestellung, vermutlich erst im Stadium 1 oder - da dieses Stadium asymptomatisch verläuft - im Stadium 2 der Erkrankung. Auch stellt sich die Ausdehnung der Läsion klinisch sehr viel geringer dar, als es durch radiologische Verfahren erkennbar wird (Bedogni, Blandamura et al. 2008, Bisdas, Chambron Pinho et al. 2008, Treister, Sheehy et al. 2009). Im Update der AAOMS von 2009 wurden erstmals radiologische Befunde aufgenommen, jedoch wurden sie als nicht für die Stadieneinteilung relevant erachtet. Hierzu gehören der Verlust alveolären Knochens, osteolytische Prozesse, die nicht mit einem chronischen parodontalen Ereignis in Verbindung stehen, Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur, ausbleibendes Knochenremodeling in Extraktionsalveolen, Verstärkung der *Lamina dura* mit verschmälertem Parodontalspalt und die Verengung des *Canalis mandibulae* (Ruggiero, Dodson et al. 2009). In das Update von 2014 wurde zusätzlich das Zeichen regionärer Osteosklerosen des Alveolar-

fortsatzes und/oder der Unterkieferbasis hinzugefügt. Jedoch warnte die AAOMS davor, MRONJ-Fälle allein auf Grundlage radiologischer Befunde zu definieren, da manche Zeichen auch als MRONJ missinterpretiert werden können (Ruggiero, Dodson et al. 2014). Trotzdem stellt laut Leite und Mitarbeitern die frühzeitige Erkennung radiologischer Zeichen einen Ansatzpunkt dar, das Risiko für die Entstehung einer MRONJ in der Panoramaschichtaufnahme frühzeitig vorausszusagen (Leite, Ogata et al. 2014).

Nun existiert in der Zahnmedizin eine Vielzahl an bildgebenden Verfahren. Hierzu gehören einfache sog. Zahnfilme, die Panoramaschichtaufnahmen (PSA), als weiterführende Verfahren auch die Computertomographie (CT), die Digitale Volumentomographie (DVT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Szintigraphie (Arce, Assael et al. 2009). Besonders Zahnfilme und Panoramaschichtaufnahmen finden in der alltäglichen Zahnmedizin häufig Anwendung bei der Fokussuche, zur Lokalisation verlagelter Zähne, zur Darstellung periradikulären Geschehens oder aus anderen Indikationen. Es handelt sich um bildgebende Verfahren, die in den meisten zahnmedizinischen Einrichtungen verfügbar sind und innerhalb kurzer Zeit ausgewertet werden können. Somit liegen die Vorteile in der guten Zugänglichkeit, der geringen Strahlenbelastung und dem geringen finanziellen Aufwand (Brenner and Hall 2007, Treister, Sheehy et al. 2009). Auch bei Patienten unter antiresorptiver Therapie erfolgt häufig initial die Bildgebung mit Hilfe der Panoramaschichtaufnahme. Man erhält einen schnellen Überblick über die Lokalisation und Ausdehnung eines Defektes und die Gesamtsituation der knöchernen und dentalen Strukturen (Leite, Ogata et al. 2014). Osteolytische Prozesse und diffuse und spezifische Osteosklerosen (z. B. der *Lamina dura* und des *Canalis mandibulae*) werden dargestellt, des Weiteren Wundheilungsstörungen nach chirurgischen Eingriffen (z B. die persistierende Extraktionsalveole), Sequester und Veränderungen im Bereich der Kortikalis (Doppelkontur der Unterkieferbasis, Unterbrechung der Kortikalis) (Arce, Assael et al. 2009). Da in der Panoramaschichtaufnahme dreidimensionale Strukturen zweidimensional dargestellt werden, ergeben sich daraus jedoch einige Nachteile. Zum einen ist die Qualität der Aufnahme maßgeblich von der Positionierung des Patienten im Röntgengerät abhängig. Diese ist vor allem bei älteren Patienten nicht standardisiert zu gewährleisten (Treister, Sheehy et al. 2009, Leite, Ogata et al. 2014). Oft kommt es zu Bewegungsartefakten, da sich der Patient

während der Akquisitionszeit nicht bewegen darf. Jedoch trifft dies auch auf Aufnahmen aus dreidimensionalen Verfahren zu (Wahlmann 2011). Insbesondere Strukturen im anterioren Bereich können in der Panoramaschichtaufnahme oft nicht in ausreichender Qualität dargestellt werden, da sich diese durch Positionierungsfehler außerhalb der Schicht befinden und es zu einer Überlagerung mit der Wirbelsäule kommt (Treister, Sheehy et al. 2009). Auch die Darstellung der *Linea obliqua* ist von ihrer Position innerhalb der Schicht abhängig. Zum anderen können die nicht nur für die MRONJ spezifischen radiologischen Befunde nicht immer klar zu ihrer gesunden Umgebung abgegrenzt und von anderen Erkrankungen unterschieden werden (Arce, Assael et al. 2009). Bianchi und Mitarbeiter bemängeln eine fehlende Korrelation zwischen radiologischen Befunden bei der Panoramaschichtaufnahme und der klinischen Ausdehnung der Läsion. Laut Angaben der Autoren käme es zu einer Untertreibung der Läsionen in der konventionellen Röntgenaufnahme, wobei eine sehr viel realistischere Darstellung mit Hilfe des CTs, welche eine dreidimensionale Röntgentechnik darstellt, erreicht werden könne. Aufgrund dieser Faktoren habe sich die Computertomographie für die Therapieplanung als die der konventionellen Röntgentechnik überlegenen Aufnahmetechnik erwiesen (Bianchi, Scoletta et al. 2007, Stockmann, Hinkmann et al. 2010). Anhand dieser Fakten schlussfolgern Arce und Mitarbeiter in ihrem Review, dass die konventionelle Röntgentechniken nur dem initialen Screening diene, jedoch wenig Aufschluss gebe über die exakte Ausdehnung der Läsion. Aufgrund der dreidimensionalen Darstellung mit Hilfe der Computertomographie können kleinere Läsionen frühzeitig detektiert und die Dimension der Läsionen genauer beurteilt werden (Arce, Assael et al. 2009). Auch ist im CT die Beurteilung der bukkalen und oralen Kortikalis sowie der dazwischen liegenden Spongiosa möglich, währenddessen in der Panoramaschichtaufnahme aufgrund der Überlagerung dieser Strukturen diese nicht im Einzelnen sichtbar sei (Treister, Sheehy et al. 2009). Da in der vorliegenden Studie jedoch die Sklerosierung signifikant häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Therapie zu sehen ist, die Stärke und Lokalisation aber unbedeutend zu sein scheint, führt diese Überlagerung scheinbar zu einer deutlicheren Darstellung der Veränderung der Knochenstruktur. Die genaue Lokalisation und Ausprägung mag für die Aussage, ob eine Sklerosierung ein Hinweis auf eine stattfindende Entstehung einer MRONJ ist, unbedeutend sein. Auch Stockmann und Mitarbeiter bescheinigen dem CT und dem MRT eine bessere Erkennbarkeit von bereits bestehenden und

diagnostizierten Osteonekrosen im Kiefer, als der Panoramaschichtaufnahme (Stockmann, Hinkmann et al. 2010). Trotzdem empfehlen Treister und Mitarbeiter aufgrund der bereits vorher genannten Vorteile die Panoramaschichtaufnahme als Routineverfahren in der Bildgebung bei MRONJ, es sei denn, es bestehen bestimmte Indikationen, die eine weitere spezifischere Bildgebung notwendig machen sollte. Nichtsdestotrotz sei aber das DVT ein attraktives Verfahren, das je nach Gerät eine geringere Strahlenbelastung und eine höhere Auflösung aufweist, als das konventionelle CT (Treister, Sheehy et al. 2009). Weiterhin muss jedoch bedacht werden, dass für die Befundung von dreidimensionalen Aufnahmen (CT, DVT, MRT) spezielle Weiterbildungen notwendig sind, die bei weitem nicht alle Zahnärzte besitzen. Auch werden von den gesetzlichen Krankenkassen im Regelfall nur die Kosten für die Panoramaschichtaufnahme übernommen (Abrechnungsposition Ä935d). Die Kosten für das DVT fallen unter die GOÄ und müssen von den Patienten in der Regel selbst getragen werden.

(http://www.dentalmagazin.de/news/DVT-Abrechnung-im-Blick_119096.html)

Nun stellt – wie bereits mehrfach erwähnt - die frühzeitige Diagnose der MRONJ (vorzugsweise im Stadium 0) noch immer eine große Herausforderung dar. Dies könnte zu einer Verbesserung innerhalb der Prävention und Therapie dieser Erkrankung führen (Chiandussi, Biasotto et al. 2006, Groetz and Al-Nawas 2006). Zu diesem Zwecke wurden in den letzten Jahren zunehmend Studien durchgeführt, die sich auf das frühe Auftreten radiologischer Zeichen im Zusammenhang mit der Einnahme antiresorptiv wirkender Medikamente fokussieren (Leite, Ogata et al. 2014). Leite und Mitarbeiter bemängeln in ihrem Review jedoch die Qualität, Aussagekraft und Vergleichbarkeit dieser Studien, da die Fallzahlen häufig sehr niedrig sind, oft keine Kontrollgruppe untersucht wurde und radiologische Zeichen nicht genau beschrieben wurden (Leite, Ogata et al. 2014). Diese Kritik ist sicherlich berechtigt, so dass innerhalb dieser hier durchgeführten Studie 120 Patienten und deren Panoramaschichtaufnahmen untersucht wurden, wobei 60 Patienten der Prüf- und 60 Patienten der Kontrollgruppe angehörten. Des Weiteren wurden die Panoramaschichtaufnahmen von drei Gutachtern unabhängig und verblindet beurteilt. Kritisch zu sehen ist jedoch die Inhomogenität der Prüfgruppe. Dies betrifft hier einerseits das Bestehen oder Nicht-Bestehen von Osteonekrosen im Bereich der Kiefer, die Art des verabreichten antiresorptiv wirkenden Medikaments (Bisphosphonate vs. Denosumab) mit dessen Einnahmedauer und Applikationsart (oral, intravenös oder sub-

kutan) und andererseits die Art der vorliegenden Grunderkrankung (benigne vs. maligne).

Treister und Mitarbeiter fanden eine signifikante Korrelation bestimmter radiologischer Zeichen in der Panoramaschichtaufnahme (Sklerosierung, persistierende Extraktionsalveole, Unregelmäßigkeiten der Kortikalis) mit den klinischen Befunden der MRONJ, so dass sie die PSA als bildgebendes Verfahren innerhalb der Stadieneinteilung und Diagnostik der MRONJ als nützliches Hilfsmittel sehen. Jedoch sei es aufgrund der fehlenden Datenlage fraglich, ob radiologische Befunde Einfluss auf therapeutische Maßnahmen und die Prognose nehmen können (Treister, Sheehy et al. 2009). Ein Zeichen, das in der Literatur häufig Erwähnung findet, ist das der persistierenden Extraktionsalveole (Ruggiero, Mehrotra et al. 2004, Piesold, Al-Nawas et al. 2006, Phal, Myall et al. 2007, Hutchinson, O’Ryan et al. 2010, Leite, Ogata et al. 2014). Spezifische Angaben dazu, ab welchem Zeitpunkt man von einer persistierenden Alveole sprechen kann, gibt es in der jeweiligen Literatur nicht. Lediglich Grötz und Al-Nawas empfehlen in einem Brief an den Editor Kontrolluntersuchungen nach vier bis sechs Monaten *post extractionem*, sodass man annehmen kann, dass die Autoren physiologisch eine vollständige Verknöcherung der Extraktionsalveole nach vier Monaten erwarten (Groetz and Al-Nawas 2006). Die Autoren Hutchinson und Mitarbeiter sprechen von einer verzögerten Wundheilung nach Extraktion ab einem Zeitraum von > 8 Wochen (Hutchinson, O’Ryan et al. 2010). Entsprechend anderer existierender Studien kommt es auch in dieser hier durchgeführten Studie zu einer signifikanten Häufung dieses Zeichens innerhalb der Gruppe unter antiresorptiver Therapie (Phal, Myall et al. 2007, Bedogni, Blandamura et al. 2008, Treister, Sheehy et al. 2009). Dies betrifft zum einen die persistierende Extraktionsalveole (bei bekanntem Extraktionszeitpunkt), sowie die sichtbare Extraktionsalveole (bei unbekanntem Extraktionszeitpunkt). Es konnte jedoch eine Häufung insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender MRONJ gesehen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Osteonekrosen meist auf Grundlage eines lokalen Traumas mit Keiminvasion entstehen, wozu die Zahnextraktion sicher zu zählen ist. Somit sind wohl auch diese Regionen, in denen die Extraktion stattfand, häufig Ursprung der Osteonekrose. Auch war in vielen Fällen aufgrund des retrospektiven Aufbaues dieser Studie der Extraktionszeitpunkt nicht bekannt, so dass oft nur von einer sichtbaren Extraktionsalveole ausgegangen werden konnte. Mit Hilfe dieser Ergebnisse

kann man sagen, dass das Vorhandensein einer persistierenden Alveole unter antiresorptiver Therapie auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer MRONJ hinweist, wenn diese nicht sogar schon aufgetreten ist. Sie ist jedoch kein früher Prädiktor.

Ein weiteres in der Literatur diskutiertes und auch mit frühen Stadien der MRONJ in Zusammenhang gebrachtes Zeichen ist das der Sklerosierung, die u. a. eine Veränderung der trabekulären Struktur (Verdichtung, „bimssteinartiges“ Aussehen) mit sich bringt (Arce, Assael et al. 2009, Treister, Sheehy et al. 2009, Hutchinson, O’Ryan et al. 2010, Wilde, Heufelder et al. 2012, Leite, Ogata et al. 2014). Da Antiresorptiva, und hier insbesondere die Bisphosphonate, eine lange Halbwertszeit besitzen und es zu einer Kumulation im Knochengewebe mit kontinuierlicher Knochengewebiszunahme kommt, wurde vermutet, dass es sich bei dem Zeichen der Sklerosierung um ein besonders aussagekräftiges Zeichen handelt. So zeigte sich auch eine signifikante Häufung innerhalb der Patientengruppe mit bestehender antiresorptiver Therapie. Überraschenderweise erscheint sie jedoch innerhalb der Patientengruppe **AT+MRONJ** mit der gleichen Häufigkeit, wie bei den Patienten der Kontrollgruppe, so dass auch hier nicht von einem im frühen Stadium der MRONJ auftretenden Zeichen die Rede sein kann, wie von einigen Autoren propangiert wird (Hutchinson, O’Ryan et al. 2010). Auch tritt eine Sklerosierung gehäuft erst ab einer Medikamenteneinnahmedauer von 25 Monaten auf. Keine Relevanz für die Vorhersage des Risikos, eine Osteonekrose im Bereich der Kiefer zu entwickeln, hat die Aussage über Lokalisation und Ausprägung der Sklerosierung. Im Gegensatz zum allgemeinen Auftreten einer Sklerosierung findet sich für deren Ausprägung und Stärke kein Zusammenhang zur Dauer der Medikamenteneinnahme. Dies steht wiederum im Einklang mit der Aussage von Hutchinson und Mitarbeiter, während jedoch Arce und Mitarbeiter in ihrem Review von 2009 eine Korrelation zwischen der Zunahme der Ausprägung der Sklerosierung und dem Fortschreiten der Erkrankung schlussfolgerten (Arce, Assael et al. 2009, Hutchinson, O’Ryan et al. 2010). Keine Bestätigung durch diese Studie fand die Annahme, dass das Auftreten einer MRONJ durch die antiresorptive Therapie eher mit einer ausgeprägten generalisierten Sklerosierung vergesellschaftet ist (Phal, Myall et al. 2007). Eine lokale Sklerosierung zeigte sich sogar doppelt so häufig bei MRONJ-Patienten, wie die generalisierte. Jedoch treten lokale Sklerosierungen nicht nur aufgrund antiresorptiver Medika-

mente, sondern auch in Regionen mit einem erhöhten Entzündungsgeschehen, nach Zahntraumata oder nach kieferorthopädischen Behandlungen auf. Einhergehend mit einer generalisierten Knochendichtezunahme ist die prominente Darstellung des *Canalis mandibulae* aufgrund einer Kontrastzunahme zwischen dem „bimssteinartigen“ Unterkieferknochen und dem „Hohlraum“ des Nervkanals, wobei die Kortikalis des Kanals zu verschwinden scheint. Mit der Literatur übereinstimmend zeigt sich dieses Phänomen signifikant häufiger innerhalb der Prüfgruppe, genauer bei Patienten in einem fortgeschrittenen MRONJ-Stadium (Phal, Myall et al. 2007).

Die in Tierversuchen festgestellte höchste Knochenumbaurate konnte insbesondere innerhalb der Alveolarfortsätze lokalisiert werden (Huja, Fernandez et al. 2006, Allen and Burr 2008, Allen and Burr 2009, Marx 2013). Dies verleitet zu der Annahme einer früher sichtbaren Sklerosierung der Alveolarfortsätze im Vergleich zur Unterkieferbasis. Dies ist in dieser Studie zwar 2,5 Mal häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Therapie der Fall, als bei denjenigen Patienten ohne diese Medikation, jedoch ist diese Häufung nicht signifikant. Dies steht im Widerspruch zu der Aussage von Rocha und Mitarbeiter, die in ihrer Studie innerhalb der Prüfgruppe eine signifikante Häufung von „abnormalities“ der dentoalveolären Region feststellten (Rocha, Jaguar et al. 2012). Wie sich diese „abnormalities“ darstellen, wurde nicht spezifisch dargestellt.

Die Beurteilung der Kortikalis von Patienten mit antiresorptiver Therapie nimmt in der Literatur einen hohen Stellenwert ein. Dies betrifft zum einen die Unterbrechung in Form von schüsselförmigen Defekten oder durch Abstoßung toten Knochenmaterials (Sequester), die verstärkte Darstellung der Kortikalis im Bereich der *Lamina dura* und die periostale Knochenneubildung, die sich in der PSA als Doppelkontur an der Unterkieferbasis darstellen kann (Bianchi, Scoletta et al. 2007, Phal, Myall et al. 2007, Bedogni, Blandamura et al. 2008, Bisdas, Chambron Pinho et al. 2008, Treister, Sheehy et al. 2009, Hutchinson, O’Ryan et al. 2010, Rocha, Jaguar et al. 2012, Wilde, Heufelder et al. 2012). Sklerosen im Bereich der *Lamina dura* stellen sich durch einen hohen Kontrast der Kortikalis im Bereich des knöchernen Zahnfachs zu ihrer Umgebung dar. Dieses Zeichen weist in dieser Studie eine hohe Signifikanz auf und tritt somit deutlich häufiger ($OR=\infty$) unter antiresorptiver Therapie auf. Auch sieht man dieses Zeichen in den Panoramaschichtaufnahmen von Patienten unter antiresorptiver Therapie, bei denen noch keine Osteonekrose im Bereich der Kiefer

aufgetreten ist (Risiko-Gruppe, Stadium 0), tendenziell häufiger, als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Allerdings können verstärkte *Laminae durae* auch bei anderen Zuständen, beispielsweise unter kieferorthopädischer Therapie oder bei überbelasteten Zähnen auftreten. Aufgrund dieser Ergebnisse sticht das Zeichen der „verstärkten *Lamina dura*“ in dieser Studie besonders hervor und sollte den behandelnden Zahnarzt oder Arzt sensibilisieren, da es tendenziell als Prädiktor interpretiert werden kann. Auch Hutchinson und Mitarbeiter konnte bereits bei Stadium-0-Patienten eine Sichtbarkeit dieses Zeichens feststellen (Hutchinson, O’Ryan et al. 2010). Wie auch schon die *Lamina dura* betreffend, kam es hoch signifikant häufiger zur Detektion von „schüsselförmigen Defekten“ unter antiresorptiver Therapie. In der Literatur wird dieses Zeichen häufig als Oberflächenunregelmäßigkeit, Erosion oder Zerstörung der Kortikalis oder kortikale Unterbrechung beschrieben und tritt auch hier gehäuft unter antiresorptiver Therapie auf (Chiandussi, Biasotto et al. 2006, Bianchi, Scoletta et al. 2007, Bisdas, Chambron Pinho et al. 2008, Treister, Sheehy et al. 2009, Hutchinson, O’Ryan et al. 2010, Rocha, Jaguar et al. 2012, Wilde, Heufelder et al. 2012). In der Studie von Wilde und Mitarbeiter trat dieses Zeichen schon in frühen Stadien der MRONJ auf. Auch Hutchinson und Mitarbeiter sahen diese Knochenveränderung bei Stadium-Null-Patienten. Im Rahmen dieser Studie konnte dieses Zeichen bevorzugt in fortgeschrittenen Krankheitsfällen entdeckt werden, jedoch erschien es ebenso tendenziell häufiger unter antiresorptiver Therapie ohne MRONJ, als in der Kontrollgruppe. Für die periostale Knochenproliferation („Doppelkontur“) und die Bildung von Sequestern konnte keine signifikante Häufung innerhalb der Prüfgruppe festgestellt werden. In Bezug auf die „Doppelkontur der Unterkieferbasis“ erschienen jedoch alle Fälle innerhalb der Prüfgruppe, genauer innerhalb der Gruppe derjenigen Patienten, die aufgrund der antiresorptiven Medikation eine Osteonekrose entwickelt hatten. Eine Signifikanz konnte hier wahrscheinlich aufgrund der geringen Fallzahl nicht erreicht werden. Entsprechend der Literatur handelt es sich um ein pathologisches Geschehen, was zumeist erst in späten Stadien der MRONJ auftritt (Bianchi, Scoletta et al. 2007, Bisdas, Chambron Pinho et al. 2008, Wilde, Heufelder et al. 2012). Dies trifft auch auf die Sequesterbildung zu, deren ausbleibende Signifikanz ggf. ebenso der geringen Fallzahl zu schulden ist. Die hohe Bedeutung der Darstellung der Kortikalis in der Röntgenaufnahme lässt vermuten, dass sich auch im Bereich der *Linea obliqua* die Kortikalis durch eine verstärkte Verschattung darstellt. Dieses Zeichen findet in der

Literatur bisher keine Erwähnung und konnte auch in dieser Studie aufgrund der fehlenden Übereinstimmung durch die drei Gutachter nicht in die statistische Auswertung aufgenommen werden. Hier scheint eine große Uneinigkeit über die physiologische versus pathologische Ausprägung zu bestehen, trotzdem wurde das Zeichen im Verhältnis gering häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Therapie gesehen.

Die Untersuchung auf radiologische Zeichen unter antiresorptiver Therapie weist insgesamt eine niedrige Sensitivität (zwischen 5 % und 43 %) bei einer hohen Spezifität (zwischen 78 % und 100 %) auf. Somit können mit Hilfe der Zeichen risikofreie Patienten gut, Risikopatienten aber sehr schlecht ausgemacht werden. Die höchste Sensitivität weisen hier die Zeichen „Sklerosierung“ und „sichtbare Extraktionsalveole“ mit etwa 40 % auf. Auch Chiandussi und Mitarbeiter stellten für die Panoramaschichtaufnahme ein hohe Spezifität fest, bemängelten aber, dass frühe Läsionen häufig gar nicht dargestellt werden (Chiandussi, Biasotto et al. 2006).

Da es zu einer Kumulation von Bisphosphonaten im Knochengewebe aufgrund ihrer sehr langen Halbwertszeit kommt (mehrere Jahre), lässt vermuten, dass das Auftreten radiologischer Zeichen mit zunehmender Medikamentenexposition an Häufigkeit zunimmt (Ruggiero, Mehrotra et al. 2004, Bartl, Tresckow et al. 2006, Fleisch 2007). Mit der hier durchgeführten Studie konnte festgestellt werden, dass radiologische Zeichen häufiger bei Patienten mit bereits bestehender Osteonekrose im Bereich der Kiefer zu sehen waren. Diese Osteonekrosen traten innerhalb dieses Patientenkollektivs gehäuft ab einer Medikamentenexposition von 19 Monaten mit danach gleichmäßiger Verteilung über die Zeit auf. Dies steht in Einklang mit der Aussage von Ruggiero und Mitarbeiter, die einen positiven Zusammenhang zwischen der Dauer der Medikamentenexposition und dem Risiko der Ausbildung einer Kieferosteonekrose sehen, wobei hier die höchste Inzidenz bei einer Exposition von zwei bis drei Jahren vorliegt (Ruggiero, Dodson et al. 2014). In Bezug auf die radiologischen Zeichen konnte mit Hilfe dieser Studie festgestellt werden, dass innerhalb des ersten Expositionsjahres nur in drei Fällen ein radiologisches Zeichen gesehen werden konnte. Ab dem zweiten Expositionsjahr zeigten sich die Zeichen mit einer gleichmäßigen Verteilung über die Zeit. Nur die Zeichen „schüsselförmiger Defekt“ und „Sklerosierung“ nahmen signifikant und das Zeichen „Sequester“ tendenziell über die Einnahmedauer zu.

Wie unter 2.4.6 bereits erwähnt, steigern orale chirurgische Eingriffe zusammen mit anderen Faktoren das Risiko der MRONJ-Entstehung (Walter, Grötz et al. 2007). Da nun die Panoramaschichtaufnahme als Prädiktor unzuverlässig zu sein scheint, sollten chirurgische Maßnahmen nur unter genauer Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden. Die Notwendigkeit invasiver Therapieformen sollte streng hinterfragt und die ggf. ausgeführten chirurgischen Interventionen im Gesamtkonzept mit dem Beschwerdebild stehen. Insbesondere das subjektive Empfinden des Patienten ist maßgeblich für die Therapieentscheidung, da freiliegender Knochen sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch erscheinen kann. Dieser Aspekt lässt die BRONJ-Einteilung von Marx als nicht sinnvoll erscheinen, da hier für die Stadieneinteilung das subjektive Empfinden des Patienten unberücksichtigt bleibt (Marx 2013), wohingegen die Einteilung und Therapieempfehlung der AAOMS sich stark an genau diesem subjektiven Empfinden orientiert. Patienten unter antiresorptiver Therapie sollten entsprechend der Therapieempfehlungen der AAOMS von 2014 im Risikostadium und Stadium 0 präventiv und ab dem Stadium 1 streng symptombezogen behandelt werden.

Bereits bekannt ist, dass Osteonekrosen im Bereich der Kiefer häufig infolge zahnärztlich-chirurgischer Maßnahmen entstehen. Ob elektive chirurgische Maßnahmen wie die Implantation in den frühen Stadien (Risikostadium, Stadium 0) bei Patienten ohne radiologische Zeichen in der Panoramaschichtaufnahme durchgeführt werden können, ohne dass der Patient einem Risiko der Osteonekroseentstehung ausgesetzt wird, bleibt weiterhin fraglich. Eine wichtige Rolle innerhalb der Entscheidungsfindung spielt hierbei sicherlich auch die klinische Erfahrung des behandelnden Arztes oder Zahnarztes. Das Vorhandensein oder Fehlen radiologischer Zeichen sollte nicht ein alleinstehender Indikator für oder gegen das Risiko der Entstehung der MRONJ sein, sondern immer in Bezug gesetzt werden zur Anamnese und dem Beschwerdebild des Patienten.

Die hier erlangten Erkenntnisse bestätigen die Schlussfolgerungen der Autoren der S3 Leitlinie: „Bildgebende Verfahren können bedarfsweise Anwendung finden, haben aber für die Früherkennung bzw. als Screening-Untersuchung eine nachgeordnete Bedeutung.“ Und weiter: „Anders als bei der Früherkennung ist bei der manifesten ONJ die bildgebende Diagnostik von hohem Stellenwert. Sie soll vor definitiver Therapieplanung erfolgt und ausgewertet sein.“

(http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091I_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-verlängert.pdf)

6 Zusammenfassung

Zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer gesteigerten Knochenresorption einhergehen, werden mit Erfolg Medikamente eingesetzt, die die Osteoklastenaktivität hemmen und somit antiresorptiv wirken. Zum einen sind dies die Bisphosphonate, die trotz ihrer nephrotoxischen Wirkung als relativ nebenwirkungsarm gelten. Zum anderen ist es das Denosumab, welches 2010 zugelassen wurde. Seit 2003 werden jedoch zunehmend Osteonekrosen im Bereich der Kiefer im Zusammenhang mit der Einnahme von Bisphosphonaten beobachtet. Auch Denosumab verursacht diese Osteonekrosen, verbleibt jedoch im Gegensatz zu den Bisphosphonaten wesentlich kürzer im Organismus. Somit findet keine Kumulation im Knochen statt – die Wirkung schwindet innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen. Bei Bisphosphonaten dauert dieser Prozess bis zu zehn Jahre.

Durch die Medikamentenwirkung kommt es zu einer positiven Knochenbilanz, die insbesondere im Bereich der Kiefer aufgrund der dort herrschenden hohen Knochenumbaurate zu beobachten ist. Die dort zunehmende Sklerosierung kann in der Panoramaschichtaufnahme in Form bestimmter radiologischer Zeichen sichtbar werden, da die Knochenzunahme unter anderem zu einer Veränderung der anatomischen Strukturen führt. Dies kann sich als eine verstärkte Darstellung der *Lamina dura* darstellen oder als schlecht oder nicht heilende Extraktionsalveolen. Auch eine lokale oder generalisierte Sklerosierung mit einem „bimssteinartigen“ Erscheinungsbild kann beobachtet werden. Diese kann sich auf den Alveolarfortsatz beschränken oder im zunehmenden Verlauf bis zur Unterkieferbasis ausdehnen, wobei es dann zu einer verstärkten Darstellung des *Canalis mandibulae* kommen kann. Weitere Veränderungen im Bereich der Kortikalis sind die Unterbrechung dieser in Form von „schüsselförmigen Defekten“, Sequester oder die Entstehung einer Doppelkontur im Röntgenbild im Bereich der Unterkieferbasis durch eine überschießende periostale Knochenneubildung. Diese retrospektive Studie befasst sich mit diesen Zeichen in der Panoramaschichtaufnahme und soll zur Klärung beitragen, ob diese Zeichen als Prädiktor für die Entstehung einer MRONJ dienen können. Hierzu wurden 60 Panoramaschichtaufnahmen von Patienten mit antiresorptiver Therapie auf diese Zeichen von drei Gutachtern unabhängig bewertet. Als Kontrolle dienten 60 weitere PSAs von Patienten ohne antiresorptive Therapie, sodass die Gutachter 120 Übersichtsaufnahmen untersuchten.

Nach Auswertung der Ergebnisse konnte festgestellt werden, dass sich nur die verstärkte Darstellung der *Lamina dura* und „schüsselförmige Defekte“ tendenziell häufiger bei denjenigen Patienten, die unter antiresorptiver Therapie noch keine Osteonekrose entwickelt hatten zeigte, als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Obwohl die persistierende bzw. sichtbare Extraktionsalveole, die verstärkte Darstellung des *Canalis mandibulae* und auch eine Zunahme der Sklerosierung in der Prüfgruppe signifikant häufiger gesehen werden konnte als in der Kontrollgruppe, erschienen diese Zeichen zumeist bei denjenigen Patienten mit antiresorptiver Therapie, die bereits eine manifeste Osteonekrose entwickelt hatten. Für die in der Literatur häufig als Zeichen der späten MRONJ-Stadien genannten Zeichen (Sequester, Doppelkontur) konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Prüf- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Ursächlich hierfür könnte die geringe Fallzahl sein.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass keines der radiologischen Zeichen in der Panoramaschichtaufnahme zuverlässig als Prädiktor für das Risiko einer Entstehung einer MRONJ dient. Viele Zeichen finden sich erst in späten Stadien der MRONJ (Stadium 1-3). Nur das Zeichen der Verstärkung der *Lamina dura* kann als Indikator gesehen werden, sollte aber immer in den Zusammenhang mit der klinischen Situation und der Anamnese gebracht werden.

7 Ausblick

Da antiresorptive Medikamente zu einer Verbesserung der Lebensqualität derjenigen Patienten führen, die an einer Erkrankung leiden, die mit einer gesteigerten Knochenresorption einhergeht, müssen Wege gefunden werden, das Risiko des Auftretens der schwerwiegendsten Nebenwirkung – nämlich der MRONJ – zu minimieren. Die Untersuchung auf radiologische Zeichen in der Bildgebung stellt hierbei einen Ansatzpunkt da, der weitere Studien rechtfertigt. Hierbei ist es notwendig, die Zahl der untersuchten Patienten noch zu steigern. In Bezug zur Homogenität der Prüfgruppe sollte strikt zwischen Patienten mit maligner oder benigner Grunderkrankung unterschieden werden, da diese einen starken Einfluss auf Typ, Art und Häufigkeit der Medikamentenapplikation hat. Die bei malignen Erkrankungen meist monatlich intravenös verabreichten Bisphosphonate weisen eine signifikant höhere Inzidenz für die Entstehung von Osteonekrosen im Bereich der Kiefer auf als jährlich applizierte orale Bisphosphonate bei benignen Erkrankungen. Auch werden intravenöse Bisphosphonate im höheren Maße vom Körper aufgenommen, so dass es zu einer schnelleren Kumulation im Organismus kommt. Jedoch muss bezweifelt werden, ob eine Homogenität bei sehr hoher Patientenzahl innerhalb der Prüfgruppe zu erreichen ist.

Das Zeichen, das in der Literatur besondere Aufmerksamkeit erlangt, ist das der persistierenden Extraktionsalveole. Eine prospektive Studie zur Untersuchung der Knochenheilung nach Extraktion wäre hier sicher sinnvoll.

8 Literatur

AAOMS (2007). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **65**(3): 369-376.

Aghaloo, T. L., B. Kang, E. C. Sung, M. Shoff, M. Ronconi, J. E. Gotcher, O. Bezouglaia, S. M. Dry and S. Tetradis (2011). "Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat." Journal of Bone and Mineral Research **26**(8): 1871-1882.

Allen, M. R. and D. B. Burr (2008). "Mandible Matrix Necrosis in Beagle Dogs After 3 Years of Daily Oral Bisphosphonate Treatment." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **66**(5): 987-994.

Allen, M. R. and D. B. Burr (2009). "The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **67**(5, Supplement): 61-70.

Amler, M. H. (1969). "The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds." Exodontia **27**(3): 309-318.

Arce, K., L. A. Assael, J. L. Weissman and M. R. Markiewicz (2009). "Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **67**(5, Supplement): 75-84.

Arznei-Telegramm (2010). Monoklonaler Antikörper gegen Osteoporose: Denosumab (Prolia). Arznei-Telegramm. **6**: 60-62.

Bakker, A. and R. Jaspers (2015). "IL-6 and IGF-1 Signaling Within and Between Muscle and Bone: How Important is the mTOR Pathway for Bone Metabolism?" Current Osteoporosis Reports **13**(3): 131-139.

Bartl, R., E. Tresckow and C. Bartl (2006). Bisphosphonat-Manual Wirkungen - Indikationen - Strategien, Springer-Verlag.

Bast, F., H. Fuss and T. Schrom (2012). "Beidseitige bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Gehörgangs." HNO **60**(12): 1127-1129.

Bedogni, A., S. Blandamura, Z. Lokmic, C. Palumbo, M. Ragazzo, F.

Ferrari, A. Tregnaghi, F. Pietrogrande, O. Procopio, G. Saia, M. Ferretti, G. Bedogni, L. Chiarini, G. Ferronato, V. Ninfo, L. Lo Russo, L. Lo Muzio and P. F. Nocini (2008). "Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology **105**(3): 358-364.

Bianchi, S. D., M. Scoletta, F. B. Cassione, G. Migliaretti and M. Mozzati (2007). "Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology **104**(2): 249-258.

Bisdas, S., N. Chambron Pinho, A. Smolarz, R. Sader, T. J. Vogl and M. G. Mack (2008). "Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients." Clinical Radiology **63**(1): 71-77.

Bonewald, L. F. (2011). "The amazing osteocyte." Journal of Bone and Mineral Research **26**(2): 229-238.

Brenner, D. J. and E. J. Hall (2007). "Computed Tomography — An Increasing Source of Radiation Exposure." New England Journal of Medicine **357**(22): 2277-2284.

Bühling, K., J. Lepenies and K. Witt (2000). Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie., Urban & Fischer.

Captain Boyne, P. J. (1966). "Osseous repair of the postextraction alveolus in man." Section of the Federal dental services. **21**(6): 805-813.

Chamizo Carmona, E., A. Gallego Flores, E. Loza Santamaría, A. Herrero Olea and M. P. Rosario Lozano (2013). "Systematic Literature Review of Biphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis." Reumatología Clínica **09**(03): 172-177.

Chiandussi, S., M. Biasotto, F. Dore, F. Cavalli, M. Cova and R. Di Lenarda (2006). "Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws." Dentomaxillofacial Radiology **35**(4): 236-243.

Chrcanovic, B. R., P. Reher, A. A. Sousa and M. Harris (2010). "Osteoradionecrosis of the jaws—a current overview—part 1." Oral and Maxillofacial Surgery **14**(1): 3-16.

Coxon, F. P. and A. Taylor (2008). "Vesicular trafficking in osteoclasts." Seminars in Cell & Developmental Biology **19**(5): 424-433.

Coxon, F. P., K. Thompson and M. J. Rogers (2006). "Recent advances in understanding the mechanism of action of bisphosphonates." Curr Opin Pharmacol **6**(3): 307-312.

Cummings, S. R., J. S. Martin, M. R. McClung, E. S. Siris, R. Eastell, I. R. Reid, P. Delmas, H. B. Zoog, M. Austin, A. Wang, S. Kutilek, S. Adami, J. Zanchetta, C. Libanati, S. Siddhanti and C. Christiansen (2009). "Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis." New England Journal of Medicine **361**(8): 756-765.

Delmas, P. D. and P. J. Meunier (1997). "The Management of Paget's Disease of Bone." New England Journal of Medicine **336**(8): 558-566.

Duden. (2015).

Dunford, J. E., M. J. Rogers, F. H. Ebetino, R. J. Phipps and F. P. Coxon (2006). "Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases." J Bone Miner Res **21**(5): 684-694.

Ferrari-Lacraz, S. and S. Ferrari (2009). "Effects of RANKL inhibition on inflammation and immunity." IBMS BoneKEy **6**(3): 116-126.

Fizazi, K., M. Carducci, M. Smith, R. Damião, J. Brown, L. Karsh, P. Milecki, N. Shore, M. Rader, H. Wang, Q. Jiang, S. Tadros, R. Dansey and C. Goessl (2011). "Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study." The Lancet **377**(9768): 813-822.

Fleisch, H. (2007). "Einführung in die Bisphosphonate." Der Orthopäde **36**(2): 103-109.

Groetz, K. A. and B. Al-Nawas (2006). "Persisting alveolar sockets—a radiologic symptom of BP-ONJ?" Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **64**(10): 1571-1572.

Guglielmotti, M. and R. Cabrini (1965). "Alveolar Wound Healing and Ridge Remodeling After Tooth Extraction in the Rat: A Histologic, Radiographic, and Histometric Study." J Oral Maxillofac Surg(43): 359-364.

Guntur, A. R. and C. J. Rosen (2012). "Bone as an endocrine organ." Endocr Pract **18**(5): 758-762.

Hanley, D., J. Adachi, A. Bell and V. Brown (2012). "Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes." Int J Clin Pract **66**(12): 1139-1146.

Horch, H. (2007). Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Urban & Fischer.

Huja, S., S. Fernandez, K. Hill and Y. Li (2006). "Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs." Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol **288**(12): 1243-1249.

Hutchinson, M., F. O'Ryan, V. Chavez, P. V. Lathon, G. Sanchez, D. C. Hatcher, A. T. Indresano and J. C. Lo (2010). "Radiographic Findings in Bisphosphonate-Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **68**(9): 2232-2240.

Jensen, P. R., T. L. Andersen, B. L. Pennypacker, L. T. Duong, L. H. Engelholm and J.-M. Delaissé (2014). "A supra-cellular model for coupling of bone resorption to formation during remodeling: lessons from two bone resorption inhibitors affecting bone formation differently." Biochemical and Biophysical Research Communications **443**(2): 694-699.

Kharazmi, M., P. Hallberg, U. Persson and G. Warfvinge (2013). "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal." British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **51**(8): e285-e287.

Kharazmi, M., P. Hallberg and G. Warfvinge (2013). "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the External Auditory Canal." Journal of Craniofacial Surgery **24**(6): 2218-2220
2210.1097/SCS.2210b2013e3182a24846.

Khosla, S., D. Burr, J. Cauley, D. W. Dempster, P. R. Ebeling, D. Felsenberg, R. F. Gagel, V. Gilsanz, T. Guise, S. Koka, L. K. McCauley, J. McGowan, M. D. McKee, S. Mohla, D. G. Pendrys, L. G. Raisz, S. L. Ruggiero, D. M. Shafer, L. Shum, S. L. Silverman, C. H. Van Poznak, N. Watts, S.-B. Woo and E. Shane (2007). "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research." Journal of Bone and Mineral Research **22**(10): 1479-1491.

Leite, A. F., F. d. S. Ogata, N. S. d. Melo and P. T. d. S. Figueiredo

(2014). "Imaging Findings of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Critical Review of the Quantitative Studies." International Journal of Dentistry **2014**: 11.

Lewiecki, E. M. (2011). "Safety of Long-Term Bisphosphonate Therapy for the Management of Osteoporosis." Drugs **71**(6): 791-814.

Lipton, A., M. Smith, G. Ellis and C. Goessl (2012). "Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab." Clin Med Insights Oncol **6**: 287-303.

Löffler, G. and E. P. Petrides (2014). Biochemie und Pathobiochemie. P. C. Heinrich, M. Müller and L. Graeve, Springer-Verlag. **9**: 1073.

Luckman, S. P., F. P. Coxon, F. H. Ebetino, R. G. G. Russell and M. J. Rogers (1998). "Heterocycle-Containing Bisphosphonates Cause Apoptosis and Inhibit Bone Resorption by Preventing Protein Prenylation: Evidence from Structure-Activity Relationships in J774 Macrophages." Journal of Bone and Mineral Research **13**(11): 1668-1678.

Lüllmann-Rauch, R. and F. Paulsen (2012). Taschenlehrbuch Histologie, Thieme.

Ma, R., J. Xu, B. Dong, M. D. Kauther, M. Jäger and C. Wedemeyer (2012). "Inhibition of osteoclastogenesis by RNA interference targeting RANK." BMC Musculoskeletal Disorders **13**: 154.

Marx, R. (2003). "Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **61**(9): 1115-1117.

Marx, R., Ed. (2013). Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer Ätiologie, Prävention, Behandlung, Quintessenz Verlags-GmbH.

Marx, R. and D. Stern (2002). Oral an Maxillofacial Pathology: A rationale for Diagnosis and Treatment. Chicago, Quintessence.

Marx, R. E., Y. Sawatari, M. Fortin and V. Broumand (2005). "Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **63**(11): 1567-1575.

- McKeage, K. and G. Plosker (2008). "Zoledronic acid: a pharmacoeconomic review of its use in the management of bone metastases." Pharmacoeconomics **26**(3): 251-268.
- Migliorati, C. A., M. M. Schubert, D. E. Peterson and L. M. Seneda (2005). "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone." Cancer **104**(1): 83-93.
- Misso, G., M. Porru, A. Stoppacciaro, M. Castellano, F. De Cicco, C. Leonetti, D. Santini and M. Caraglia (2012). "Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid." Cancer Biology and Therapy **13**(14): 1491-1500.
- O'Halloran, M., N. M. Boyd and A. Smith (2014). "Denosumab and osteonecrosis of the jaws – the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases." Australian Dental Journal: n/a-n/a.
- Pabst, A. M., T. Ziebart, M. Ackermann, M. A. Konerding and C. Walter (2014). "Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay." Clinical Oral Investigations **18**(3): 1015-1022.
- Papapoulos, S., R. Chapurlat, C. Libanati, M. L. Brandi, J. P. Brown, E. Czerwiński, M.-A. Krieg, Z. Man, D. Mellström, S. C. Radominski, J.-Y. Reginster, H. Resch, J. A. R. Ivorra, C. Roux, E. Vittinghoff, M. Austin, N. Daizadeh, M. N. Bradley, A. Grauer, S. R. Cummings and H. G. Bone (2012). "Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension." Journal of Bone and Mineral Research **27**(3): 694-701.
- Pecherstorfer, M. (2009). "Osteoporosemedikament mit neuem Wirkmechanismus." Journal für Mineralstoffwechsel **16**(3): 152-153.
- Perry, C. and D. Figgitt (2004). "Zoledronic acid: a review of its use in patients with advanced cancer." Drugs **64**(11): 1197-1211.
- Phal, P. M., R. W. T. Myall, L. A. Assael and J. L. Weissman (2007). "Imaging Findings of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws." American Journal of Neuroradiology **28**(6): 1139-1145.
- Phillipi, C. A., T. Remington and R. D. Steiner (2008). "Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta." Cochrane Database Syst Rev(4): CD005088.
- Phillips, J. M., J. D. Thibodeaux and C.-A. Nathan (2010). "Skull

Base Osteomyelitis and Bisphosphonate Use in Multiple Myeloma: Report of Two Cases and Literature Review." The Laryngoscope **120**(S4): S175-S175.

Piesold, J.-U., B. Al-Nawas and K. Grötz (2006). "Osteonekrose der Kiefer unter Bisphosphonat-Langzeittherapie." Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie **10**(5): 287-300.

Plotkin, L. I., R. S. Weinstein, A. M. Parfitt, P. K. Roberson, S. C. Manolagas and T. Bellido (1999). "Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin." The Journal of Clinical Investigation **104**(10): 1363-1374.

Powles, T., S. Paterson, J. A. Kanis, E. McCloskey, S. Ashley, A. Tidy, K. Rosenqvist, I. Smith, L. Ottestad, S. Legault, M. Pajunen, A. Nevantäus, E. Männistö, A. Suovuori, S. Atula, J. Nevalainen and L. Pylkkänen (2002). "Randomized, Placebo-Controlled Trial of Clodronate in Patients With Primary Operable Breast Cancer." Journal of Clinical Oncology **20**(15): 3219-3224.

Reuther, T., T. Schuster, U. Mende and A. Kübler (2003). "Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review." International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **32**(3): 289-295.

Rocha, G. C. M. A., G. C. Jaguar, C. R. Moreira, E. G. Neves, F. P. Fonseca and E. N. Pedreira (2012). "Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology **114**(5, Supplement): S19-S25.

Rosen, L. S., D. Gordon, M. Kaminski, A. Howell, A. Belch, J. Mackey, J. Apffelstaedt, M. A. Hussein, R. E. Coleman, D. J. Reitsma, B.-L. Chen and J. J. Seaman (2003). "Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma." Cancer **98**(8): 1735-1744.

Rote_Liste®_Service_GmbH. (2015).

Ruggiero, S., J. Gralow, R. E. Marx, A. O. Hoff, M. M. Schubert, J. M. Huryn, B. Toth, K. Damato and V. Valero (2006). "Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer." Journal of

Oncology Practice **2**(1): 7-14.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, L. A. Assael, R. Landesberg, R. E. Marx and B. Mehrotra (2009). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **67**(5, Supplement): 2-12.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, J. Fantasia, R. Goodday, T. Aghaloo, B. Mehrotra and F. O’Ryan (2014). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update. A. A. o. O. a. M. Surgeons.

Ruggiero, S. L., B. Mehrotra, T. J. Rosenberg and S. L. Engroff (2004). "Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases." Journal of Oral and Maxillofacial Surgery **62**(5): 527-534.

Russell, R. G. G., N. B. Watts, F. H. Ebetino and M. J. Rogers (2008). "Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy." Osteoporosis International **19**(6): 733-759.

Ryan, P., I. Saleh and L. F. A. Stassen (2009). "Osteonecrosis of the jaw: a rare and devastating side effect of bisphosphonates." Postgraduate Medical Journal **85**(1010): 674-677.

Saad, F., J. E. Brown, C. Van Poznak, T. Ibrahim, S. M. Stemmer, A. T. Stopeck, I. J. Diel, S. Takahashi, N. Shore, D. H. Henry, C. H. Barrios, T. Facon, F. Senecal, K. Fizazi, L. Zhou, A. Daniels, P. Carrière and R. Dansey (2012). "Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases." Annals of Oncology **23**(5): 1341-1347.

Santini, D., B. Vincenzi, R. Hannon, J. Brown, G. Dicuonzo, S. Angeletti, A. La Cesa, R. Coleman, G. Tonini, A. Budillon, M. Caraglia and I. Holen (2006). "Changes in bone reorption and vascular endothelial growth factor after a single zoledronic acid infusion in cancer patients with bone metastases from solid tumours." Oncology Reports **15**(5): 1351-1357.

Sarin, J., S. S. DeRossi and S. O. Akintoye (2008). "Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis." Oral Diseases **14**(3): 277-285.

Sims, N. A. and T. J. Martin (2014). "Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit." BoneKEy Rep **3**.

Stockmann, P., F. Hinkmann, M. Lell, M. Fenner, E. Vairaktaris, F.-W. Neukam and E. Nkenke (2010). "Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study." Clinical Oral Investigations **14**(3): 311-317.

Thompson, K., M. J. Rogers, F. P. Coxon and J. C. Crockett (2006). "Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis." Molecular Pharmacology **69**(5): 1624-1632.

Treister, N., N. Sheehy, E. H. Bae, B. Friedland, M. Lerman and S. Woo (2009). "Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws." Oral Diseases **15**(1): 88-92.

Vyas, S., S. Hameed and V. Murugaraj (2014). "Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw--a case report." Dent Update **41**(5): 449-450.

Wahlmann, U. (2011). "Erkennen und Vermeiden von Bewegungsartefakten in der digitalen Volumentomographie." Quintessenz **62**(4): 531-537.

Wahlmann, U. (2014). Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose, BRONJ, Deutscher Zahnärzte Verlag.

Walter, C., B. Al-Nawas, A. du Bois, L. Buch, P. Harter and K. A. Grötz (2009). "Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients." Cancer **115**(8): 1631-1637.

Walter, C., B. Al-Nawas, N. Frickhofen, H. Gamm, J. Beck, L. Reinsch, C. Blum, K. Grötz and W. Wagner (2010). "Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients." Head Face Med **6**(11).

Walter, C., B. Al-Nawas, K. A. Grötz, C. Thomas, J. W. Thüroff, V. Zinser, H. Gamm, J. Beck and W. Wagner (2008). "Prevalence and Risk Factors of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Prostate Cancer Patients with Advanced Disease Treated

with Zoledronate." European Urology **54**(5): 1066-1072.

Walter, C., K. Grötz, A. Kasaj, S. Albrich, M. Schmidt, B. Nauroth and B. Al-Nawas (2009). "Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients." Acta Stomatologica Croatia **43**(3).

Walter, C., K. Grötz, M. Kunkel and B. Al-Nawas (2007). "Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis." Supportive Care in Cancer **15**(2): 197-202.

Watts, N. and D. Diab (2010). "Long-Term Use of Bisphosphonates in Osteoporosis." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **95**(4): 1555-1565.

Welsch, U. and T. Deller (2010). Lehrbuch Histologie, Elsevier.

Wilde, F., M. Heufelder, K. Lorenz, S. Liese, J. Liese, J. Helmrich, A. Schramm, A. Hemprich, E. Hirsch and K. Winter (2012). "Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology **114**(6): 804-811.

Wood, J., K. Bonjean, S. Ruetz, A. Bellahcène, L. Devy, J. M. Foidart, V. Castronovo and J. R. Green (2002). "Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **302**(3): 1055-1061.

Zuo, C., Y. Huang, R. Bajis, M. Sahih, Y. P. Li, K. Dai and X. Zhang (2012). "Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling." Osteoporos Int **23**(6): 1653-1663.

