

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Plastische
Operationen

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Analyse der Patienten unter Antiresorptivtherapie der Jahre
2010-2020

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marianna Foltin Abreu
aus Garmisch-Partenkirchen

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

30. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG / ZIEL DER DISSERTATION.....	1
1.1	Antiresorptivtherapie und ihr besonderer Stellenwert in der Zahnmedizin.....	1
1.2	Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose.....	2
1.3	Ziel der Analyse.....	2
2	LITERATURDISKUSSION	3
2.1	Effekte von antiresorptiven Wirkstoffen.....	3
2.1.1	Wirkmechanismus Bisphosphonate	3
2.1.2	Wirkmechanismus Denosumab.....	4
2.2	Pathogenese der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose.....	4
2.3	Stadieneinteilung Kiefernekrose	5
2.4	Risikoprofile.....	5
2.5	Risikofaktoren für die Entstehung von Kiefernekrosen.....	6
2.5.1	Allgemeine Risikofaktoren.....	6
2.5.2	Lokale Risikofaktoren.....	7
3	MATERIAL UND METHODEN	8
3.1	Auswahl des Patientenkollektivs.....	8
3.2	Auswahl der Variablen.....	8
3.3	Statistik.....	9
4	ERGEBNISSE.....	10
4.1	Betrachtung des Gesamtkollektivs.....	10
4.1.1	Alter, Geschlecht, Dosis.....	10
4.1.2	Therapiedauer.....	11
4.1.3	Wirkstoffe.....	12
4.1.4	Nekroseentwicklung: Alter, Therapiezeit bis zur Erstdiagnose	13
4.2	Vergleich der Wirkstoffgruppen.....	15
4.2.1	Dosis.....	15
4.2.2	Geschlecht.....	15
4.2.3	Alter bei Erstdiagnose.....	17
4.2.4	Therapiedauer bis zur Erstdiagnose.....	19
4.3	Nekrosen.....	22

4.3.1	Nekroseanzahl	24
4.3.2	Stadieneinteilung	26
4.3.3	Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen	28
4.3.4	Besiedelung mit Actinomyceten	30
4.3.5	Rezidivnekrosen	31
4.3.6	Lokalisation	32
4.3.7	Ausbreitung.....	34
4.4	Risikofaktoren.....	35
4.4.1	Radiatio.....	35
4.4.2	Lokale Risikofaktoren.....	36
5	DISKUSSION.....	38
5.1	Dosis	38
5.2	Geschlecht	38
5.3	Alter bei Therapiebeginn und Erstdiagnose	38
5.4	Therapiedauer bis zur Erstdiagnose	39
5.5	Nekroseanzahl.....	39
5.6	Stadieneinteilung.....	39
5.7	Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen.....	40
5.8	Besiedelung mit Actinomyceten.....	41
5.9	Rezidivnekrosen	41
5.10	Nekroselokalisation und -ausbreitung.....	41
5.11	Risikofaktoren.....	42
5.11.1	Radiatio	42
5.11.2	Lokale Risikofaktoren	42
6	ZUSAMMENFASSUNG	45
7	LITERATURVERZEICHNIS	47
8	DANKSAGUNG.....	58
9	TABELLARISCHER LEBENS LAUF	59

Abkürzungsverzeichnis

AAOMS.....	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
ARONJ	<i>antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw</i>
AWMF....	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V</i>
BP.....	<i>Bisphosphonattherapie</i>
BP&DNO	<i>Therapie mit beiden Wirkstoffen (Bisphosphonate und Denosumab)</i>
DNO	<i>Denosumabtherapie</i>
e.o.	<i>extraoral</i>
high-dose	<i>Hochdosistherapie</i>
HUVEC.....	<i>human umbilicord vein endothelial cells</i>
low-dose	<i>Niedrigdosistherapie</i>
m	<i>Median</i>
M	<i>Mittelwert</i>
OK.....	<i>Oberkiefer</i>
OPG	<i>Osteoprotegerin</i>
r	<i>relativer Anteil einer Teilstichprobengröße</i>
RANK.....	<i>receptor activator of nuclear factor Kappa-B</i>
RANKL.....	<i>receptor activator of nuclear factor Kappa-B-Ligand</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SRE.....	<i>skeletal related events</i>
UK	<i>Unterkiefer</i>
WKB.....	<i>Wurzelkanalbehandlung</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchschnittliches Alter in Jahren gestaffelt nach Geschlecht	11
Abbildung 2: Therapiedauer in Monaten gestaffelt nach Geschlecht.....	12
Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose in Jahren gestaffelt nach Geschlecht.....	13
Abbildung 4: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ gestaffelt nach Geschlecht.....	14
Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose in Jahren	17
Abbildung 6: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (low-dose)	18
Abbildung 7: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (high-dose).....	19
Abbildung 8: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ	20
Abbildung 9: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ (low-dose)	21
Abbildung 10: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ (high-dose).....	22
Abbildung 11: Stadieneinteilung.....	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach AAOMS	5
Tabelle 2: Risikoprofile (AWMF).....	6
Tabelle 3: Wirkstoffe der Antiresorptivtherapie.....	13
Tabelle 4: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt nach Dosis.....	15
Tabelle 5: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt Geschlecht	15
Tabelle 6: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt Geschlecht (low-dose).....	16
Tabelle 7: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt Geschlecht (high-dose)	16
Tabelle 8: Alter bei Erstdiagnose in Jahren.....	17
Tabelle 9: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (low-dose).....	18
Tabelle 10: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (high-dose)	19
Tabelle 11: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose	20
Tabelle 12: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose (low-dose)	21
Tabelle 13: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose (high-dose).....	22
Tabelle 14: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen	23
Tabelle 15: Einteilung der Kiefer in Sextanten zur Lokalisationsbeschreibung der ARONJ.....	23
Tabelle 16: Nekroseanzahl.....	24
Tabelle 17: Nekroseanzahl (low-dose).....	25
Tabelle 18: Nekroseanzahl (high-dose).....	25
Tabelle 19: Stadieneinteilung (low-dose).....	27
Tabelle 20: Stadieneinteilung (high-dose)	27
Tabelle 21: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen	28
Tabelle 22: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen (low-dose).....	29
Tabelle 23: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen (high-dose).....	29
Tabelle 24: Nekrosebesiedelung mit Actinomyceten	30
Tabelle 25: Nekrosebesiedelung mit Actinomyceten (low-dose)	30
Tabelle 26: Nekrosebesiedelung mit Actinomyceten (high-dose).....	31
Tabelle 27: Anteil Rezidivnekrosen.....	31
Tabelle 28: Anteil Rezidivnekrosen (low-dose).....	32
Tabelle 29: Anteil Rezidivnekrosen (high-dose)	32
Tabelle 30: Kieferbeteiligung	33
Tabelle 31: Kieferbeteiligung (low-dose).....	33
Tabelle 32: Kieferbeteiligung (high-dose)	34
Tabelle 33: Nekroseausbreitung	34
Tabelle 34: Nekroseausbreitung (low-dose).....	35
Tabelle 35: Nekroseausbreitung (high-dose)	35
Tabelle 36: Nekroserate bei zusätzlicher Radiotherapie.....	35
Tabelle 37: Triggerfaktoren der Kiefernekrosen	36
Tabelle 38: Nekroserate im Bereich dentaler Implantate	37
Tabelle 39: Nekroserate im Bereich suffizient erscheinender WKB	37
Tabelle 40: Nekroserate im Bereich insuffizient erscheinender WKB	37

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

1.1 Antiresorptivtherapie und ihr besonderer Stellenwert in der Zahnmedizin

Der medizinische Einsatz von Antiresorptiva ist weit verbreitet. Zu den antiresorptiven Substanzen werden sowohl die Medikamente, die zur Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate gehören, beispielsweise Zolendronat, Ibandronat oder Alendronat, als auch der seit 2010 auf dem deutschen Markt erhältliche Wirkstoff Denosumab gezählt.

Anwendungsbereiche sind u.a. benigne Knochenerkrankungen wie primäre und sekundäre Osteoporose, Morbus Paget oder chronische Osteomyelitiden (1-12). Des Weiteren werden antiresorptive Substanzen bei ossären Metastasen oder primär im Knochen lokalisierten Tumoren wie dem multiplen Myelom eingesetzt (9, 10, 13). Vermieden werden dadurch Komplikationen, die als *skeletal related events* (SRE) beschrieben werden. Hierzu gehören die Hyperkalzämie, Rückenmarkskompressionen oder pathologische Frakturen, die zu einer Verminderung der Lebensqualität führen (14-22). Durch eine Antiresorptivtherapie kann z.B. die Frequenz osteoporotischer Frakturen gesenkt werden (9, 23-25) und Patienten müssen seltener bestrahlt bzw. operiert werden (26-30). Daneben ist die schmerzreduzierende Wirkung der Antiresorptivtherapie bei Patienten mit ossärer Metastasierung nicht außer Acht zu lassen (13, 22, 31-34).

Eine der relevantesten und potenziell schwer verlaufenden Nebenwirkungen ist die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ). Begründend für die Anfälligkeit des Kieferknochens und insbesondere des Unterkiefers sind die besonderen anatomischen und physiologischen Verhältnisse. Hierzu gehören mitunter eine physiologisch erhöhte Knochenumbaurate durch die ständige mechanische Belastung beim Kauen, die tendenziell schlechtere Blutversorgung des kompakten Unterkiefers (verglichen mit dem spongiösen, besser durchbluteten Oberkiefer) und die nur dünne mukosale Abdeckung der Kieferkämme (35-38). Aufgrund des engen Kontaktes zur oralen Bakterienflora können schon kleine Verletzungen durch schlechtsitzende Prothesen, eine mangelnde Mundhygiene, parodontale Erkrankungen oder zahnärztliche Eingriffe zu sekundären Infektionen des Knochens führen und eine Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose nach sich ziehen (8, 38-48).

1.2 Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose

Die erste Beschreibung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose veröffentlichte Marx im Jahr 2003 (47). Bereits ab 2010 erschienen Veröffentlichungen über die Entstehung von Kiefernekrosen im zeitlichen Zusammenhang mit einer medikamentösen Therapie mit Denosumab (49, 50). Klinisch ist per Definition bei einer ARONJ das Vorliegen eines denudierten Knochens über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen zwingend notwendig. Der freiliegende Knochen muss mit einer laufenden oder abgeschlossenen Antiresorptivatherapie assoziiert sein. Eine tumortherapeutische Radiatio im Bereich des Kopfes oder Halses darf, obgleich eine Osteoradionekrose histopathologisch von einer Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose unterschieden werden kann, nicht stattgefunden haben (40, 47, 51-53). Das klinische Bild einer ARONJ unterscheidet sich bezogen auf die Medikamente Bisphosphonate oder Denosumab nur wenig. Kiefernekrosen erscheinen in vielen Fällen vorübergehend symptomarm, allerdings kann eine sekundäre bakterielle Besiedelung die Entwicklung einer ausgedehnten Knocheninfektion mit schwerwiegenden Folgen hervorrufen (54). Häufig ist die ARONJ mit Kolonien der *Actinomyceten* Drusen besiedelt (6, 53, 55-59). Nach Sekundärinfektion beklagen die Patienten Mundgeruch, Schmerzen, Schwellungen und Sensibilitätsstörungen. Zu möglichen Komplikationen einer ARONJ zählen Zahnlockerungen, freiliegende Knochenanteile, intra- und extraorale (e.o.) Fistelbildungen mit Eiterabgang und ein Übergreifen auf angrenzende Strukturen, wie beispielsweise die Kieferhöhle (1, 31, 47, 60-64). Röntgenologisch imponieren Sklerosierungen und Osteolysen, persistierende Alveolen, Sequester oder pathologische Frakturen (1, 60, 61, 65, 66).

1.3 Ziel der Analyse

Die Fallzahlen der Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose, als Nebenwirkung der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab, haben in den vergangenen Jahren ein starkes Wachstum verzeichnet (45). Die ARONJ führt in den meisten Fällen zu keinem lebensbedrohlichen Zustand, dennoch wird die Lebensqualität der Betroffenen durch Schmerzen und Einschränkung der Nahrungsaufnahme stark vermindert (67, 68). Es ist wünschenswert Nekrosen möglichst zu vermeiden oder diese in einem möglichst frühen Stadium zu detektieren. Zur Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose sind bereits mannigfaltig Daten vorhanden. Zur Denosumab-assoziierten Osteonekrose ist die Datenlage noch dünn. Ziel der Studie ist es potenzielle Unterschiede der ARONJ bei Patienten unter Denosumab- und Bisphosphonattherapie herauszuarbeiten.

2 Literaturdiskussion

2.1 Effekte von antiresorptiven Wirkstoffen

Bei dem physiologischen Knochenstoffwechsel stehen die Knochenresorption und die Knochenneubildung im Gleichgewicht. Gesteuert werden diese Vorgänge überwiegend durch Osteoblasten. Diese, wie auch Mesenchymzellen, sezernieren u.a. den *receptor activator of nuclear factor Kappa-B-Liganden* (RANKL), ein Zytokin, welches für die Osteoklastendifferenzierung von essentieller Bedeutung ist (69-74). Der Rezeptor von RANKL, *receptor activator of nuclear factor Kappa-B* (RANK), befindet sich auf den Osteoklasten. Der Bindung von RANKL an RANK folgt die Aktivierung und Formation der Osteoklasten (32, 69, 70, 75). Dirigiert wird dieses Zusammenspiel durch das physiologischer Weise im Körper vorkommende Protein Osteoprotegerin (OPG), welches als natürlicher Inhibitor des RANKL fungiert (45, 69, 70, 76, 77). Das OPG wird ebenfalls von Osteoblasten und Mesenchymzellen gebildet und schützt den Knochen vor überschießender Knochenresorption, indem es RANKL bindet und somit die Interaktion zwischen RANK und RANKL verhindert. Gemeinsam bilden sie das RANKL/RANK/OPG System (70, 74).

2.1.1 Wirkmechanismus Bisphosphonate

Bisphosphonate gehören zu den Analoga der Pyrophosphate und binden kovalent mit hoher Affinität an die Kalziumionen des Hydroxyl-Apatits der Knochenoberfläche (8, 45, 78, 79). Die hohe Bindungsrate an der Knochenoberfläche erklärt die Akkumulation des Wirkstoffes bei Dauermedikation (53, 79-84). Bisphosphonate werden durch Osteoklasten resorbiert und hemmen im Mevalonatstoffwechselweg Enzyme. Stickstoffhaltige Bisphosphonate binden an die Farnesylpyrophosphat-Synthase, sodass es zu einer Depletion des Geranylgeranyl-pools kommt. Neben den Osteoklasten werden ebenfalls weitere Zelllinien affiziert wie *human umbilical vein endothelial cells* (HUVEC), Fibroblasten und Osteoblasten (79, 85-87). Durch nicht stickstoffhaltige Bisphosphonate werden nicht hydrolysierbare Adenosintriphosphat-Analoga gebildet, so dass diese nicht mehr als Energielieferanten zur Verfügung stehen (81, 88). Letztlich führen sowohl stickstoffhaltige als auch stickstofffreie Bisphosphonate zu einer Reduktion der osteoklastären Aktivität und im Weiteren zur Apoptose der Osteoklasten (10, 73, 89-91) und damit zu einer positiven Knochenbilanz (73, 78, 80).

2.1.2 Wirkmechanismus Denosumab

Das Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der im Vergleich zu den Bisphosphonaten nur indirekt die Osteoklastenaktivität beeinflusst. Dabei bindet Denosumab, wie das endogene Osteoprotegerin an RANKL, sodass dieses nicht mehr mit RANK interagieren kann (31, 32, 70, 92). Dies führt zu einer fehlenden Differenzierung, Formation und Aktivierung der Osteoklasten und letzten Endes auch zu deren Apoptose. In der Folge können ossäre Metastasen nicht an Größe zunehmen (32, 45). Ferner hat Denosumab eine immunmodulatorische Wirkung. Begründend dafür ist die Expression von RANK auf vielen Immunzellen, wie beispielsweise Makrophagen oder Monozyten (31, 93-99).

2.2 Pathogenese der Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose

Die Pathogenese der ARONJ ist bisher nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass es sich um ein multifaktorielles Ereignis handelt. Es haben sich mehrere Theorien zur Entwicklung manifestiert (6, 43, 57, 62, 86, 100-102). Die Populärste umfasst eine verminderte Knochenumbaurate als prägenden Einflussfaktor. Die Hemmung vornehmlich der Osteoklasten nimmt dabei eine zentrale Rolle ein (4, 78, 102, 103). Durch deren Inhibition entstehen stark verdichtete Knochenabschnitte, sogenannte ossäre Sklerosierungen. Durch die antiangiogenetische Potenz der Bisphosphonate (6, 41, 51, 78, 85-87, 100, 104-107) kommt es parallel zu einem Verlust der Vaskularisation und konsekutiver Entstehung einer avaskulären Knochennekrose (1, 6, 85). Die verminderte Durchblutung des Knochens und der Weichgewebe beeinflusst ebenfalls die postinterventionelle Wundheilung negativ (57, 85, 87, 108). Diese Beeinflussung der Blutgefäßformation konnte in histologischen Studien bei Denosumabtherapie bisher nicht nachgewiesen werden (51). Neben den Blutgefäßzellen und den Zellen des Knochens gibt es noch viele weitere Zelltypen die durch Bisphosphonate beeinflusst werden, unter anderem die Fibroblasten der Gingiva und die oralen Keratinozyten (57, 85, 101, 109-112). Im Bereich der den Knochen bedeckenden Weichgewebe ist diese Beeinträchtigung ausschlaggebend. Der reduzierte Schutz der Mundschleimhaut ermöglicht Bakterien eine Besiedlung des Knochens, was die Entstehung von Nekrosen begünstigt (6, 45, 57, 104).

2.3 Stadieneinteilung Kiefernekrose

Die *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) klassifiziert Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen in die Stadien 0 bis 3, Tabelle 1 (52, 113). Eine rein konservative Therapie, bei dem die Nekrose mit lokal desinfizierenden, antibakteriellen Mundspüllösungen und Antibiotika behandelt wird, zeigt, dass eine vollständige Abheilung in höheren Stadien ohne ein chirurgisches Eingreifen kaum zu realisieren ist (80, 114, 115). Invasive operative Eingriffe umfassen die Abtragung sämtlicher nekrotischer Bereiche im Sinne einer modellierenden Osteotomie oder, dem Ausmaß entsprechend, einer Kasten- oder Kontinuitätsresektion des Kiefers (80). Die Abheilungsrate nach chirurgischer Intervention schwankt innerhalb verschiedener Studien, liegt jedoch konstant über 85% (116-120).

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach AAOMS

Stadium	Klinische Anzeichen	Infektion, Eiter, Schmerz
0	Keine, ggf. röntgenologische Anzeichen	nein
1	Exponierter, sondierbarer, nekrotischer Knochen	nein
2	Exponierter, sondierbarer, nekrotischer Knochen	ja
3	Exponierter, sondierbarer, nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Strukturen ausbreitet; pathologische Frakturen, extraorale Fisteln, Mund-Antrum-Verbindungen	ja

2.4 Risikoprofile

Die im Dezember 2018 überarbeitete S3-Leitlinie zur Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) definiert verschiedene Risikoprofile der ARONJ (80). So ist das Risiko zur Entstehung von Kiefernekrosen u.a. abhängig von der Art und Dosis des verabreichten Wirkstoffes und der Grunderkrankung, die begründend für die Antiresorptivatherapie ist. Das Risiko ist beispielsweise bei Behandlung einer primären Osteoporose unter Niedrigdosistherapie deutlich geringer als bei Hochdosistherapie mit onkologischer Ursache der Antiresorptivatherapie, Tabelle 2.

Tabelle 2: Risikoprofile (AWMF)

Risikoprofil und Prävalenz	Medikation Bisphosphonate	Medikation Denosumab	Indikation
Gering: 0-0,5% Bisphosphonate: < 4 Jahre: 0,04% > 4 Jahre: 0,21% Denosumab: 0,13-0,21%	oral: u.a. Alendronat, Ibandronat, Risedronat intravenös: Zolendronat 5mg jährlich, Ibandronat 3mg/3ml alle 3 Monate	subcutan: 60 mg / 6 Monate	Primäre Osteoporose
Mittel: 1%	intravenös: z.B. Zolendronat 4mg alle 6 Monate/ Zolendronat (1x/ Jahr) Oral: Bisphosphonate mit gleichzeitiger Co-Medikation mit Immunmodulatoren, Grunderkrankungen mit Wundheilungs- und/oder Immunbeeinflussung		Therapieinduzierte Osteoporose, sekundäre Osteoporose, Therapieindikation zur Vermeidung von SRE
Hoch: 1-21% Bisphosphonate: 1-21% Denosumab: 0,9-2,4%	intravenös: z.B. Zolendronat 4mg alle 4 Wochen	subcutan: 120mg / 4 Wochen	Onkologische Indikation (Knochenmetastasen); Multiples Myelom

2.5 Risikofaktoren für die Entstehung von Kiefernekrosen

2.5.1 Allgemeine Risikofaktoren

Multiple Aspekte können die Entstehung von Kiefernekrosen begünstigen. Die Nekroseraten schwanken innerhalb der Wahl der verabreichten Präparate (121-123). Ferner stellen der Verordnungsgrund (gutartige Primärerkrankung oder malignes Geschehen) und die daraus resultierende Applikationsform und Dosis des verabreichten Medikaments maßgebliche Risikofaktoren für die Entstehung von Kiefernekrosen dar. Dabei besteht bei höherer Dosis und intravenöser Applikation ein erhöhtes Risiko für eine ARONJ (80, 121, 124-126). Weitere prädisponierende Faktoren für Kiefernekrosen sind die Anzahl der Infusionen und die Therapiedauer (99, 127, 128). Weitere allgemeine Risikofaktoren, die die Entstehung von Osteonekrosen im Kiefer begünstigen können, sind Alkohol- und Nikotinabusus, Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Anämien und schwere Nierenstörungen oder auch Radio- und Chemotherapien (44, 69, 126, 129-131). Bei Letzteren

stehen besonders antiangiogenetisch wirksame Agentien, Tyrosinkinaseinhibitoren wie Bevacizumab, Sunitimib, Thalidomid oder Sorafenib und Immunmodulatoren im Fokus (51, 69, 106, 132-142). Im Jahr 2014 etablierte sich durch die AAOMS die Bezeichnung Medikamenten-assoziierten-Kiefernekrose (51).

2.5.2 Lokale Risikofaktoren

Im Allgemeinen kann eine ARONJ ausgehend von einer mikrobiellen Kontamination durch lokale Infektionen entstehen, die bei mangelnder Mundhygiene durch Keimverschleppung auf den Knochen übertragen wird (143-146). Als mögliche Auslöser sind lokale zahnmedizinische Triggerfaktoren beschrieben. Dazu gehören u.a. die marginale und apikale Parodontitis oder ein direktes Trauma an Knochen oder Weichgebe, beispielsweise durch schlechtsitzende Prothesen oder chirurgische Interventionen, wie Zahnextraktionen und Implantationen (2, 4, 32, 45, 78, 80, 85, 86, 147-155). Zunächst wurde ein direkter Zusammenhang zwischen Zahnextraktionen, Infektionen und Nekroseentstehung festgestellt (31, 52). Die offenen Wunden nach der Zahnentfernung stellen dann eine Eintrittspforte für enossale Infektionen dar (156). Häufig ist jedoch nicht die Zahnextraktion per se, sondern die der chirurgischen Intervention zugrunde liegende Ursache auslösender Faktor der Kiefernekrose, beispielsweise eine bereits vor der Extraktion bestehende apikale Läsion (157, 158). Ferner können Nekrosen durch Implantatinsertionen, -explantationen oder periimplantäre Erkrankungen ausgelöst werden (129, 153, 159-165). Der Erfolg und die Langlebigkeit dentaler Implantate werden führend definiert durch eine abgeschlossene Osseointegration während der Wundheilung. Die Osseointegration ist ein dynamischer Prozess, welcher durch Knochenresorption und Knochenneubildung durch Osteoblasten und Osteoklasten geführt wird. Die Neoangiogenese ist ebenfalls ein prägender Faktor (154). Wie im Kapitel 2.2 beschrieben ist, sind diese Aspekte zentrale Angriffspunkte der antiresorptiven Medikamente, was einen möglichen Triggerfaktor für einen frühzeitigen Implantatverlust und die Entstehung von Kiefernekrosen darstellen könnte (154).

3 Material und Methoden

Im Gesamten wird mit dem generischen Maskulinum gearbeitet. Dieses umfasst sowohl das weibliche Geschlecht sowie alle anderen Geschlechteridentitäten, soweit es für die Aussage erforderlich und nicht anderweitig speziell deklariert wird.

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Es handelt sich um eine retrospektive Studie an der Universitätsmedizin Mainz. Das Datenkollektiv umfasst alle mit antiresorptiven Wirkstoffen Behandelten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2020 in der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie vorstellten und eine Osteonekrose des Kiefers aufwiesen. Insgesamt wurden 582 Fälle mit Antiresorptivtherapie identifiziert, davon 446 mit Nekroseentwicklung. Herangezogen wurden Einträge der Dokumentationssysteme SAP, Visident, Sidexis und impDat. Von Dezember 2019 bis März 2021 wurden sämtliche Informationen bezüglich der Antiresorptiva-Medikation und Nekroseentwicklung aufgenommen und analysiert. Ausgeschlossen wurden Fälle, die aufgrund einer vorangegangenen Radiatio im Kopf- oder Halsbereich laut Pathologie eine infizierte Osteoradionekrose entwickelten, sowie nur ungenügend dokumentierte Patienten, wenn eine weitere Datenerhebung nicht möglich war.

3.2 Auswahl der Variablen

Die erhobenen Variablen beziehen das Geschlecht, das Alter (bei Therapiebeginn und Erstdiagnose der ARONJ), und die Grunderkrankung der Patienten, die begründend für die Antiresorptivtherapie war, mit ein. Daneben wurden im Hinblick auf die Medikation Angaben zum verwendeten Präparat, zur Dosis und zur Therapiedauer erfasst. Die Analyse beschäftigt sich im Folgenden mit der Ereignisrate von Osteonekrosen, deren Lokalisation und Ausbreitung. Die Anzahl an Kiefernekrosen, der Anteil an Rezidivnekrosen und die Besiedelung mit Actinomyceten Drusen, sowie die Stadieneinteilung nach AAOMS wurden ebenfalls dokumentiert.

Des Weiteren wurden mögliche Risikofaktoren, die eine Nekrose begünstigen könnten, evaluiert. Obgleich bei einer ARONJ per Definition der AAOMS keine Radiatio im Kopf-, Halsbereich erfolgt sein durfte, kann eine Strahlentherapie die Entstehung einer ARONJ als Kofaktor begünstigen (166, 167). Aufgrund dessen wurde die Strahlentherapie als allgemeiner Risikofaktor ebenfalls erfasst. Lokale Risikofaktoren umfassen in der Analyse die

zahnmedizinischen Triggerfaktoren, welche ggf. die Entstehung einer Nekrose verursachten, u.a. zählen hierzu stark zerstörte Zähne, eine Parodontitis oder Prothesendruckstellen.

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programme Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 27 für Windows. Berechnet wurden die absoluten Häufigkeiten einer Teilstichprobengröße, der relative Anteil einer Teilstichprobengröße (r), der Mittelwert (M), der Median (m) und die Standardabweichung (SD).

Für einen statistischen Vergleich von zwei Mittelwerten wurde ein t-Test bei unabhängigen Stichproben genutzt. Mittels der einfaktoriellen ANOVA wurden potenzielle Unterschiede in der Verteilung einzelner Populationen detektiert. Die Normalverteilung wurde mit einem Shapiro-Wilk-Test und die Varianzhomogenität mit dem Levene-Test überprüft. Bei Vorliegen von unterschiedlichen Varianzen wurde ein Welch-Test berechnet. Um auf Unabhängigkeit verschiedener Variablen zu testen wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Wenn Zellen eine erwartete Häufigkeit kleiner fünf aufwiesen, wurde ein exakter Test nach Fisher berechnet. Die Ergebnisse wurden statistisch signifikant bei $p < 0,05$. Auf Basis von (partiell) sehr geringen Fallzahlen wurde bei wenigen Analysen (Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen, Komorbiditäten, Alkohol-/ Nikotinabusus und Radiatio, sowie den zahnmedizinischen Triggerfaktoren) keine weiterführende Statistik durchgeführt.

Die tabellarische Darstellung erfolgte mithilfe der Programme SPSS und Word. Die grafische Darstellung erfolgte mithilfe des Programmes SPSS. Dabei wurde auf Balkendiagramme, Boxplots und Histogramme zurückgegriffen. Die Box des Boxplotdiagramms entspricht den mittleren 50% der Daten, das obere Quartil dem 75% Perzentil, das untere Quartil dem 25% Perzentil. Der Strich in der Box entspricht dem Median. Die Whiskers entsprechen dem 1,5-fachen Interquartilsabstand. Ausreißer werden als Kreise dargestellt.

4 Ergebnisse

Nach Betrachtung des Gesamtklientels wurde in die folgenden Kollektive unterteilt:

- 1) Denosumabkollektiv (DNO): Patienten, welche ausschließlich mit Denosumab therapiert wurden
- 2) Bisphosphonatkollektiv (BP): Patienten, welche ausschließlich mit Bisphosphonaten therapiert wurden
- 3) Kombination Bisphosphonate und Denosumab (BP&DNO): Patienten, welche mit beiden Wirkstoffen, sowohl mit Bisphosphonaten als auch mit Denosumab, therapiert wurden. Die Reihenfolge der Medikamenteneinnahme wurde aufgrund ungenügender Dokumentation vernachlässigt.

In Anbetracht der unterschiedlichen Risikoprofile (Tabelle 2) wurden hochdosiert Behandelte mit Malignom (high-dose) von Patienten die aufgrund eines benignen Geschehens niedrigdosiert behandelt wurden (low-dose) unterschieden.

4.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

4.1.1 Alter, Geschlecht, Dosis

Die Gesamtanzahl aller inkludierter Patienten beläuft sich auf 446, davon 191 (42,8%) Männer und 255 (57,2%) Frauen.

Alter

Das mittlere Alter lag bei $74,2 \pm 10,5$ Jahren (m: 76; range: 33-102). Der Altersdurchschnitt bei Frauen ergab $73,4 \pm 11,5$ Jahre (m: 75; range 33-102), bei Männern $75,4 \pm 8,8$ Jahre (m: 76; range: 56-96), Abbildung 1.

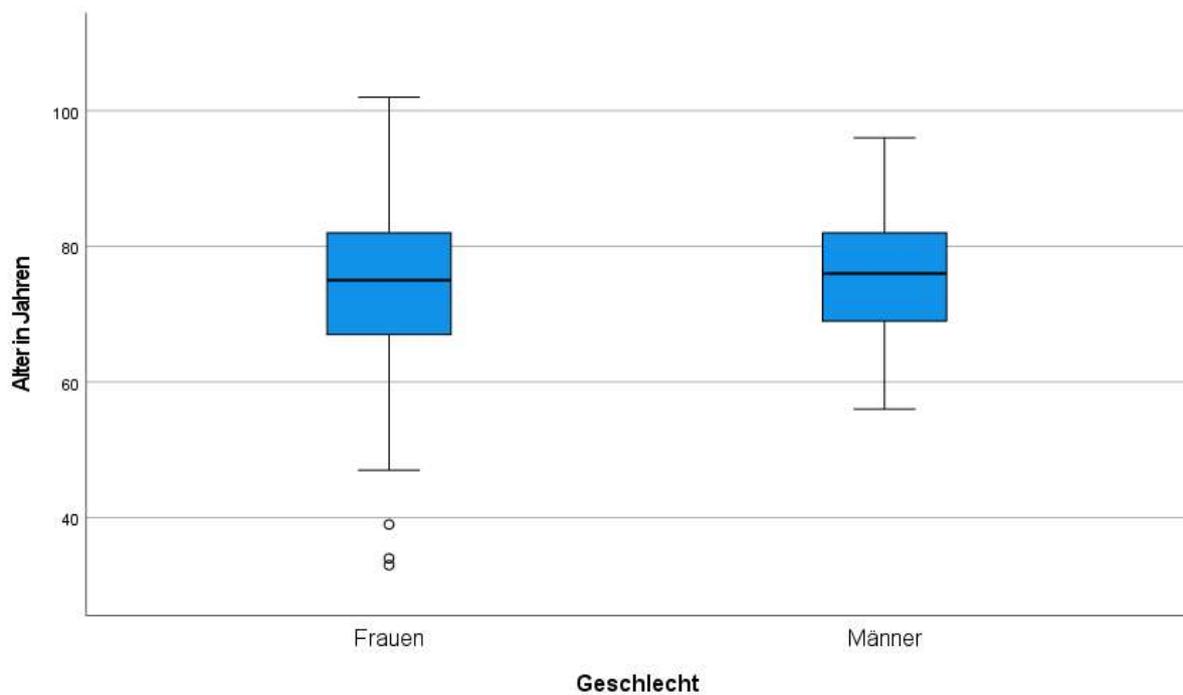


Abbildung 1: Durchschnittliches Alter in Jahren gestaffelt nach Geschlecht

Dosis

363 Patienten (81,4%) wurden hochdosiert wegen eines Malignoms therapiert: Mamma-Karzinom (n=145; 32,5%), Prostata-Karzinom (n=105; 23,5%), Multiples Myelom (n=76; 17%), Lungenkarzinom (n=18; 4%), Nierenkarzinom (n=5; 1,1%), Kolon-/ Rektumkarzinom (n=3), malignes Lymphom (n=3), malignes Melanom (n=2), Pankreaskarzinom (n=1), Myelodysplastisches Syndrom (n=1), Magenkarzinom (n=1), Cervixkarzinom (n=1), Ovarialkarzinom (n=1) und Adenokarzinom im Mundboden (n=1).

83 Behandelte (18,6%) wurden niedrigdosiert aufgrund einer gutartigen Primärerkrankung therapiert, davon 82 wegen Osteoporose und ein Patient wegen eines M. Paget. Die Osteoporose hatte insgesamt einen relativen Anteil von 18,6% und war nach dem Brustkrebs und dem Prostatakrebs die dritthäufigste Ursache für eine Antiresorptivtherapie.

4.1.2 Therapiedauer

Die Patienten wurden durchschnittlich $54,7 \pm 44,5$ Monate (m: 41; range: 1-279) mit antiresorptiven Medikamenten behandelt. Die Therapiedauer bei Frauen betrug im Mittel $59 \pm 46,3$ (m: 45; range: 2-279) und bei Männern $49,1 \pm 41,6$ (m: 38; range: 1-218) Monate, Abbildung 2.

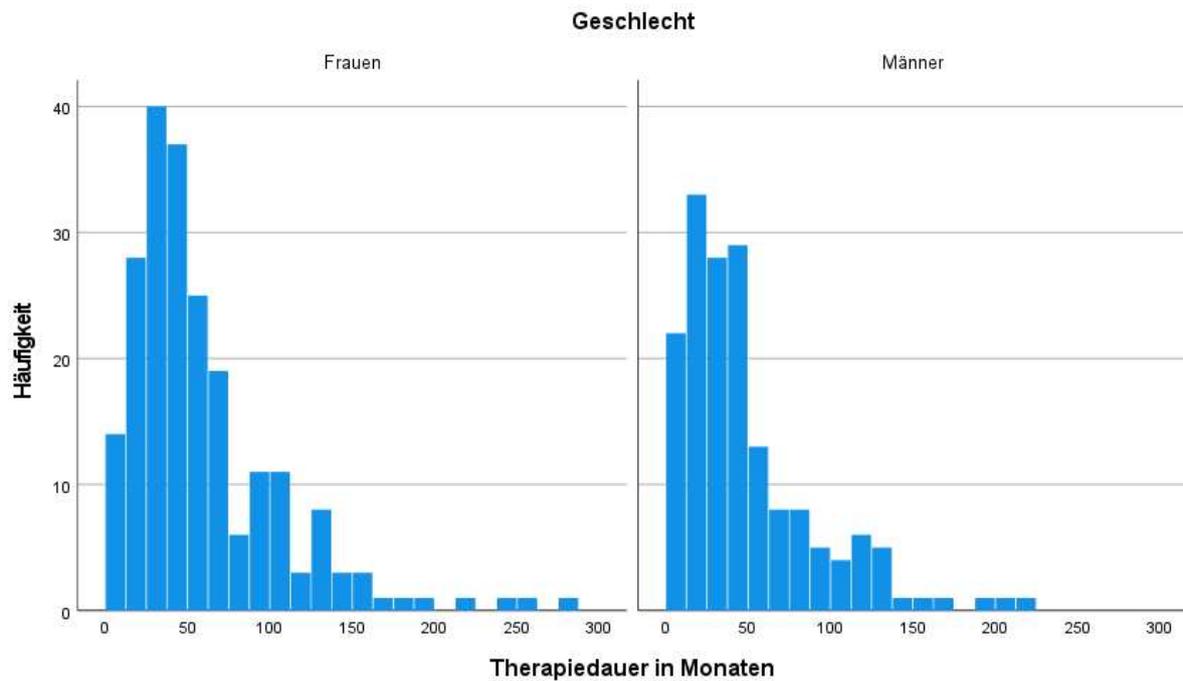


Abbildung 2: Therapiedauer in Monaten gestaffelt nach Geschlecht

Bei 64 Fällen konnten keine Angaben zur Dauer der Anwendung erhoben werden, diese wurden nicht in die Berechnung miteinbezogen.

4.1.3 Wirkstoffe

258 Patienten (45,4%) erhielten ausschließlich Bisphosphonate und 141 (24,8%) ausschließlich Denosumab. 47 Patienten (8,3%) wurden in Kombination sowohl mit Bisphosphonaten als auch mit Denosumab therapiert.

Die folgenden antiresorptiven Wirkstoffe (Tabelle 3) kamen bei den Behandelten zur Anwendung:

Tabelle 3: Wirkstoffe der Antiresorptivtherapie

Wirkstoffe	n	%
Zoledronat	188	42,2
Denosumab	149	33,4
Alendronat	39	8,7
Ibandronat	34	7,6
Risedronat	10	2,2
Pamidronat	15	3,3
BP (keine weitere Angabe)	8	1,8

4.1.4 Nekroseentwicklung: Alter, Therapiezeit bis zur Erstdiagnose

Alter

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung (Abbildung 3) lag bei $70 \pm 10,4$ Jahren (m: 71; range: 31-96). Frauen waren im Mittel $68,7 \pm 11,4$ (m: 70; range: 31-96) und Männer $71,7 \pm 8,6$ (m: 73; range: 51-90) Jahre alt, $p=0,002$.

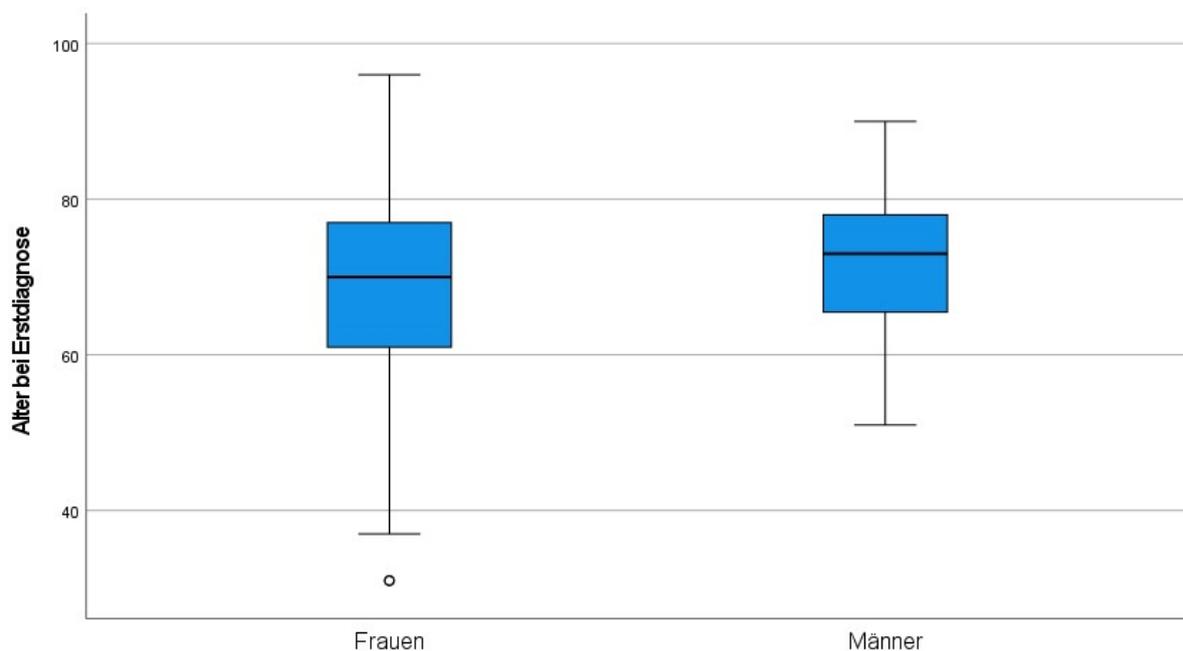


Abbildung 3: Alter bei Erstdiagnose in Jahren gestaffelt nach Geschlecht

Bei 184 Behandelten (31,6%) gab es keine Angaben zum Alter bei Erstdiagnose, diese wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Therapiezeit bis zur Erstdiagnose

Die Dauer der antiresorptiven Therapie bis zum Auftreten der ersten Nekrose (Abbildung 4) lag im Mittel bei $51,3 \pm 43,1$ Monaten (m: 38; range: 0-278). Bei Frauen lag der Mittelwert bei $54,4 \pm 44,7$ Monaten (m: 40; range: 3-275 Monate) und bei Männern bei $47,3 \pm 40,8$ (m: 36; range: 0-228 Monate), $p=0,116$.

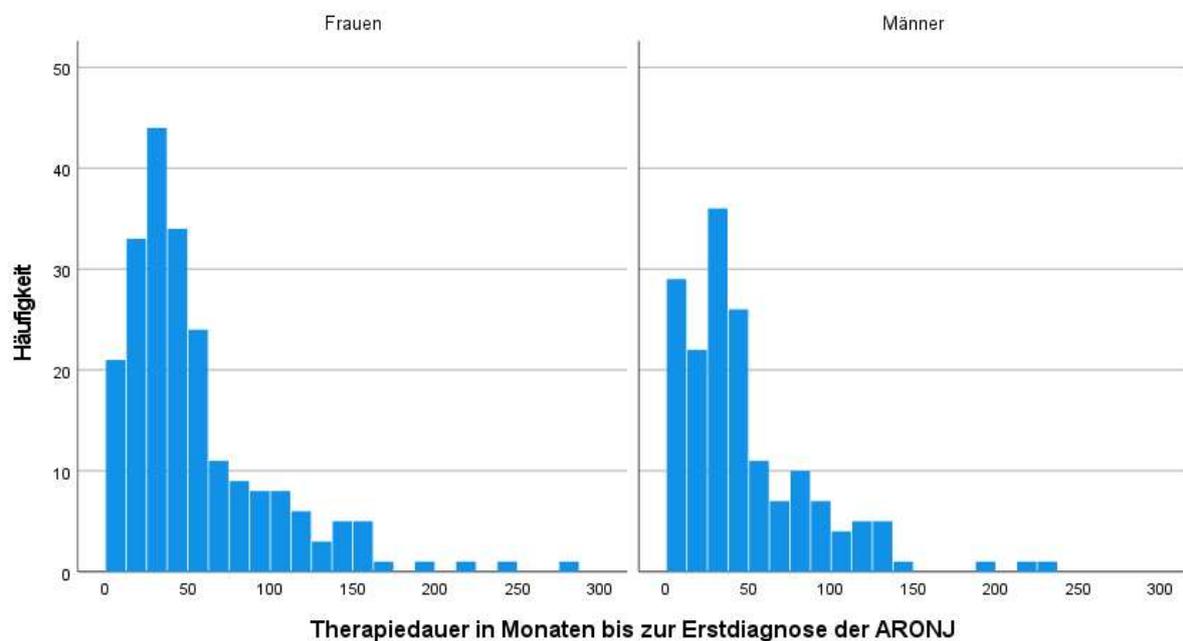


Abbildung 4: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ gestaffelt nach Geschlecht

Bei 65 Patienten (14,6%) konnten keine Angabe zur vergangenen Therapiedauer bis zur Erstdiagnose eruiert werden, diese wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

4.2 Vergleich der Wirkstoffgruppen

4.2.1 Dosis

Von den 446 Patienten mit Nekroseentwicklung, wurden 363 Patienten (81,4%) hochdosiert und 83 (18,6%) niedrigdosiert behandelt. Der Anteil hochdosiert behandelter Patienten war prozentual deutlich größer als der niedrigdosiert Behandelten, $p=0,320$ (Tabelle 4).

Tabelle 4: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt nach Dosis

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Dosis	low-dose	Anzahl	21	54	8	83
		% der Wirkstoffe	14,9%	20,9%	17%	18,6%
	high-dose	Anzahl	120	204	39	363
		% der Wirkstoffe	85,1%	79,1%	83%	81,4%
Gesamt	Anzahl		141	258	47	446
	% der Wirkstoffe		100%	100%	100%	100%

4.2.2 Geschlecht

Betrachtet man das Geschlecht bei allen Behandelten, welche mindestens eine Nekrose entwickelten, sieht man, dass in allen Kollektiven Frauen den größeren Anteil einnahmen. Von den 446 Behandelten mit Nekroseentwicklung waren 191 (42,8%) Männer und 255 (57,2%) Frauen, $p=0,275$ (Tabelle 5).

Tabelle 5: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt Geschlecht

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Geschlecht	Frauen	Anzahl	78	145	32	255
		% der Wirkstoffe	55,3%	56,2%	68,1%	57,2%
	Männer	Anzahl	63	113	15	191
		% der Wirkstoffe	44,7%	43,8%	31,9%	42,8%
Gesamt	Anzahl		141	258	47	446
	% der Wirkstoffe		100%	100%	100%	100%

4.2.2.1 Low-dose

Bei Betrachtung der niedrigdosiert Behandelten überwog ebenfalls in allen Kollektiven das weibliche Geschlecht deutlich, $p=0,30$ (Tabelle 6).

Tabelle 6: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt Geschlecht (low-dose)

Geschlecht			Wirkstoffe			Gesamt
			DNO	BP	BP&DNO	
Frauen	Anzahl		13	48	7	68
		% der Wirkstoffe	61,9%	88,9%	87,5%	81,9%
	Männer	Anzahl	8	6	1	15
		% der Wirkstoffe	38,1%	11,1%	12,5%	18,1%
Gesamt	Anzahl	21	54	8	83	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.2.2.2 High-dose

Bei den hochdosiert Behandelten überwog sowohl bei den Denosumabpatienten als auch bei den mit beiden Wirkstoffen Behandelten der Anteil an Frauen. Bei den Patienten unter Bisphosphonattherapie nahmen Männer den größeren Anteil ein, $p=0,129$ (Tabelle 7).

Tabelle 7: Behandelte mit Kiefernekrosen gestaffelt Geschlecht (high-dose)

Geschlecht			Wirkstoffe			Gesamt
			DNO	BP	BP&DNO	
Frauen	Anzahl		65	97	25	187
		% der Wirkstoffe	54,2%	47,5%	64,1%	51,5%
	Männer	Anzahl	55	107	14	176
		% der Wirkstoffe	45,8%	52,5%	35,9%	48,5%
Gesamt	Anzahl	120	204	39	363	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.2.3 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose nahm von Denosumabpatienten (M=70,5), zu Bisphosphonatpatienten (M=70), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=68,6) ab, $p=0,648$ (Tabelle 8, Abbildung 5).

Tabelle 8: Alter bei Erstdiagnose in Jahren

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	70,5	12,1	71	31 – 96
BP	70	9,3	71	47 - 91
DNO&BP	68,6	11,6	72	40 - 85

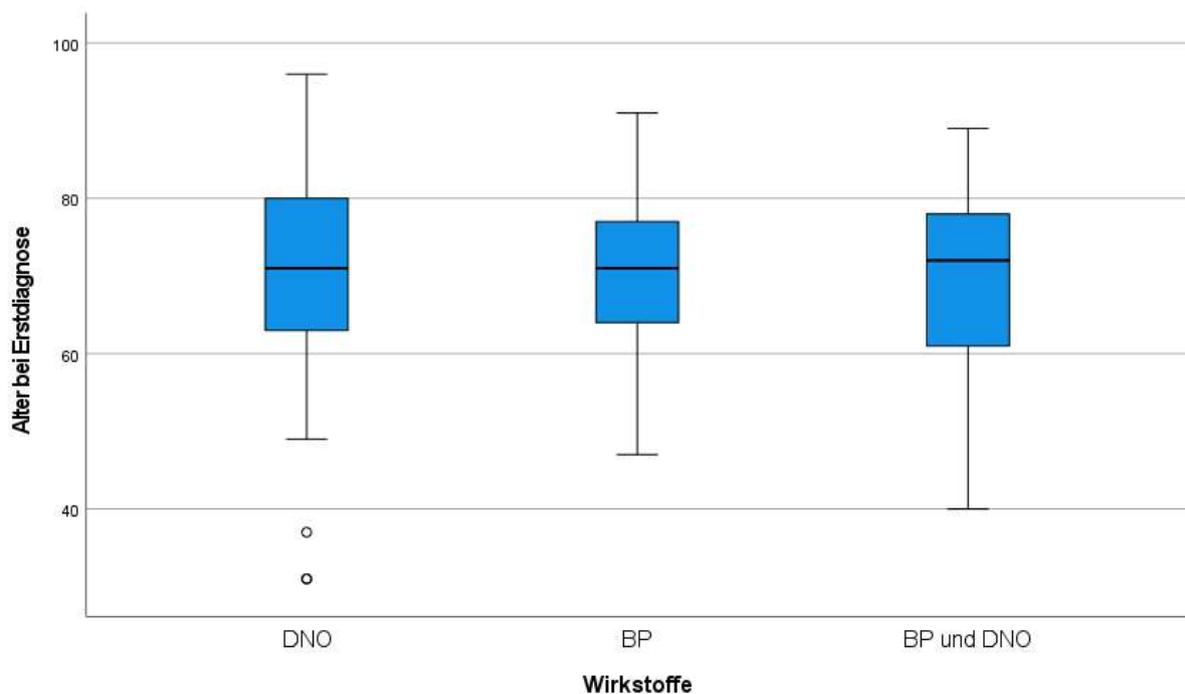


Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose in Jahren

Bei 45 Denosumabpatienten, 130 Bisphosphonatpatienten und neun mit beiden Wirkstoffen Behandelten konnten keine Angaben zum Alter bei Erstdiagnose eruiert werden, diese wurden in der zugehörigen Analyse nicht berücksichtigt.

Bei niedrigdosiert Behandelten wurde eine Kiefernekrose im Mittel erst einige Jahre später diagnostiziert als bei den hochdosiert Behandelten (DNO: $p=0,002$; BP: $p=0,019$; BP&DNO: $p= 0,047$).

4.2.3.1 Low-dose

Das Alter bei Erstdiagnose nahm unter Niedrigdosistherapie von Denosumabpatienten ($M=78,1$), zu mit beiden Wirkstoffen Behandelten ($M=76$), zu Bisphosphonatpatienten ($M=72,7$) ab, $p=0,175$ (Tabelle 9, Abbildung 6).

Tabelle 9: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (low-dose)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	78,1	10,8	80	55 - 96
BP	72,7	9,3	74	47 - 91
DNO&BP	76	11,9	79,5	61 - 89

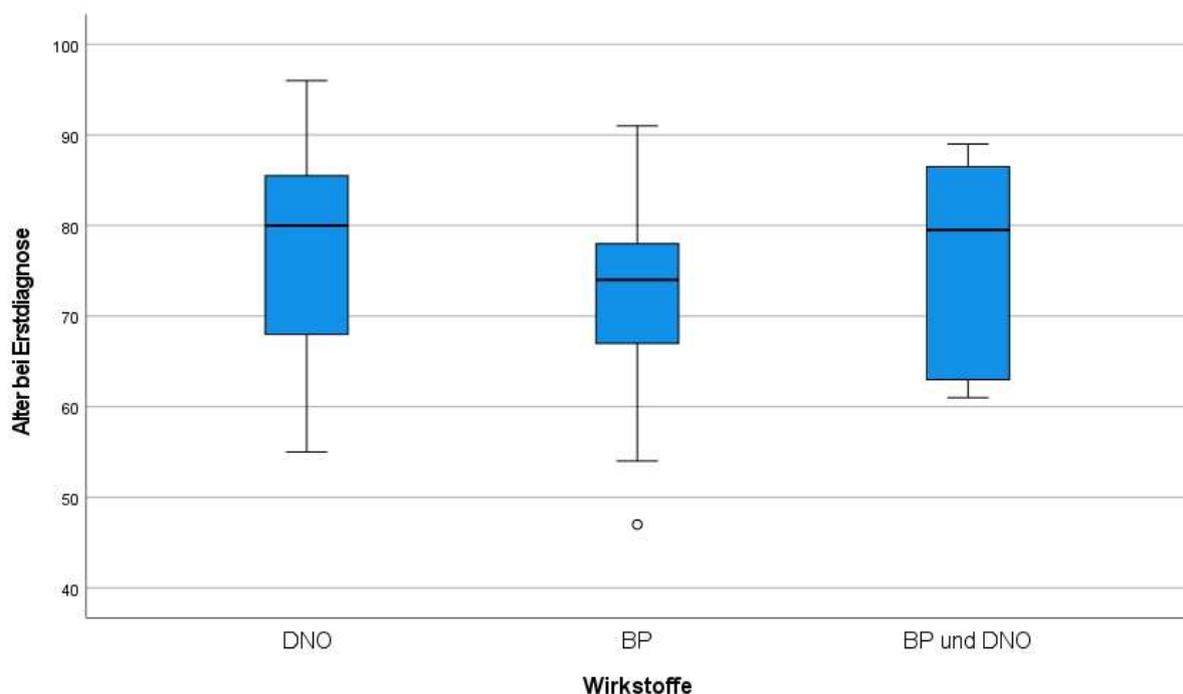


Abbildung 6: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (low-dose)

4.2.3.2 High-dose

Das Alter bei Erstdiagnose nahm unter Hochdosistherapie von Bisphosphonatpatienten (M=69,2), zu Denosumabpatienten (M=69,1), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=67,1) ab, $p=0,551$ (Tabelle 10, Abbildung 7).

Tabelle 10: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (high-dose)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	69,1	11,8	70	31 - 90
BP	69,2	9,2	70	50 - 87
DNO&BP	67,1	11,1	70	40 - 85

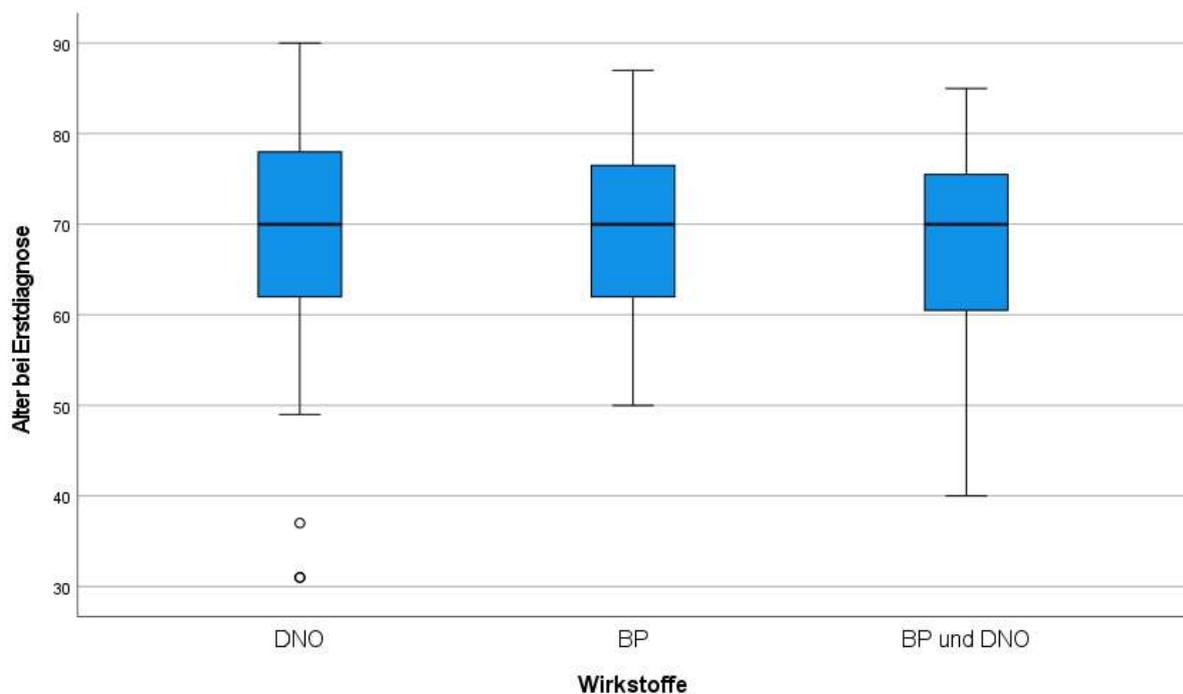


Abbildung 7: Alter bei Erstdiagnose in Jahren (high-dose)

4.2.4 Therapiedauer bis zur Erstdiagnose

Die Therapiedauer bis zur Erstdiagnose, gemessen in Monaten, nahm von Denosumabpatienten (M=38,3; SD=30,5), zu Bisphosphonatpatienten (M=56,1; SD=45,5), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=61,6; SD=51,9) zu, $p<0,001$ (Tabelle 11, Abbildung 8). Der Unterschied wurde sowohl zwischen den Gruppen singuläre

Denosumabtherapie und singuläre Bisphosphonattherapie ($p < 0,001$), als auch zwischen den Gruppen singuläre Denosumabtherapie und kombinierte Therapie aus Bisphosphonaten und Denosumab signifikant ($p = 0,020$).

Bei niedrigdosiert Behandelten kam es erst nach längerer Therapiezeit zur Diagnosestellung als bei den hochdosiert Behandelten (DNO: $p = 0,253$; BP: $p = 0,198$; BP&DNO: $p = 0,685$)

Tabelle 11: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	38,3	30,4	31	0 – 148
BP	56,1	45,5	42	1 - 238
BP&DNO	61,6	51,9	47	3 - 278

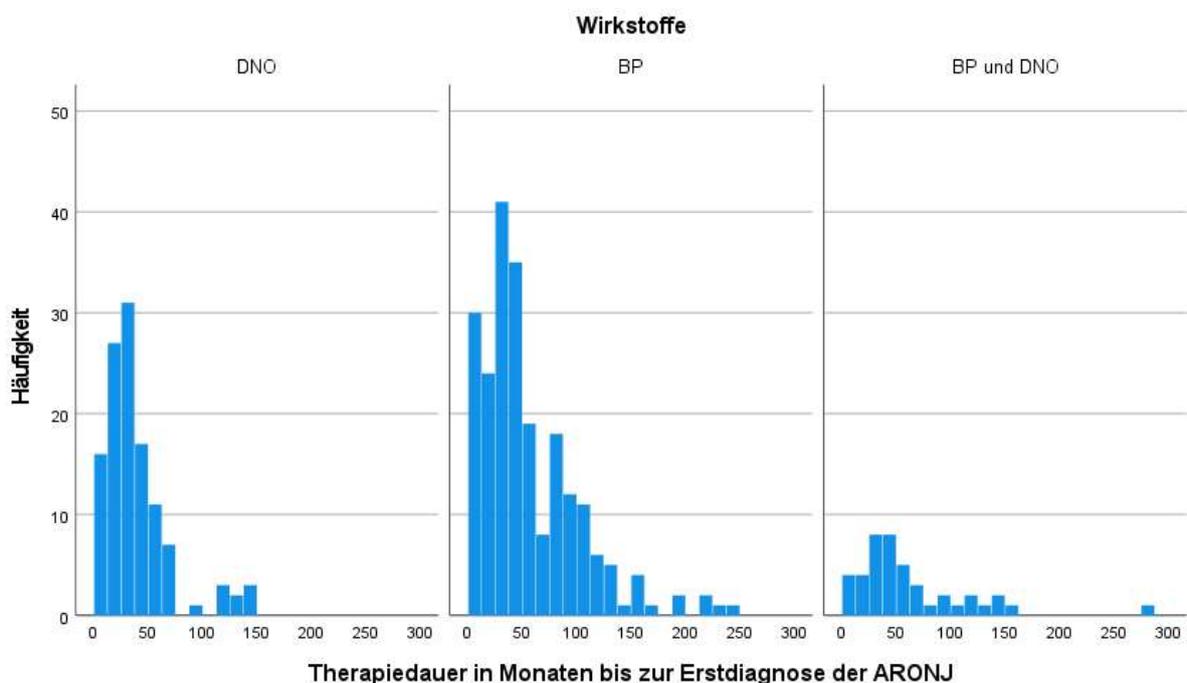


Abbildung 8: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ

Bei 43 mit Denosumab, 144 mit Bisphosphonaten und 13 mit beiden Wirkstoffen Behandelten konnten keine Angaben zur vergangenen Therapiedauer bis zur Erstdiagnose eruiert werden, diese wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

4.2.4.1 Low-dose

Die Therapiedauer bis zur Erstdiagnose gemessen in Monaten nahm bei den niedrigdosiert Behandelten von Denosumabpatienten (M=51,2), zu Bisphosphonatpatienten (M=65,4), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=70,6) zu, $p=0,464$ (Tabelle 12, Abbildung 9).

Tabelle 12: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose (low-dose)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	51,2	42,8	38	0 – 129
BP	65,4	35,4	55,5	12 - 153
BP&DNO	70,6	43,7	56	30 - 145

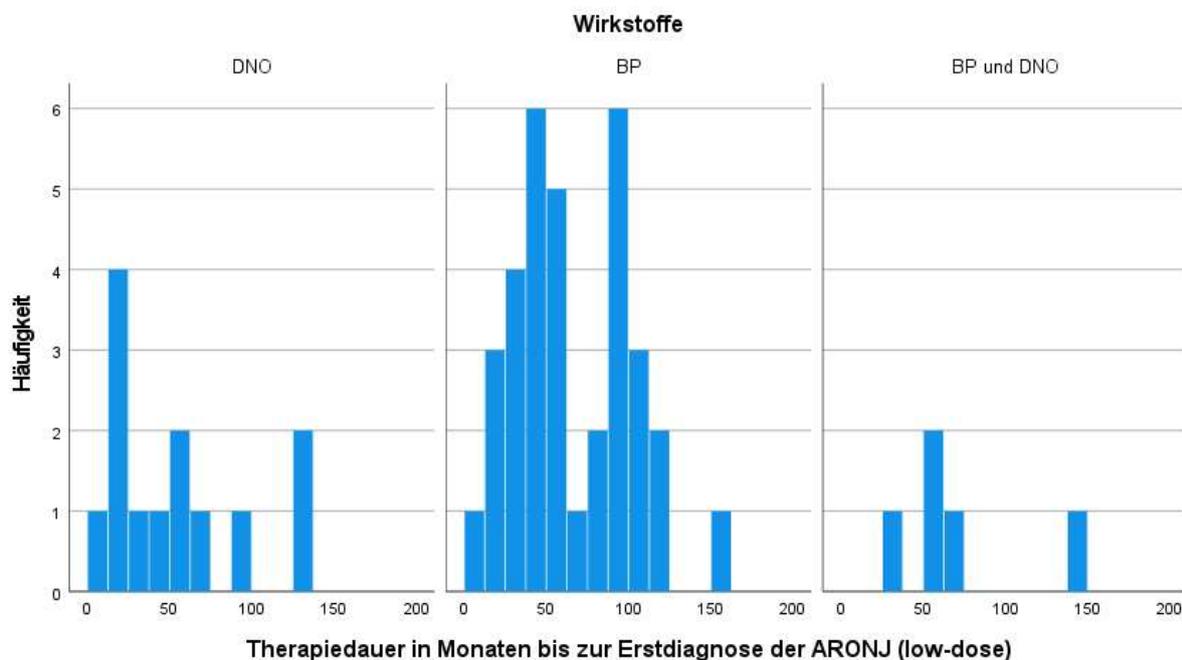


Abbildung 9: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ (low-dose)

4.2.4.2 High-dose

Die Therapiedauer bis zur Erstdiagnose gemessen in Monaten nahm unter Hochdosistherapie von Denosumabpatienten (M=36,7), zu Bisphosphonatpatienten (M=54,5), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=60,4) zu, $p<0,001$ (Tabelle 13, Abbildung 10). Der signifikante Unterschied zeigte sich sowohl zwischen den Gruppen singuläre Denosumabtherapie und

singuläre Bisphosphonattherapie ($p < 0,001$), als auch zwischen den Gruppen singuläre Denosumabtherapie und Kombination aus Bisphosphonaten und Denosumab ($p = 0,032$).

Tabelle 13: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose (high-dose)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	36,7	28,4	31	3 – 148
BP	54,5	47	39	1 - 238
BP&DNO	60,4	53,3	44,5	3 - 278

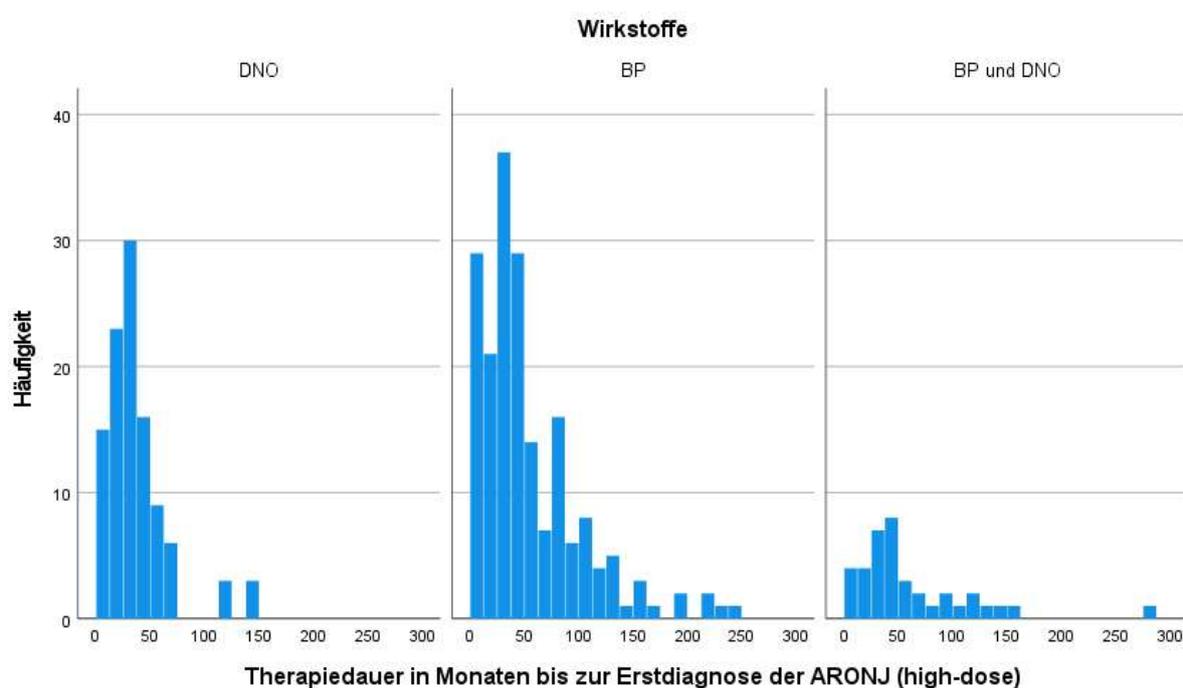


Abbildung 10: Therapiedauer in Monaten bis zur Erstdiagnose der ARONJ (high-dose)

4.3 Nekrosen

446 Patienten (DNO: 141, BP: 258, BP&DNO: 47) entwickelten insgesamt 694 Kiefernekrosen. Gezählt wurden synchrone Osteonekrosen, weitere Nekrosen in anderen Arealen und Rezidive (Nekrosen in der gleichen Region einer vorherigen). 208 Nekrosen entstanden unter Denosumab-, 398 unter Bisphosphonat- und 88 unter kombinierter Therapie.

Stadieneinteilung

Insgesamt fanden sich 208 (30%) Stadium-1-Nekrosen, 250 (36%) Stadium-2-Nekrosen und 236 Nekrosen (34%) Stadium-3-Nekrosen nach AAOMS.

Letztere gingen mit folgenden Komplikationen einher, Tabelle 14:

Tabelle 14: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen

Abszess/ extra orale Fistel	121	17,4%
Sinusitis maxillaris	122	17,6%
Pathologische Fraktur	19	2,7%

Bei einigen Patienten konnten mehrere Komplikationen nebeneinander evaluiert werden.

Lokalisation und Ausbreitung

Die Stadieneinteilung der AAOMS berücksichtigt nicht die genaue Lokalisation und Ausbreitung der Osteonekrosen. Der Kiefer wurde daher in der folgenden Analyse neben der Unterteilung in Oberkiefer (OK) und Unterkiefer (UK) zusätzlich in Sextanten segmentiert, Tabelle 15.

Tabelle 15: Einteilung der Kiefer in Sextanten zur Lokalisationsbeschreibung der ARONJ

Sextant	Regio	Bereich
1	18-14	OK-Seitenzähne rechts
2	13-23	OK-Frontzähne
3	24-28	OK-Seitenzähne links
4	38-34	UK-Seitenzähne links
5	33-43	UK-Frontzähne
6	44-48	UK-Seitenzähne rechts

Die Ausbreitung definiert sich durch die Summe der betroffenen Zahnregionen im Kiefer, beispielsweise entspricht eine Nekrose in Regio 34-36 einer Ausbreitung von drei.

4.3.1 Nekroseanzahl

Beim Großteil der 446 Patienten mit Nekroseentwicklung kam es zu ausschließlich einer Kiefernekrose (61,4%), dabei gab es prozentual wenig Unterschiede zwischen den Patienten unter Denosumabtherapie und den Patienten unter Bisphosphonattherapie, $p=0,070$ (Tabelle 16).

Hochdosiert Behandelte entwickelten häufiger eine höhere Anzahl an Nekrosen (DNO: $p=0,004$; BP: $p=0,338$; BP&DNO: $p=0,283$)

Tabelle 16: Nekroseanzahl

Nekroseanzahl		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
1	Anzahl	88	163	23	274
	% der Wirkstoffe	62,4%	63,2%	48,9%	61,4%
2	Anzahl	40	65	12	117
	% der Wirkstoffe	28,4%	25,2%	25,5%	26,2%
3	Anzahl	12	18	8	38
	% der Wirkstoffe	8,5%	7%	17%	8,5%
4	Anzahl	1	9	3	13
	% der Wirkstoffe	0,7%	3,5%	6,4%	2,9%
5	Anzahl	0	3	1	4
	% der Wirkstoffe	0%	1,2%	2,1%	0,9%
Gesamt	Anzahl	141	258	47	446
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%

4.3.1.1 Low-dose

Bei niedrigdosiert Behandelten entstanden in allen Gruppen in der Anzahl deutlich weniger Nekrosen als bei den hochdosiert Behandelten. Alle mit Denosumab Behandelten entwickelten mit einer Ausnahme singular eine Nekrose, $p=0,047$ (Tabelle 17).

Tabelle 17: Nekroseanzahl (low-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Nekroseanzahl 1	Anzahl	20	40	6	66
	% der Wirkstoffe	95,2%	74,1%	75%	79,5%
2	Anzahl	1	11	0	12
	% der Wirkstoffe	4,8%	20,4%	0%	14,5%
3	Anzahl	0	3	2	5
	% der Wirkstoffe	0%	5,6%	25%	6%
Gesamt	Anzahl	21	54	8	83
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%

4.3.1.2 High-Dose

Bisphosphonatpatienten entwickelten unter Hochdosistherapie anteilig am häufigsten ausschließlich eine Nekrose (60,3%), gefolgt von den Denosumabpatienten (56,7%) und den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (43,6%). Die Unterschiede wurden nicht signifikant, $p=0,079$ (Tabelle 18).

Tabelle 18: Nekroseanzahl (high-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Nekroseanzahl 1	Anzahl	68	123	17	208
	% der Wirkstoffe	56,7%	60,3%	43,6%	57,3%
2	Anzahl	39	54	12	105
	% der Wirkstoffe	32,5%	26,5%	30,8%	28,9%
3	Anzahl	12	15	6	33
	% der Wirkstoffe	10%	7,4%	15,4%	9,1%
4	Anzahl	1	9	3	13
	% der Wirkstoffe	0,8%	4,4%	7,7%	3,6%
5	Anzahl	0	3	1	4
	% der Wirkstoffe	0%	1,5%	2,6%	1,1%
Gesamt	Anzahl	120	204	39	363
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%

4.3.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung war bei den Denosumabpatienten, wie auch bei den anderen Kollektiven sehr ausgeglichen, $p=0,528$ (Abbildung 11).

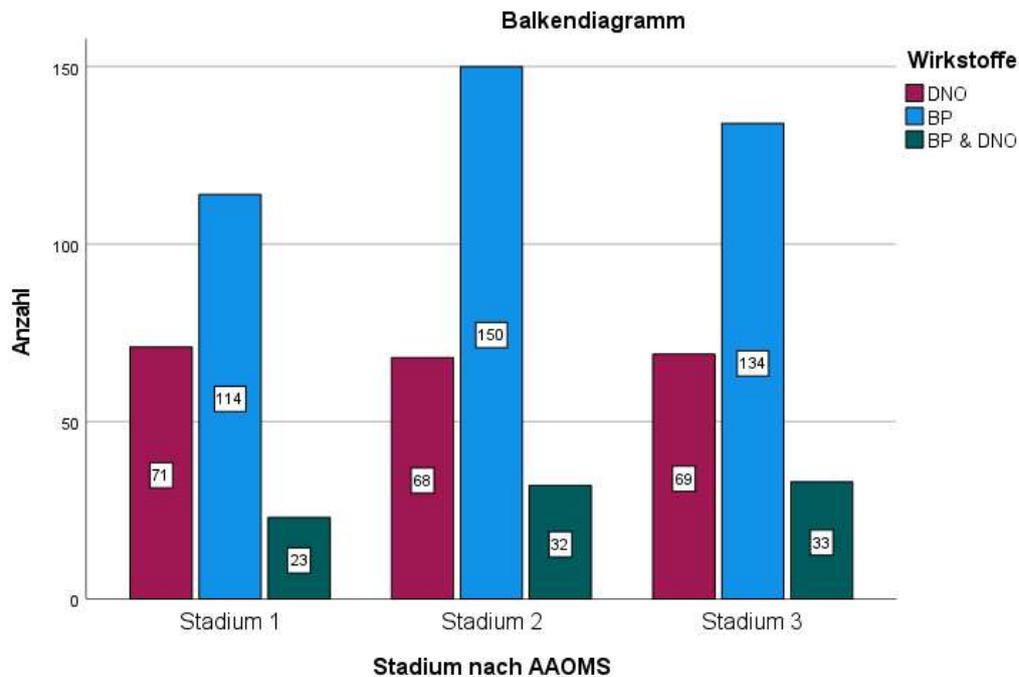


Abbildung 11: Stadieneinteilung

4.3.2.1 Low-dose

Bei den niedrigdosierten Behandelten entwickelten Denosumabpatienten größtenteils Stadium-2-Nekrosen (40,9%), während Bisphosphonatpatienten und mit beiden Wirkstoffen Behandelte v.a. Stadium-3-Nekrosen entwickelten (40% und 58,3%), $p=0,437$ (Tabelle 19).

Tabelle 19: Stadieneinteilung (low-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Stadium nach AAOMS	Stadium 1	Anzahl	5	21	1	27
		% der Wirkstoffe	22,7%	30%	8,3%	26%
	Stadium 2	Anzahl	9	21	4	34
		% der Wirkstoffe	40,9%	30%	33,3%	32,7%
	Stadium 3	Anzahl	8	28	7	43
		% der Wirkstoffe	36,4%	40%	58,3%	41,3%
Gesamt	Anzahl	22	70	12	104	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.3.2.2 High-dose

Bei den hochdosiert Behandelten entwickelten Denosumabpatienten vor allem Stadium-1-Nekrosen (35,5%), im Gegensatz zu den anderen beiden Kollektiven, welche am häufigsten Stadium-2-Nekrosen entwickelten (BP: 39,3%; BP&DNO: 36,8%). Die prozentualen Unterschiede zwischen den verschiedenen Stadien waren allerdings sehr gering, $p=0,406$ (Tabelle 20).

Tabelle 20: Stadieneinteilung (high-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Stadium nach AAOMS	Stadium 1	Anzahl	66	93	22	181
		% der Wirkstoffe	35,5%	28,4%	28,9%	30,7%
	Stadium 2	Anzahl	59	129	28	216
		% der Wirkstoffe	31,7%	39,3%	36,8%	36,6%
	Stadium 3	Anzahl	61	106	26	193
		% der Wirkstoffe	32,8%	32,3%	34,2%	32,7%
Gesamt	Anzahl	186	328	76	590	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.3.3 Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen

Auffallend bei der Betrachtung der Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen ist, dass Bisphosphonatpatienten deutlich mehr pathologische Frakturen erlitten als die anderen Kollektivgruppen. Bei den Denosumabpatienten entwickelte keiner eine pathologische Fraktur. Die Komplikationen Sinusitis und der Abszess bzw. die extraorale Fistel hielten sich bei den Denosumabpatienten die Waage, siehe Tabelle 21.

Tabelle 21: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Komplikationen der Stadium-3- Nekrosen	Sinusitis	Anzahl	39	60	22	121
		Innerhalb Wirkstoffe%	56,5%	44,8%	66,7%	
	Abszess/ e.o. Fistel	Anzahl	36	76	10	122
		Innerhalb Wirkstoffe%	52,2%	56,7%	30,3%	
	Pathologische Fraktur	Anzahl	0	16	3	20
		Innerhalb Wirkstoffe%	0%	11,9%	9,1%	
Gesamt		Anzahl	69	134	33	236

4.3.3.1 Low-dose

Bei Betrachtung des niedrigdosierten Kollektivs häuften sich bei den Bisphosphonatpatienten die Abszesse und extraorale Fisteln. Bisphosphonatpatienten hatten den größten Anteil an pathologischen Frakturen. Denosumabpatienten entwickelten, wie die mit beiden Wirkstoffen Behandelten, am häufigsten eine Sinusitis, siehe Tabelle 22.

Tabelle 22: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen (low-dose)

Komplikationen			Wirkstoffe			Gesamt
			DNO	BP	BP und DNO	
Komplikationen der Stadium-3- Nekrosen	Sinusitis	Anzahl	4	5	5	14
		Innerhalb Wirkstoffe%	50%	17,9%	71,4%	
	Abszess/ e.o. Fistel	Anzahl	4	21	1	25
		Innerhalb Wirkstoffe%	50%	75%	14,3%	
	Pathologische Fraktur	Anzahl	0	9	1	11
		Innerhalb Wirkstoffe%	0%	32,1%	14,3%	
Gesamt	Anzahl	8	28	7	43	

4.3.3.2 High-dose

Unter Hochdosistherapie fielen die Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen bei Bisphosphonatpatienten und Denosumabpatienten gleichmäßig aus. In beiden Kollektivgruppen hielten sich die Kieferhöhlenentzündungen und die Abszesse bzw. extraorale Fisteln die Waage (Tabelle 23).

Tabelle 23: Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen (high-dose)

Komplikationen			Wirkstoffe			Gesamt
			DNO	BP	BP&DNO	
Komplikationen der Stadium-3- Nekrosen	Sinusitis	Anzahl	35	55	17	107
		Innerhalb Wirkstoffe%	57,4%	51,9%	65,4%	
	Abszess/ e.o. Fistel	Anzahl	32	55	9	96
		Innerhalb Wirkstoffe%	52,5%	51,9%	34,6%	
	Pathologische Fraktur	Anzahl	0	7	2	9
		Innerhalb Wirkstoffe %	0%	6,6%	7,7%	
Gesamt	Anzahl	61	106	26	193	

4.3.4 Besiedelung mit Actinomyceten

Von den 694 Kiefernekrosen waren 275 (39,6%) mit Actinomyceten Drusen besiedelt. Bei den Denosumabpatienten war der prozentuale Anteil mit 33,7% leicht kleiner als bei den anderen beiden Gruppen (BP: 44,5%; BP&DNO: 36,4%), $p=0,008$ (Tabelle 24).

Tabelle 24: Nekrosebesiedelung mit Actinomyceten

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Besiedelung mit Actinomyceten	nein	Anzahl	142	221	56	419
		% der Wirkstoffe	68,3%	55,5%	63,6%	60,4%
	ja	Anzahl	66	177	32	275
		% der Wirkstoffe	31,7%	44,5%	36,4%	39,6%
Gesamt	Anzahl	208	398	88	694	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.3.4.1 Low-Dose

Bei Betrachtung der niedrigdosiert Behandelten war der prozentuale Anteil an mit Actinomyceten Drusen besiedelten Nekrosen bei dem Kollektiv der Denosumabpatienten leicht geringer als bei den anderen Gruppen, $p=0,820$ (Tabelle 25).

Tabelle 25: Nekrosebesiedelung mit Actinomyceten (low-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Besiedelung mit Actinomyceten	nein	Anzahl	15	43	7	65
		% der Wirkstoffe	68,2%	61,4%	58,3%	62,5%
	ja	Anzahl	7	27	5	39
		% der Wirkstoffe	31,8%	38,6%	41,7%	37,5%
Gesamt	Anzahl	22	70	12	104	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.3.4.2 High-Dose

Bei den hochdosiert Behandelten war der Anteil an mit Actinomyceten Drusen besiedelten Nekrosen bei den Denosumabpatienten am geringsten, $p=0,005$ (Tabelle 26).

Tabelle 26: Nekrosebesiedelung mit Actinomyceten (high-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Besiedelung mit Actinomyceten	nein	Anzahl	127	178	49	354
		% der Wirkstoffe	68,3%	54,3%	64,5%	60%
	ja	Anzahl	59	150	27	236
		% der Wirkstoffe	31,7%	45,7%	35,5%	40%
Gesamt	Anzahl	186	328	76	590	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.3.5 Rezidivnekrosen

Die Nekrosen unter Denosumabtherapie hatten prozentual gesehen den kleinsten Anteil an Rezidivnekrosen (27,4%), gefolgt von den Nekrosen unter Bisphosphonattherapie (28,1%) und den Nekrosen von den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (30,7%). Insgesamt waren die Unterschiede jedoch sehr gering, $p=0,847$ (Tabelle 27).

Unter Hochdosistherapie entstanden in allen Kollektiven deutlich mehr Rezidive als unter Niedrigdosistherapie (DNO: $p=0,011$; BP: $p=0,0499$; BP&DNO: $p=0,0748$)

Tabelle 27: Anteil Rezidivnekrosen

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Rezidiv	nein	Anzahl	151	286	61	498
		% der Wirkstoffe	72,6%	71,9%	69,3%	71,8%
	ja	Anzahl	57	112	27	196
		% der Wirkstoffe	27,4%	28,1%	30,7%	28,2%
Gesamt	Anzahl	208	398	88	694	
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%	

4.3.5.1 Low-dose

Unter Niedrigdosistherapie war auffallend, dass bei den Denosumabpatienten nur eine der entstandenen Nekrosen ein Rezidiv darstellte, während bei den anderen beiden Kollektiven der Rezidivanteil deutlich höher lag (BP: 18,6%; BP und DNO: 25%), $p=0,161$ (Tabelle 28).

Tabelle 28: Anteil Rezidivnekrosen (low-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Rezidive	nein	Anzahl	21	57	9	87
		% der Wirkstoffe	95,5%	81,4%	75%	83,7%
	ja	Anzahl	1	13	3	17
		% der Wirkstoffe	4,5%	18,6%	25%	16,3%
Gesamt		Anzahl	22	70	12	104
		% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%

4.3.5.2 High-dose

Bei den hochdosiert Behandelten war der Rezidivanteil der entstandenen Nekrosen sehr ausgeglichen (DNO: 30,1%; BP: 30,2%; BP und DNO: 31,6%), $p=0,969$ (Tabelle 29).

Tabelle 29: Anteil Rezidivnekrosen (high-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt	
		DNO	BP	BP&DNO		
Rezidive	nein	Anzahl	130	229	52	411
		% der Wirkstoffe	69,9%	69,8%	68,4%	69,7%
	ja	Anzahl	56	99	24	179
		% der Wirkstoffe	30,1%	30,2%	31,6%	30,3%
Gesamt		Anzahl	186	328	76	590
		% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%

4.3.6 Lokalisation

Der Oberkiefer war seltener betroffen als der Unterkiefer, Tabelle 30. Statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der Kollektivgruppen fanden sich weder im Oberkiefer ($p=0,721$), noch im Unterkiefer ($p=0,347$).

Tabelle 30: Kieferbeteiligung

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Oberkiefer	Anzahl	76	135	33	244
	Innerhalb Wirkstoffe%	36,5%	34%	37,5%	35,2%
Unterkiefer	Anzahl	153	301	60	514
	Innerhalb Wirkstoffe%	73,6%	75,8%	68,2%	74,2%
Gesamt	Anzahl	208	397	88	693

4.3.6.1 Low-Dose

Unter niedrigdosierter Therapie fanden sich sowohl bei den Denosumab- (86,4%), als auch bei den Bisphosphonatpatienten (85,7%) die Nekrosen hauptsächlich im Unterkiefer. Der Oberkiefer war diesen beiden Kollektiven jeweils nur wenig betroffen (DNO=18,2%, BP=17,1%). Bei den mit beiden Wirkstoffen Behandelten fiel das Ergebnis ausgeglichener aus (OK=58,3%, p=0,006; UK= 58,3%, p=0,060), Tabelle 31.

Tabelle 31: Kieferbeteiligung (low-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Oberkiefer	Anzahl	4	12	7	23
	Innerhalb Wirkstoffe%	18,2%	17,1%	58,3%	
Unterkiefer	Anzahl	19	60	7	86
	Innerhalb Wirkstoffe%	86,4%	85,7%	58,3%	
Gesamt	Anzahl	22	70	12	104

4.3.6.2 High-dose

Unter Hochdosistherapie fanden sich in allen Kollektivgruppen die Nekrosen hauptsächlich im Unterkiefer (DNO: 72%; BP: 73,7%; BP&DNO: 69,7%). Der Oberkiefer war bei allen Kollektivgruppen deutlich weniger betroffen (DNO: 38,7%; BP: 37,6%; BP&DNO: 34,2%; OK: p=0,792; UK: p=0,792), siehe Tabelle 32.

Tabelle 32: Kieferbeteiligung (high-dose)

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Oberkiefer	Anzahl	72	123	26	221
	Innerhalb Wirkstoffe%	38,7%	37,6%	34,2%	
Unterkiefer	Anzahl	134	241	53	428
	Innerhalb Wirkstoffe%	72%	73,7%	69,7%	
Gesamt	Anzahl	186	327	76	589

4.3.7 Ausbreitung

Die durchschnittliche Ausbreitung wurde von Denosumabpatienten (M=4,1; SD=3,7), zu Bisphosphonatpatienten (M=3,9; SD=2,9), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=3,5; SD=2,5) kleiner, $p=0,299$ (Tabelle 33).

Tabelle 33: Nekroseausbreitung

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	4,1	3,2	3	1 – 18
BP	3,9	3	3	1 - 18
BP&DNO	3,5	2,5	3	1 - 16

Niedrigdosiert Behandelte hatten im Durchschnitt eine kleinere Nekroseausbreitung als hochdosiert Behandelte (DNO: $p=0,177$; BP: $p=0,572$; BP&DNO: $p=0,572$)

4.3.7.1 Low-dose

Die durchschnittliche Ausbreitung wurde von Bisphosphonatpatienten (M=3,7), zu Denosumabpatienten (M=3,2), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=3,2) kleiner, $p=0,669$ (Tabelle 34).

Tabelle 34: Nekroseausbreitung (low-dose)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	3,2	3,1	2	1 – 10
BP	3,5	2,6	3	1 – 13
BP&DNO	3,2	2,6	2	1 - 11

4.3.7.2 High-dose

Die durchschnittliche Ausbreitung wurde von Denosumabpatienten (M=4,2; SD=3,2), zu Bisphosphonatpatienten (M=3,9; SD=3,0), zu den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (M=3,6; SD=2,5) kleiner, $p=0,288$ (Tabelle 35).

Tabelle 35: Nekroseausbreitung (high-dose)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range
DNO	4,2	3,2	3	1 – 18
BP	4	3	3	1 – 18
BP&DNO	3,6	2,5	3	1 - 16

4.4 Risikofaktoren

4.4.1 Radiatio

Insgesamt hatten 33 der 446 Nekrosepatienten als Risikofaktor eine Radiotherapie, Tabelle 36. Die Nekrosen befanden sich in 64,7% im Unterkiefer, im 29,4% im Oberkiefer und in 5,9% der Fälle waren beide Kiefer betroffen.

Tabelle 36: Nekroserate bei zusätzlicher Radiotherapie

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Radiatio im Kopf/Hals/Wirbelsäulenbereich	Anzahl	10	17	6	33
	% der Wirkstoffe	7,1%	6,6%	12,8%	7,4%
Gesamt	Anzahl	141	258	47	446
	% der Wirkstoffe	100%	100%	100%	100%

4.4.2 Lokale Risikofaktoren

4.4.2.1 Triggerfaktoren

Bei einem Großteil der Nekrosen konnten Triggerfaktoren eruiert werden, welche möglicherweise eine Ursache für die Entstehung der Nekrose darstellen könnten (Tabelle 37). Neben den in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Auslösern, ließen noch weitere in der Analyse identifiziert. Diese wurden aufgrund ihres geringen Aufkommens (<1%) nicht in die Tabelle aufgenommen. Diese Triggerfaktoren umfassen: Knochenatrophie (n=6), entzündetes Osteosynthesematerial (n=5), Parodontitistherapie/ Zahnsanierung (n=4), Wurzelspitzenresektionen (n=3), Sinusitis vor ARONJ ohne MAV (n=3), retinierter Zahn (n=3), Fremdkörper (n=2), Einbisse der Antagonisten (n=2), Probeexzision (n=2), gelockerter Zahnersatz (n=1) und Knochenaugmentation (n=1).

Tabelle 37: Triggerfaktoren der Kiefernekrosen

Triggerfaktor	Wirkstoffe			Gesamt
	DNO	BP	BP&DNO	
Zahntfernung unklarer Anamnese	87	182	42	311
stark zerstörte Zähne/ Wurzelrest/ Spontanverlust	47%	45,3%	55,3%	46,9%
Parodontal geschädigtes Gebiss	37	72	11	120
Prothesendruckstelle	20%	17,9%	14,5%	18,1%
apikale Osteolyse/ Zyste	37	70	9	116
Implantation	20%	17,4%	11,8%	17,5%
Knochenkanten	6	25	4	35
	3,2%	6,2%	5,3%	5,3%
	7	13	3	23
	3,8%	3,2%	3,9%	3,5%
	5	6	2	13
	2,7%	1,5%	2,6%	2%
	3	9	1	13
	1,6%	2,2%	1,3%	2%
Gesamt	185	402	76	663
	100%	100%	100%	100%

4.4.2.2 Dentale Implantate:

29 Patienten entwickelten eine Nekrose im Bereich des Implantats bzw. der Implantate (Tabelle 38). Bei 22 Patienten lag der Insertionszeitpunkt der Implantate vor dem Start der Antiresorptivtherapie, neun Patienten erhielten ihre Implantate unter laufender Antiresorptivtherapie.

Tabelle 38: Nekroserate im Bereich dentaler Implantate

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Nekroseentwicklung im Bereich Implantat	Anzahl	11	16	2	29
	% der Wirkstoffe	7,8%	6,2%	4,3%	6,5%

4.4.2.3 Wurzelkanalbehandlungen:

Bei 48 (10,76%) Patienten entwickelte sich eine Kiefernekrose in der Region einer Wurzelkanalbehandlung (WKB). In einigen Fällen ließen sich spezielle Komplikationen der WKB eruieren, die auf eine Insuffizienz der WKB hinwiesen. Dazu gehören mitunter eine unzureichende Wurzelfüllung (nicht randständig oder nicht auf voller Länge gefüllt), ein stark zerstörter Zahn, ein apikales Entzündungsgeschehen oder ein erweiterter parodontaler Spalt. Im Falle eines sowohl klinisch und röntgenologisch suffizient erscheinenden wurzelkanalbehandelten Zahnes kam es ausschließlich bei 5 Patienten (1,1%) zur Entstehung einer Kiefernekrose. In der Region insuffizient erscheinender wurzelkanalbehandelte Zähne entstand bei 43 Patienten (9,6%) eine Kiefernekrose.

Die Ergebnisse der Analyse unterteilt nach den verschiedenen Wirkstoffen sind nachfolgend aufgeführt, Tabelle 39 und Tabelle 40.

Tabelle 39: Nekroserate im Bereich suffizient erscheinender WKB

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Nekrose im Bereich einer suffizienten WKB	Anzahl	2	1	2	5
	% der Wirkstoffe	1,4%	0,4%	4,2%	1,1%

Tabelle 40: Nekroserate im Bereich insuffizient erscheinender WKB

		Wirkstoffe			Gesamt
		DNO	BP	BP&DNO	
Nekrose im Bereich einer insuffizienten WKB	Anzahl	16	22	5	43
	% der Wirkstoffe	11,3%	8,5%	10,6%	9,6%

5 Diskussion

5.1 Dosis

Die prävalentesten Grunderkrankungen, welche der Antiresorptivtherapie zugrunde lagen waren das Mammakarzinom, das Prostatakarzinom und die Osteoporose. Dies deckt sich mit den Angaben der aktuellen Literatur (12, 51, 65, 123, 129). Das bekanntermaßen erhöhte Risiko für Kiefernekrosen bei Patienten mit einer bösartigen Primärerkrankung ist neben der Dosis auf die Applikationsform (oral vs. intravenös), die zusätzliche Medikation u.a. von Chemotherapeutika und Immunsuppressiva, sowie die allgemein verminderte (orale) Gesundheit zurückzuführen (168). Ein weiterer Grund für das erhöhte Nekroseaufkommen bei Malignompatienten könnten die strengen und engmaschigen Kontrollintervalle und die daraus folgende Früherkennung von Kiefernekrosen darstellen.

5.2 Geschlecht

Unter den Patienten waren 255 Frauen und 191 Männer, was einem Verhältnis von 1,34 entspricht. Unter den Denosumabpatienten gab es 78 Frauen und 63 Männer. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,24 (Vgl. BP: 1,28; BP&DNO: 2,13). Auch diese Werte liegen innerhalb der in der Literatur angegebenen Werte 0,7959 (123) und 1,601 (169). Begründet wird das häufigere Auftreten von Nekrosen unter Frauen einerseits über die häufig auftretenden Brustkrebspatienten andererseits durch die Tatsache, dass auch die Osteoporose vornehmlich Frauen betrifft.

5.3 Alter bei Therapiebeginn und Erstdiagnose

Die Erstdiagnose der ARONJ wurde, wie in der Literatur beschrieben, in allen Kollektiven in fortgeschrittenen Lebensjahrzenten diagnostiziert. Ebenfalls ist in der Universitätsmedizin Mainz die Altersspanne bei der Erstdiagnose sehr breit ausgefallen (4, 65, 123, 148, 170-172). Dabei waren Patienten unter Niedrigdosistherapie, wie erwartet, bei Erstdiagnose im Durchschnitt älter (DNO: 78,1 Jahre; BP: 72,7 Jahre; BP&DNO: 76 Jahre) als hochdosiert Behandelte (DNO: 69,1 Jahre; BP: 69,2 Jahre; BP&DNO: 67 Jahre (4, 65, 172)). Sowohl Osteoporose als auch Tumore sind primär Erkrankungen des höheren Lebensalters und plausibilisieren die Ergebnisse. Ein Bias liegt vor, da bei einigen Patienten keine Angaben zum Therapiestart oder zum Alter bei Erstdiagnose erhoben werden konnten. Viele Patienten

stellten sich nicht schon bei der ersten, sondern erst bei der dritten oder vierten Nekrose in der Universitätsmedizin vor. Die Anamnese war in diesen Fällen nicht ausreichend dokumentiert.

5.4 Therapiedauer bis zur Erstdiagnose

Die Therapiezeit bis zum Auftreten der ersten Nekrose variierte stark. Gemäß der aktuellen Literatur kam es häufig bereits in den ersten Therapiemonaten zur Nekroseentwicklung, vereinzelt jedoch erst nach einigen Jahren (31, 32, 122, 129, 172-175). In der Universitätsmedizin Mainz entwickelten Denosumabpatienten, im Vergleich zu den anderen Kollektiven, sowohl unter Hochdosistherapie (DNO: 36,7 Monate; BP: 54,5 Monate; BP&DNO: 60,4 Monate) als auch unter Niedrigdosistherapie (DNO: 51,6 Monate; BP: 56,1 Monate; BP&DNO: 61,6 Monate) statistisch signifikant nach kürzerer Therapiedauer eine Kiefernekrose ($p < 0,001$). Diese Erkenntnisse sind in der aktuellen Literatur bereits beschrieben (176-178).

5.5 Nekroseanzahl

Die größte Nekroseanzahl (im Durchschnitt 1,8 Nekrosen pro Patienten) entwickelten die mit beiden Wirkstoffen Behandelten. Zwischen den Denosumabpatienten und den Bisphosphonatpatienten gab es kaum Unterschiede (1,48 und 1,54 Nekrosen pro Behandelten). In der aktuellen Literatur wird der aufeinanderfolgende Einsatz von Bisphosphonaten und Denosumab als Risikofaktor zur Entstehung von Osteonekrosen beschrieben (179-181). Prozentual gesehen entwickelte in der Analyse das Patientenkollektiv unter Bisphosphonattherapie (63,2%) am häufigsten singular eine Nekrose (DNO: 62,4%; BP&DNO: 48,9%). Patienten unter Hochdosistherapie entwickelten im Durchschnitt bei allen Kollektiven eine höhere Anzahl an Nekrosen, was allerdings nur bei dem Denosumabkollektiv statistisch signifikant wurde ($p = 0,004$).

5.6 Stadieneinteilung

Im Hinblick auf die Stadieneinteilung von Kiefernekrosen nach AAOMS gibt es unter Therapie mit Denosumab weniger Literatur. Bezüglich der Therapie mit Bisphosphonaten berichten Studien von einem vermehrten Aufkommen von Stadium-2-Nekrosen (65-66%), gefolgt von Stadium-3-Nekrosen (15-18%) und Stadium-1-Nekrosen (13-16%) (12, 65). Das verminderte Auftreten der Stadium-1-Nekrosen könnte auf deren langen asymptomatischen Verlauf

zurückzuführen sein. Die Betroffenen stellen sich nur selten symptomlos vor, meist erst im weiter fortgeschrittenen Krankheitsverlauf. Eine höhere Dunkelziffer der Stadium-1- Nekrosen ist zu vermuten. Die Stadieneinteilung nach AAOMS fiel bei den Ergebnissen der Universitätsmedizin Mainz sehr ausgeglichen aus. Bei den Denosumabpatienten dominierten die Stadium-1-Nekrosen (34,1%), gefolgt von den Stadium-3-Nekrosen (33,2%) und den Stadium-2-Nekrosen (32,7%). Bei der Betrachtung der Bisphosphonatpatienten überwogen hingegen die Stadium-2-Nekrosen (37,7%) bzw. bei den mit beiden Wirkstoffen Behandelten die Stadium-3-Nekrosen (37,5%). Begründend für diese Ergebnisse könnten die mittlerweile regelmäßig stattfindenden Kontrolltermine und die Maßnahmen zur Prävention von Kiefernekrosen sein. Da heutzutage die Ätiologie von Kiefernekrosen unter Antiresorptivtherapie weit verbreitet ist, werden Kiefernekrosen partiell schneller entdeckt, früher therapiert und folglich erscheint die Stadieneinteilung ausgeglichener.

5.7 Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen

Die Angaben zu den Komplikationen der Stadium-3-Nekrosen, die in der Literatur zu finden sind, variieren stark. Fileul berichtete 2010 von der Fistel als häufigster Komplikation bei Kiefernekrosen mit 28%, einer Sinusitis mit 26%, einer pathologischen Fraktur mit 23% und einem Abszess mit 15% (12). In anderen Studien wurde eine Beteiligung des Sinus maxillaris in 13,5% oder sogar 43,9% beschrieben (172, 182). Pathologische Frakturen wurden dahingegen deutlich seltener beobachtet (3% und 6,5%) (172, 183). Die Ergebnisse der Universitätsmedizin Mainz befinden sich im Rahmen der in der Literatur angegebenen Werte. Die Kieferhöhle war in 20,5% der Fälle betroffen, am häufigsten bei den mit beiden Wirkstoffen Behandelten (DNO: 18,8%; BP: 15,1%; BP&DNO: 25%). Auffällig wurde, dass in dem Denosumabkollektiv kein Patient eine pathologische Fraktur erlitt (Vgl. BP: 4,0%; BP&DNO: 3,4%). Diese Ergebnisse lassen nicht automatisch auf eine verminderte Ereignisrate von pathologischen Frakturen bei Denosumabpatienten im Vergleich zu Bisphosphonatpatienten schließen. Ebenfalls könnte die Ursache in dem Zuwachs an Erkenntnis über Ätiologie und Pathogenese der Kiefernekrosen und der zunehmenden Forschung in der Prävention innerhalb der vergangenen Jahre begründet sein. Folglich enden Kiefernekrosen, aufgrund früher Intervention, immer seltener im schwerwiegenden Stadium mit pathologischen Fraktur. Die Patienten der Universitätsmedizin Mainz, welche eine pathologische Fraktur erfuhren, waren zwischen 56 und 88 Jahren alt, von denen acht niedrigdosiert und sieben hochdosiert therapiert wurden. Neben der Allgemeinerkrankung, die begründend für die Antiresorptivtherapie war, litten neun Patienten an einer arteriellen Hypertonie, sowie fünf an Diabetes mellitus. Sieben Patienten begannen die Antiresorptivtherapie bereits vor dem Jahr 2010. Die Therapiedauer wies eine hohe Divergenz auf (4-145 Monate), im Mittel lag sie bei

46,5 Monaten. Bei vier Patienten konnte keine Angabe zur Therapiedauer erhoben werden. Triggerfaktoren für die Kiefernekrosen waren u.a. Parodontitis oder Periimplantitis, stark zerstörte Zähne und Zahnextraktionen.

5.8 Besiedelung mit Actinomyceten

Wie in der Literatur beschrieben, waren die Kiefernekrosen häufig assoziiert mit Actinomyceten Drusen (6, 12, 53, 55-59, 184, 185). Denosumabpatienten schienen in der Analyse weniger häufig betroffen (31,7%) als Bisphosphonatpatienten (44,5%) und mit beiden Wirkstoffen Behandelte (36,4%). Unterschiede zwischen Hochdosis- und Niedrigdosistherapie wurden in keinem Kollektiv signifikant. Aktuell veröffentlichte Studien beschreiben allerdings, dass aufgrund mangelnder Testverfahren Actinomycetenspezies in Routineuntersuchungen häufig nicht erfasst werden und folglich, die tatsächliche Besiedelung oft unterschätzt wird (186). Ein Bias liegt vor, da die Ergebnisse bei gezielter Suche nach Actinomyceten mit speziellen Testverfahren anders ausfallen könnten.

5.9 Rezidivnekrosen

Gemäß den Angaben der Literatur entwickelte ein Teil der Patienten in der Universitätsmedizin Mainz Rezidivnekrosen (123). Innerhalb der Kollektive lag der größte Anteil (30,7%) bei den mit beiden Wirkstoffen Behandelten, was aber nicht statistisch signifikant wurde (Vgl. BP: 28,1%; DNO: 27,4%). Signifikant wurde allerdings, sowohl bei dem Denosumabkollektiv, als auch bei dem Bisphosphonatkollektiv eine niedrigere Rezidivrate bei Niedrigdosistherapie (DNO: 4,5%; BP: 18,6%) als bei Hochdosistherapie (DNO: 30,1%; BP: 30,2%). Im Allgemeinen waren die Rezidivraten etwas geringer als in der Literatur beschrieben (30-46%) (123, 172). Die Senkung der Rezidivquoten im Verlaufe der Jahre ist bereits in der Literatur diskutiert worden, verantwortlich dafür sind womöglich die neuen Kenntnisse über Ätiologie und Therapiemöglichkeiten der ARONJ (123).

5.10 Nekroselokalisation und -ausbreitung

Die Nekrosen waren, wie erwartet und anderen Studien entsprechend, sowohl bei den Denosumabpatienten als auch bei den anderen Kollektiven, gehäuft im Unterkieferseitenzahnbereich lokalisiert (4, 12, 40-42, 65, 73, 122, 123, 147, 172, 187). Ursächlich dafür sind mitunter die strukturellen anatomischen Unterschiede des Unterkiefers, mit einer dicken und kompakten Kortikalis, verglichen mit dem Oberkiefer, der durch gut

vaskularisierten spongiösen Knochen gekennzeichnet ist. Die im Unterkiefer verminderte Durchblutung begünstigt ebenfalls die Entstehung von Nekrosen (31, 45, 47, 129, 150, 188-191). In der Analyse der Ausbreitung ließen sich nur geringe Unterschiede innerhalb der unterschiedlichen Kollektiven festhalten. Angaben in der Literatur gibt es dazu bisher keine. Bei Denosumabpatienten fielen die Nekrosen im Durchschnitt etwas größer aus (4,1 Zahnregionen) als bei den Bisphosphonatpatienten (3,9 Zahnregionen) und den kombiniert Behandelten (3,5 Zahnregionen). Unter Hochdosistherapie waren die Nekrosen in allen Kollektiven im Mittel etwas größer als unter Niedrigdosistherapie. Dies wurde bei der statistischen Auswertung nicht signifikant.

5.11 Risikofaktoren

5.11.1 Radiatio

7,4% der Patienten hatten eine zusätzliche Radiatio. Die Verteilung der Nekrosen auf Oberkiefer und Unterkiefer (35,2% und 74,2%) unterschied sich nur wenig von den anderen Patienten (OK: 29,4%; UK: 64,7%).

5.11.2 Lokale Risikofaktoren

Es ließ sich feststellen, dass Zahnextraktionen bei allen Patientengruppen als häufigste Ursache einer Nekrose vorangingen. Dies stimmt mit den Kenntnissen der aktuellen Literatur überein (2, 4, 12, 32, 41, 45, 73, 122, 123, 128, 129, 147, 148, 150, 187, 192, 193). Die Entfernung der Zähne per se stellt jedoch meist nicht den Triggerfaktor dar, sondern die pathologischen Umstände, die zu der Zahnextraktion führten. Problematisch ist bei der Analyse, dass aus der Anamnese der Patienten der Grund für die Entfernung nicht immer ersichtlich wurde. Zusammenhänge mit Risikofaktoren, wie dentale Erkrankungen und periapikale Läsionen, werden in der Literatur aktuell häufig diskutiert (41, 151, 192). Parodontale Erkrankungen sind in der Literatur ebenfalls als auslösende Triggerfaktoren der Kiefernekrosen beschrieben (73, 129, 148, 150-152, 193).

Dentale Implantate

Schleimhautläsionen (ausgelöst durch Prothesendruckstellen) können die Ursache für Kiefernekrosen darstellen (194, 195). Daher spielen dentale Implantate durch die Möglichkeit eines schleimhautentlastenden Zahnersatzes eine wichtige Rolle in der kaufunktionellen

Rehabilitation. Die Indikation dentaler Implantate bei Patienten unter Antiresorptivtherapie sollte laut der 2016 veröffentlichten S3-Leitlinie nur unter gezielter Berücksichtigung spezieller Faktoren (individuelles Nekroserisiko, onkologische Prognose, Mundhygiene und Infektionsherde, etc.) gestellt werden (113). 29 (6,5%) der 446 Nekrosepatienten in der Universitätsmedizin Mainz entwickelten die Kiefernekrose in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem dentalen Implantat. Hiervon wurden 22 bereits vor der Antiresorptivtherapie inseriert. In der Literatur sind sowohl Fallberichte von Erfolg nach Implantation bei Antiresorptivtherapie, als auch Fallberichte von Misserfolgen zu finden (129, 159-165, 196-200). Bei Bisphosphonatpatienten sind Studien mit Erfolgsraten von 85,7% bzw. 88% beschrieben, welche ihre Implantate nach Start der Bisphosphonattherapie inseriert bekamen. In diesen Studien wurden die Behandelten allerdings vorwiegend mit niedriger Dosis aufgrund einer Osteoporose therapiert (165, 199, 201, 202). Bezüglich der Therapie mit Denosumab ist die Datenlage noch sehr dünn. Studien beschreiben bei Niedrigdosistherapie ebenfalls ein sehr geringfügiges Nekroserisiko (165, 175, 199). Andere Analysen, welche Implantationserfolge unter Hochdosistherapie bei Bisphosphonatpatienten untersuchten, sind in der aktuellen Literatur deutlich seltener zu finden. Sie berichten von einem erhöhten Risiko eine Implantat-induzierte Nekrose zu entwickeln (165, 203). Nur singulär eine 2022 veröffentlichte Studie beschrieb eine volle Osseointegrität und vollständige muscosale Abheilung ohne Nekroseentwicklung bei hochdosiert Behandelten unter Antiresorptivtherapie. Die Studie war insofern limitiert, da nur ein sehr kurzes Follow-up durchgeführt wurde (204). Weiterführende Studien, welche Implantaterfolge unter Hochdosistherapie nach prothetischer Belastung miteinbeziehen, sind notwendig.

Wurzelkanalbehandlungen

Ein vermehrtes Auftreten von Kiefernekrosen nach Zahnextraktionen mit periapikalen Läsionen wurde bereits 2016 beschrieben (158). Die Heilungsrate periapikaler Läsionen nach erfolgreicher Wurzelkanalbehandlung bei Antiresorptivpatienten entspricht etwa der Heilungsrate periapikaler Läsionen nach Wurzelkanalbehandlung ohne Antiresorptivtherapie (41, 205). Wurzelkanalbehandlungen können, da sie als weniger invasiv gelten als die chirurgische Zahnextraktion, das Risiko von ARONJ senken und werden daher bevorzugt als Alternative zur Extraktion in Betracht gezogen (205). In der Universitätsmedizin Mainz befand sich bei 1% der Nekrosepatienten eine suffizient erscheinende Wurzelkanalbehandlungen in der Region einer Kiefernekrose (DNO: 1,4%; BP: 0,4%; BP&DNO: 4,2%). Insuffizient erscheinende Wurzelkanalbehandlungen befanden sich hingegen bei 9,6% der Behandelten in der Region einer Kiefernekrosen (DNO: 11,3%; BP: 8,5%; BP&DNO: 10,6%). In der aktuellen Literatur ist beschrieben, dass eine insuffiziente Wurzelkanalbehandlung einen

Triggerfaktor für eine ARONJ darstellen kann (206). Wie bei den Zahnextraktionen scheint nicht die Wurzelkanalbehandlung per se einen Risikofaktor für eine Nekrose darzustellen, sondern die zugrundeliegende Keimeintrittspforte. Die Invasion von Mikroorganismen des periapikalen Gewebes durch insuffiziente Wurzelkanalfüllungen führt zur Aktivierung von Entzündungszellen. Diese sezernieren Proteine und Zytokine, welche in Heilungsprozesse eingreifen, Osteoklasten anregen und deren Aktivität steigern. Es folgt eine vermehrte Knochenresorption (207-209).

6 Zusammenfassung

Es existieren mittlerweile zahlreiche Artikel zur Bisphosphonattherapie und der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose. Die Datenlage zu Kiefernekrosen während und nach der Therapie mit Denosumab ist vergleichsweise dünn. Mithilfe dieser Analyse sollten Unterschiede hinsichtlich der Ereignisrate unter reiner Denosumabtherapie, reiner Bisphosphonattherapie und der Therapie mit beiden Wirkstoffen (Denosumab und Bisphosphonate) herausgearbeitet werden. Dafür wurde das Patientenkollektiv unter Antiresorptivtherapie der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in der Universitätsmedizin Mainz der Jahre 2010-2020 retrospektiv analysiert. Die gewonnenen Daten wurden gezielt einander gegenübergestellt. Insgesamt entwickelten 446 Patienten 694 Kiefernekrosen.

Die Kiefernekrosen entstanden in allen Kollektiven führend unter Hochdosistherapie (81,4%). Der größte Anteil an Kiefernekrosen unter Hochdosistherapie (85,1%) fand sich bei den Denosumabbehandelten (Vgl. BP&DNO: 83%; BP: 79,1%). In allen Kollektivgruppen war der Frauenanteil größer (gesamt: 57,2%; DNO: 55,3%; BP: 56,2%; BP&DNO: 68,1%) als der Männeranteil. Dies könnte auf eine höhere Osteoporoserate innerhalb des weiblichen Geschlechts, sowie das vermehrte Auftreten von Brustkrebs bei Frauen zurückzuführen sein. Das Alter bei der Erstdiagnose befand sich bei den mit Denosumabbehandelten, entsprechend den anderen Kollektiven, im höheren Lebensabschnitt (DNO: 69,1 Jahre; BP: 69,2 Jahre; BP&DNO: 67,2 Jahre). Signifikante Unterschiede zeigten sich innerhalb der verschiedenen Kollektive allerdings nicht ($p=0,551$). Die Dauer der Antiresorptivtherapie bis zur Diagnosestellung einer Osteonekrose war bei Denosumabpatienten mit 38,3 Monaten statistisch signifikant kürzer als bei Patienten unter Bisphosphonattherapie (56,1 Monate, $p<0,001$) und die mit beiden Wirkstoffen Behandelten (61,6 Monate, $p=0,02$). Unterschiede im Hinblick auf die Nekroseanzahl und der Stadieneinteilung nach AAOMS wurden nicht signifikant ($p=0,07$ und $p=0,528$). Die Kollektivgruppen entwickelten größtenteils singular eine (DNO: 62,4%; BP: 63,2%; BP&DNO: 48,9%) oder zwei Nekrosen (DNO: 28,4%; BP: 25,2%; BP&DNO: 25,5%). Die Stadieneinteilung war bei den Denosumabpatienten mit etwa jeweils einem Drittel pro Stadium sehr ausgeglichen. Bei Bisphosphonatpatienten, sowie den mit beiden Wirkstoffen Behandelten, führten noch die Stadium-2-Nekrosen (37,7% und 36,4%) und Stadium-3-Nekrosen (32,3% und 37,5%). Im Gegensatz zu den anderen Kollektiven, erlitt keiner der Denosumabpatienten eine pathologische Fraktur (BP: 4%; BP&DNO: 3,4%). Die Besiedelung mit Actinomyceten schien bei Nekrosen unter Denosumabtherapie geringer auszufallen (31,7%) als bei den Patienten unter Bisphosphonattherapie (44,5%) oder den Nekrosen von mit beiden Wirkstoffen Behandelten (36,4%). Im Allgemeinen lag die Rezidivrate etwas unter den in der Literatur zu findenden Werten (DNO: 27,4%; BP: 28,1%; BP&DNO: 30,7%). Unterschiede innerhalb der Kollektivgruppen wurden jedoch nicht signifikant ($p=0,847$). Die Nekrosen befanden sich in allen Kollektiven, den Erwartungen entsprechend,

häufiger im Unterkiefer (DNO: 73,6%; BP: 75,8%, BP&DNO: 68,2%), als im Oberkiefer (DNO: 36,5%; BP: 34%, BP&DNO: 37,5%). Statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der verschiedenen Kollektive gab es allerdings weder bei Lokalisation im Oberkiefer ($p=0,721$) noch im Unterkiefer ($p=0,347$). Die Nekroseausbreitung war in allen Kollektiven ebenfalls sehr ähnlich. Denosumabpatienten entwickelten im Durchschnitt die größten Nekrosen (4,1), gefolgt von den Bisphosphonatpatienten (3,9) und den kombiniert Behandelten (3,1). Die Ergebnisse wurden ebenfalls nicht signifikant. Eine Bestrahlung im Kopf- oder Halsbereich konnte bei 7,4% der Behandelten als Risikofaktor erfasst werden. Vielen Kiefernekrosen ging hingegen eine Zahnextraktion voran (46,9%), wobei der Grund der Extraktion oftmals anamnestisch nicht mehr zu eruieren war. Weitere Trigger waren u.a. stark zerstörte Zähne/ Wurzelreste (18,1%) oder ein parodontal geschädigtes Gebiss (17,5%). Dentale Implantate waren bei 29 Patienten mit einer Kiefernekrose verknüpft. Prozentual bei Denosumabpatienten häufiger (7,8%), als bei den anderen Kollektiven (BP: 6,2%; BP&DNO: 4,3%). Insuffiziente Wurzelkanalbehandlungen standen bei den Denosumabpatienten etwas häufiger (11,3%) mit Kiefernekrosen in Relation als bei den anderen Kollektiven (BP&DNO: 10,6%; BP: 8,5%). Suffizient erscheinende Wurzelkanalbehandlungen waren nur bei 1,1% der Behandelten mit einer Kiefernekrose in Relation zu setzen.

Abschließend ist festzuhalten, dass sich die Nekrosen bezüglich der Genese, dem Auftreten und den Risikofaktoren kaum unterscheiden.

7 Literaturverzeichnis

1. Schwenzer N, Ehrenfeld M. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Thieme-Verlag; 2011. p. 176-7.
2. Walter C, Grötz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Support Care Cancer*. 2007;15(2):197-202.
3. Pabst AM, Krüger M, Blatt S, Ziebart T, Rahimi-Nedjat R, Goetze E, et al. Angiogenesis in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: An Overview. *Dentistry Journal*. 2017;5(1):2.
4. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med*. 2010;6:11.
5. Kurth AA, Heidenreich A, Diel I. [Bisphosphonates in oncology]. *Orthopade*. 2007;36(2):131-5.
6. Walter C, Klein MO, Pabst A, Al-Nawas B, Duschner H, Ziebart T. Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. *Clin Oral Investig*. 2010;14(1):35-41.
7. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(12).
8. Piesold J-U, Al-Nawas B, Grötz KA. Osteonekrose der Kiefer unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 2006;10(5):287-300.
9. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother*. 2009;43(9):1445-55.
10. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-45.
11. Wat WZM. Current perspectives on bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Therapeutics and clinical risk management*. 2014;10:977.
12. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(8):1117-24.
13. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
14. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(16):3082-92.
15. Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. *Support Care Cancer*. 2015;23(1):237-47.
16. von Moos R, Sternberg C, Body JJ, Bokemeyer C. Reducing the burden of bone metastases: current concepts and treatment options. *Support Care Cancer*. 2013;21(6):1773-83.
17. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *The oncologist*. 2004;9:14-27.
18. Vogel CL, Yanagihara RH, Wood AJ, Schnell FM, Henderson C, Kaplan BH, et al. Safety and pain palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer, or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. *The Oncologist*. 2004;9(6):687-95.
19. Weinfurt K, Li Y, Castel L, Saad F, Timbie J, Glendenning G, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2005;16(4):579-84.
20. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Lorient Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2017;20(1):110-6.
21. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research*. 2006;12(20):6243s-9s.
22. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.

23. Byun J-H, Jang S, Lee S, Park S, Yoon HK, Yoon B-H, et al. The Efficacy of Bisphosphonates for Prevention of Osteoporotic Fracture: An Update Meta-analysis. *J Bone Metab.* 2017;24(1):37-49.
24. Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2015;11(3):461-70.
25. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017;5(7):513-23.
26. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-68.
27. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004;100(12):2613-21.
28. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(1):59-69.
29. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee K-A, Smith M, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(22):4925-35.
30. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1125-32.
31. Eleutherakis-Papaiakovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(6).
32. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2017;13(4):266-76.
33. Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, Lipton A, Steger GG, Viniegra M, et al. 2LBA Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *European Journal of Cancer Supplements.* 2009;7(3):2-3.
34. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. 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: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2003;98(8):1735-44.
35. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Jacob DS, Johnston CC, et al. Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone.* 2001;29(3):271-8.
36. Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodeling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Implant Dent.* 1995;4(4):235-43.
37. McCauley LK, Li X. Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(4):356-7.
38. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights into Molecular Mechanisms and Cellular Therapeutic Approaches. *Stem Cells Int.* 2016;2016:8768162.
39. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(12):1243-9.
40. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.

41. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
42. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(4):433-41.
43. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007;41(3):318-20.
44. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-7.
45. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019;247(2):75-86.
46. Akintoye SO, Lam T, Shi S, Brahim J, Collins MT, Robey PG. Skeletal site-specific characterization of orofacial and iliac crest human bone marrow stromal cells in same individuals. *Bone.* 2006;38(6):758-68.
47. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2003;61(9):1115-7.
48. Phal PM, Myall R, Assael L, Weissman J. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *American Journal of Neuroradiology.* 2007;28(6):1139-45.
49. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010;68(5):959-63.
50. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2010;48(3):221-3.
51. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
52. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2009;67(5):2-12.
53. Van Beek E, Löwik C, Que I, Papapoulos S. Dissociation of binding and antiresorptive properties of hydroxybisphosphonates by substitution of the hydroxyl with an amino group. *J Bone Miner Res.* 1996;11(10):1492-7.
54. Blank DJ, Gaßmann PDG. Antiresorptive Medikamente - Die Bedeutung bei parodontologischen Therapien. *Prophylaxe Journal* 2018.
55. Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, et al. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab.* 2005;23 Suppl:36-42.
56. Hansen T, Kunkel M, Springer E, Walter C, Weber A, Siegel E, et al. Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch.* 2007;451(6):1009-17.
57. Pabst AM, Ziebart T, Koch FP, Taylor KY, Al-Nawas B, Walter C. The influence of bisphosphonates on viability, migration, and apoptosis of human oral keratinocytes--in vitro study. *Clin Oral Investig.* 2012;16(1):87-93.
58. Hagelauer N, Pabst AM, Ziebart T, Ulbrich H, Walter C. In vitro effects of bisphosphonates on chemotaxis, phagocytosis, and oxidative burst of neutrophil granulocytes. *Clin Oral Investig.* 2015;19(1):139-48.
59. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2006;35(3):155-60.
60. Piesold JU, Al-Nawas B, Grötz KA. [Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2006;10(5):287-300.

61. Bate R. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention and treatment. *British Dental Journal*. 2012;212(5):253-.
62. Allen MR, Ruggiero SL. Higher bone matrix density exists in only a subset of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(7):1373-7.
63. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010;123(11):1060-4.
64. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Hamlet S, Pop TS, Brinzaniuc K, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell*. 2013;5(1):1.
65. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012;40(4):303-9.
66. Groetz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets—a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(10):1571-2.
67. Miksad RA, Lai KC, Dodson TB, Woo SB, Treister NS, Akinyemi O, et al. Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Oncologist*. 2011;16(1):121-32.
68. Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K, Patrikidou A, Andreadis C, Constantinidis J, et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res*. 2012;32(8):3527-34.
69. Walter PDDC. Osteonekrosen der Kiefer. *ZMK Zahnheilkunde Management Kultur aktuell*. 2015.
70. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S1.
71. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165-76.
72. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Capparelli C, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*. 1999;397(6717):315-23.
73. Marx RE. *Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer: Ätiologie, Prävention, Behandlung*: Quintessenz Verlag; 2013.
74. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(7):3597-602.
75. Gruber R. Osteozyten. *Stomatologie*. 2015;112(4):165-8.
76. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, Stewart C, DePaoli AM. Recombinant osteoprotegerin for juvenile Paget's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(9):918-23.
77. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16(2):348-60.
78. Gaßmann DJBPDG. *Antiresorptive Medikamente - Die Bedeutung bei parodontologischen Therapien*. *Prophylaxe Journal*. 2018.
79. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008;19(6):733-59.
80. Eik Schiegnitz BA-N, Sebastian Hoefert, Sven Otto, Christoph Pautke. S3-Leitlinie: Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ), AWMF-Register-Nr. 007-091: AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; 2012 [updated 12.2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12.pdf.
81. Fleisch H. [Introduction to bisphosphonates. History and functional mechanisms]. *Orthopäde*. 2007;36(2):103-4, 6-9.
82. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677-92.

83. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):243-53.
84. Hallmer F, Bjørnland T, Nicklasson A, Becktor JP, Andersson G. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118(2):202-8.
85. Hagelauer N, Ziebart T, Pabst AM, Walter C. Bisphosphonates inhibit cell functions of HUVECs, fibroblasts and osteogenic cells via inhibition of protein geranylgeranylation. *Clin Oral Investig.* 2015;19(5):1079-91.
86. Ziebart T, Pabst A, Klein MO, Kämmerer P, Gauss L, Brüllmann D, et al. Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. *Clin Oral Investig.* 2011;15(1):105-11.
87. Pabst AM, Ziebart T, Ackermann M, Konerding MA, Walter C. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3D Matrigel assay. *Clin Oral Investig.* 2014;18(3):1015-22.
88. Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2201-10.
89. Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res.* 1992;33(11):1657-63.
90. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000;88(12 Suppl):2961-78.
91. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):581-9.
92. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354(8):821-31.
93. Gómez-Aleza C, Nguyen B, Yoldi G, Ciscar M, Barranco A, Hernández-Jiménez E, et al. Inhibition of RANK signaling in breast cancer induces an anti-tumor immune response orchestrated by CD8+ T cells. *Nat Commun.* 2020;11(1):6335.
94. González-Suárez E, Sanz-Moreno A. RANK as a therapeutic target in cancer. *Febs j.* 2016;283(11):2018-33.
95. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev.* 1999;13(18):2412-24.
96. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. *Front Immunol.* 2014;5:511.
97. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.* 1997;390(6656):175-9.
98. Seshasayee D, Wang H, Lee WP, Gribling P, Ross J, Van Bruggen N, et al. A novel in vivo role for osteoprotegerin ligand in activation of monocyte effector function and inflammatory response. *J Biol Chem.* 2004;279(29):30202-9.
99. Biswas SK, Lewis CE. NF- κ B as a central regulator of macrophage function in tumors. *J Leukoc Biol.* 2010;88(5):877-84.
100. Walter C, Pabst A, Ziebart T, Klein M, Al-Nawas B. Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of HUVEC, fibroblasts and osteoblasts in vitro. *Oral Dis.* 2011;17(2):194-9.
101. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218:62-79.
102. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):489-96.

103. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):613-20.
104. Lang M, Zhou Z, Shi L, Niu J, Xu S, Lin W, et al. Influence of zoledronic acid on proliferation, migration, and apoptosis of vascular endothelial cells. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(8):889-93.
105. Ishtiaq S, Edwards S, Sankaralingam A, Evans BA, Elford C, Frost ML, et al. The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. *Cytokine.* 2015;71(2):154-60.
106. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62(22):6538-44.
107. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9(8):2893-7.
108. Guevarra CS, Borke JL, Stevens MR, Bisch FC, Zakhary I, Messer R, et al. Vascular alterations in the sprague-dawley rat mandible during intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Implantol.* 2015;41(2):e24-9.
109. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):839-47.
110. Reszka AA, Halasy-Nagy J, Rodan GA. Nitrogen-bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. *Mol Pharmacol.* 2001;59(2):193-202.
111. Ravosa MJ, Ning J, Liu Y, Stack MS. Bisphosphonate effects on the behaviour of oral epithelial cells and oral fibroblasts. *Arch Oral Biol.* 2011;56(5):491-8.
112. Allam E, Allen M, Chu TM, Ghoneima A, Jack Windsor L. In vivo effects of zoledronic acid on oral mucosal epithelial cells. *Oral Dis.* 2011;17(3):291-7.
113. 083-026 AR. S3-Leitlinie: Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl.

Bisphosphonate) Langversion 1.0

2016 [Available from: <http://www.dginet.de/web.dgi/leitlinien>.

114. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsolis MC, et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):195-202.
115. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008;23(6):826-36.
116. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):85-95.
117. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, Spriewald B, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer.* 2010;18(4):449-60.
118. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011;47(5):420-4.
119. Schubert M, Klätte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48(4):349-54.
120. Jacobsen C, Metzler P, Obwegeser JA, Zemmann W, Graetz KW. Osteopathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years? *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13605.

121. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone*. 2009;45(5):843-52.
122. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. 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*. 2012;23(5):1341-7.
123. Schütze A. Risikofaktoren für die Entstehung von bisphosphonatassoziierten Kiefernekrosen und Rezidiven nach chirurgischer Intervention. 2017.
124. Gimsing P, Carlson K, Turesson I, Fayers P, Waage A, Vangsted A, et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):973-82.
125. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(1):23-30.
126. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1172-5.
127. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2009;31(2):202-6.
128. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp H, Hairass M, Reinert S, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecologic oncology*. 2009;112(3):605-9.
129. Walter C, Sagheb K, Bitzer J, Rahimi-Nedjat R, Taylor KJ. Analysis of reasons for osteonecrosis of the jaws. *Clin Oral Investig*. 2014;18(9):2221-6.
130. Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 2015;94(2):252-60.
131. Paek SJ, Park WJ, Shin HS, Choi MG, Kwon KH, Choi EJ. Diseases having an influence on inhibition of angiogenesis as risk factors of osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2016;42(5):271-7.
132. Van Poznak C. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(1):189-91.
133. Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(1):63-6.
134. Dişel U, Beşen AA, Özyılkan Ö, Er E, Canpolat T. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: Old problem, new culprit. *Oral Oncology*. 2012;48(2):e2-e3.
135. Ponzetti A, Pinta F, Spadi R, Mecca C, Fanchini L, Zanini M, et al. Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori Journal*. 2016;102(2_suppl):S74-S7.
136. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *British Dental Journal*. 2015;219(5):203-7.
137. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *jkaoms*. 2017;43(2):120-4.
138. Owosho AA, Scordo M, Yom SK, Randazzo J, Chapman PB, Huryn JM, et al. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to Ipilimumab. *Oral Oncology*. 2015;51(12):e100-e1.
139. Allegra A, Oteri G, Alonci A, Bacci F, Penna G, Minardi V, et al. Association of osteonecrosis of the jaws and POEMS syndrome in a patient assuming rituximab. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2014;42(4):279-82.
140. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;122(1):181-8.
141. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*. 2009;76(3):209-11.

142. Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *British Journal of Cancer*. 2012;107(10):1665-71.
143. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(8):1871-82.
144. Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, Pingel JE, Williams A, Jorgensen M, et al. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2012;27(10):2130-43.
145. Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, et al. Periapical Disease and Bisphosphonates Induce Osteonecrosis of the Jaws in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(7):1631-40.
146. Gotcher JE, Jee WSS. The progress of the periodontal syndrome in the rice rat. *Journal of Periodontal Research*. 1981;16(3):275-91.
147. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer*. 2009;115(8):1631-7.
148. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol*. 2008;54(5):1066-72.
149. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol*. 2014;10(2):257-75.
150. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom*. 2017;20(1):8-24.
151. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral Health Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Jaw Osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;71(8):1360-6.
152. Walter C, Laux C, Sagheb K. Radiologic bone loss in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2014;18(2):385-90.
153. Walter C, Al-Nawas B, Wolff T, Schiegnitz E, Grötz KA. Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *Int J Implant Dent*. 2016;2(1):9.
154. Ouanounou A, Hassanpour S, Glogauer M. The influence of systemic medications on osseointegration of dental implants. *J Can Dent Assoc*. 2016;82(g7):1488-2159.
155. Liu FC, Luk KC, Chen YC. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2023.
156. Fehm T, Walter B, Wallwiener D. Bisphosphonatbedingte Kieferosteonekrose. *Der Gynäkologe*. 2010;43(6):517-20.
157. Saia G, Blandamura S, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(4):797-804.
158. Song M, Alshaikh A, Kim T, Kim S, Dang M, Mehrazarin S, et al. Preexisting Periapical Inflammatory Condition Exacerbates Tooth Extraction-induced Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw Lesions in Mice. *J Endod*. 2016;42(11):1641-6.
159. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(5):1022-4.
160. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(2):223-30.
161. Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(3):508-14.

162. Chadha GK, Ahmadih A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2013;39(4):510-20.
163. Zahid TM, Wang BY, Cohen RE. Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *J Oral Implantol.* 2011;37(3):335-46.
164. Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):337-43.
165. Sher J, Kirkham-Ali K, Luo JD, Miller C, Sharma D. Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *J Oral Implantol.* 2021;47(3):249-68.
166. Grötz KA, Walter C, Küttner C, Al-Nawas B. Zur Relevanz einer Bisphosphonat-Langzeittherapie bei der Strahlentherapie enossaler Kiefermetastasen. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2007;183(4):190-4.
167. Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, et al. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res.* 2011;90(4):439-44.
168. Yang G, Singh S, Chen Y, Hamadeh IS, Langae T, McDonough CW, et al. Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. *Bone.* 2019;124:75-82.
169. Olk L. Risikoprofil von Bisphosphonat- und Denosumab-Patienten eine Medikamenten-assoziierte Osteonekrose der Kiefer zu entwickeln : eine retrospektive Analyse. Mainz2018.
170. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
171. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med.* 2008;121(6):475-83. e3.
172. Olk L. Risikoprofil von Bisphosphonat- und Denosumab-Patienten eine Medikamenten-assoziierte Osteonekrose der Kiefer zu entwickeln: eine retrospektive Analyse: Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2018.
173. Rogers SN, Palmer NO, Lowe D, Randall C. United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(2):176-82.
174. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews.* 2018;69:177-87.
175. Watts NB, Grbic JT, Binkley N, Papapoulos S, Butler PW, Yin X, et al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2443-52.
176. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(3):e326-e36.
177. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, Wu K, Yom SK, Hury JM, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(5):440-5.
178. Ikesue H, Mouri M, Tomita H, Hirabatake M, Ikemura M, Muroi N, et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Support Care Cancer.* 2021;29(8):4763-72.
179. Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg.* 2018;73(2):100-9.

180. Higuchi T, Soga Y, Muro M, Kajizono M, Kitamura Y, Sendo T, et al. Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):547-51.
181. Ikesue H, Doi K, Morimoto M, Hirabatake M, Muroi N, Yamamoto S, et al. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;87(6):871-7.
182. Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, et al. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(7):568-71.
183. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36(2):95-103.
184. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):767-75.
185. Ibrahim N, Apandi NIM, Shuhardi SA, Ramli R. Actinomyces sp. Presence in the Bone Specimens of Patients with Osteonecrosis of the Jaw: The Histopathological Analysis and Clinical Implication. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(8).
186. Brody A, Scheich B, Dobo-Nagy C. Targeted histological evaluation shows high incidence of actinomyces infection in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Sci Rep.* 2022;12(1):3406.
187. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):586-91.
188. Bartl R, Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonat-Manual*: Springer Science & Business Media; 2005.
189. Kluth EV, Jain PR, Stuchell RN, Frich JC, Jr. A study of factors contributing to the development of osteoradionecrosis of the jaws. *J Prosthet Dent.* 1988;59(2):194-201.
190. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(3):289-95.
191. Hong SO, Lee CY, Jung J, Kim DY, Walter C, Kwon YD. A retrospective study of osteomyelitis and osteonecrosis of the jaws and its etiologic implication of bisphosphonate in Asians. *Clin Oral Investig.* 2017;21(5):1905-11.
192. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2012;41(11):1397-403.
193. Laux C. *Prävalenz und Epidemiologie parodontaler Erkrankungen bei Patienten mit Bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen der Kiefer* 2013.
194. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N. Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res.* 2015;59(1):3-5.
195. Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M. Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(3):318-24.
196. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol.* 2010;81(4):479-84.
197. Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, et al. Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: a case series. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010;12(3):175-80.
198. Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(7):771-6.

199. Owen B, Bradley H. Is it safe to place implants in patients at risk of MRONJ? *Evid Based Dent.* 2021;22(3):108-9.
200. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29 Suppl 18:54-92.
201. Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *J Calif Dent Assoc.* 2009;37(1):39-42.
202. Yajima N, Munakata M, Fuchigami K, Sanda M, Kasugai S. Influence of Bisphosphonates on Implant Failure Rates and Characteristics of Postmenopausal Woman Mandibular Jawbone. *J Oral Implantol.* 2017;43(5):345-9.
203. Ottesen C, Andersen SWM, Jensen SS, Kofod T, Gotfredsen K. Medication-related osteonecrosis of the jaw and successful implant treatment in a patient on high-dose antiresorptive medication: A case report. *Clin Exp Dent Res.* 2022;8(5):1059-67.
204. Andersen SWM, Ottesen C, Gotfredsen K, Jensen SS, Kofod T, Schiødt M. Outcome of healing after dental implant placement in patients with cancer on high-dose antiresorptive medications: a prospective feasibility study. *Oral Maxillofac Surg.* 2022.
205. Hsiao A, Glickman G, He J. A retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. *J Endod.* 2009;35(11):1525-8.
206. Tempesta A, Capodiferro S, Di Nanna S, D'Agostino S, Dolci M, Scarano A, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw triggered by endodontic failure in oncologic patients. *Oral Dis.* 2022.
207. Aw V. Discuss the role of microorganisms in the aetiology and pathogenesis of periapical disease. *Aust Endod J.* 2016;42(2):53-9.
208. Belibasakis GN, Rechenberg DK, Zehnder M. The receptor activator of NF- κ B ligand-osteoprotegerin system in pulpal and periapical disease. *Int Endod J.* 2013;46(2):99-111.
209. Martins VL, Caley M, O'Toole EA. Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair. *Cell Tissue Res.* 2013;351(2):255-68.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Menschen bedanken, die mich bei meinem Studium und der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt vorerst meinem Betreuer und dem Leiter der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, dafür dass sie mir das Datenmaterial zur Verfügung gestellt haben und mich im Rahmen der Promotion Schritt für Schritt bis zur Abgabe mit viel Geduld und Engagement begleitet haben. An dieser Stelle vielen Dank für die ausgezeichnete fachliche und stets optimistische und motivierende Betreuung.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitenden der Universitätsmedizin Mainz der Oralchirurgie bedanken, für den unbegrenzten Zugang zum Büro und ihren Arbeitsplätzen, um die klinikinternen Daten erheben und auszuwerten zu können.

Meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinem Schwager, sowie dem Rest der Familie und vor allem meinen engsten Freund*innen danke ich für die emotionale und technische Unterstützung während des Studiums, sowie für die Geduld und die Ermutigungen bis zum Abschluss der Promotion.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Marianna Foltin Abreu
geboren am 14.02.1998 in Garmisch-Partenkirchen

Staatsangehörigkeit Deutsch, Portugiesisch

Ausbildung

08/2022 – heute Assistenz Zahnärztin, Köln

04/2022 – 07/2022 Assistenz Zahnärztin, Heidelberg

10/2016 - 11/2021 Studium der Zahnmedizin
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Abschluss: Staatsexamen

2013- 2016 St.-Irmengard-Gymnasium, Garmisch-Partenkirchen
Schulabschluss: Abitur

2008-2013 Werdenfels-Gymnasium, Garmisch-Partenkirchen

Praktische Erfahrungen

01/2022 – 02/2022 Famulatur bei Zahnärzte Helfen e.V. in Peru, Urubamba

10/2020 – 03/2021 Teilzeitbeschäftigung im zahnärztlichen Notdienst der
Universitätsmedizin Mainz

04/2018 – 07/2018 Betreuung der Studierendenden im Anatomischen Institut als
Hilfswissenschaftlerin