

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie
– Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation der medikamentenassoziierten Kiefernekrose (MRONJ) hinsichtlich
Entwicklungsstadium und Therapiebedarf durch Zahnmedizinstudierende
unterschiedlicher Ausbildungsstufen

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

Vorgelegt von

Nicolas Alexander Mark
aus Erbach (im Odenwald)

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabellen- und Bildverzeichnis.....	8
1 Einleitung.....	14
2 Literaturdiskussion.....	16
2.1 MRONJ.....	16
2.1.1 Einführung und Definition	16
2.1.2 Epidemiologie	17
2.1.2.1 Risikogruppen	18
2.1.3 Diagnostik und Gradierung	19
2.1.4 Medikamentenassoziationen	21
2.1.4.1 Bisphosphonate.....	21
2.1.4.1.1 Chemie.....	21
2.1.4.1.2 Pharmakodynamik und -kinetik	23
2.1.4.1.3 Anwendung	26
2.1.4.1.4 Nebenwirkungen	28
2.1.4.2 Weitere antiresorptive Medikamente	29
2.1.4.2.1 Denosumab.....	29
2.1.4.2.1.1 Pharmakologie.....	30
2.1.4.2.1.2 Anwendung.....	31
2.1.4.2.1.3 Nebenwirkungen.....	33
2.1.4.2.2 Romosozumab	34
2.1.4.3 Weitere Medikamentenassoziationen.....	34
2.1.4.3.1 Anti-Angiogenetische Pharmaka	34
2.1.4.3.2 Immuntherapeutika	36
2.1.4.3.3 Klassische Chemotherapeutika.....	37
2.1.4.3.4 Weitere Pharmaka	38
2.1.5 Pathogenese.....	38
2.1.6 Therapie	41

2.2	Radiologie	43
2.2.1	Entwicklung der zahnärztlichen Radiologie	43
2.2.2	Panoramaschichtaufnahme	45
2.2.3	Digitale Volumentomographie.....	47
2.2.4	Röntgenologische Diagnostik der MRONJ	49
2.3	Aus- und Fortbildung	49
2.4	Studienziel.....	55
3	Material und Methoden	56
3.1	Aufbau der Studie.....	56
3.2	Auswahl der Probanden	59
3.3	Auswahl des Patientenkollektivs	59
3.4	Erstellung und Darstellung der Bildgebungen	60
3.5	Statistische Auswertung	61
4	Ergebnisse.....	64
4.1	Patientenkollektiv.....	64
4.2	Vergleichende Auswertung von PSA und DVT.....	66
4.2.1	Auswertung der Frage nach Suffizienz der Panoramaschichtaufnahme zur Behandlungsplanung	75
4.3	Auswertung der Gradierung der MRONJ vor und nach Sichtung der radiologischen Bildgebung	76
4.3.1	Auswertung der Frage nach der ausschlaggebenden Diagnostik zur Stadien-Wahl	78
4.4	Auswertung der Therapie-Wahl vor und nach radiologischer Diagnostik	79
4.4.1	Auswertung der Fragen nach der erwartungsgemäß nötigen und schließlich ausschlaggebenden Diagnostik zur Therapie-Wahl	85
4.5	Auswertung des Wissens-Punktwertes mit Vergleich zur Musterlösung ...	88
4.5.1	Auswertung des Gesamt-Wissen-Punktwertes zur Prüfung der Nullhypothese	88

4.5.2	Auswertung der Teilaufgaben.....	89
4.5.3	Auswertung der Fälle.....	93
5	Diskussion.....	101
5.1	Diskussion des Studiendesigns.....	101
5.2	Diskussion der Studienergebnisse	105
5.2.1	Vergleichende Auswertung von PSA und DVT	105
5.2.1.1	Auswertung der Frage nach Suffizienz der Panoramaschichtaufnahme zur Behandlungsplanung.....	112
5.2.1.2	Auswertung der Frage nach der ausschlaggebenden Diagnostik zur Stadien-Wahl	112
5.2.1.3	Auswertung der Fragen nach der erwartungsgemäß nötigen und schließlich ausschlaggebenden Diagnostik zur Therapie-Wahl.....	112
5.2.2	Einfluss der röntgenologischen Diagnostik auf die Gradierung und die Therapie-Wahl	113
5.2.2.1	Auswertung der Gradierung vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung.....	113
5.2.2.2	Auswertung der Therapie-Wahl vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung.....	115
5.2.3	Auswertung des Gesamt-Wissens-Punktwertes durch Vergleich zur Musterlösung	117
6	Zusammenfassung	120
7	Literaturverzeichnis.....	122
8	Anhang.....	148

Abkürzungsverzeichnis

AAOMS	- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
AB	- Antibiotika
ALARA	- As Low As Reasonably Achievable
AML	- akute myeloische Leukämie
AR-ONJ	- antiresorptivaassoziierte Kiefernekrosen
ASCO	- American Society of Clinical Oncology
ATP	- Adenosintriphosphat
AWMF	- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMP-2	- bone morphogenic protein 2
BMUs	- basic multicellular units
BPONJ	- bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers
C-P	- Kohlenstoff-Phosphor
CHX	- Chlorhexidin
CRPC	- kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	- Computertomographie
CTLA-4	- cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DICOM	- Digital Imaging and Communications in Medicine
DNA	- Desoxyribonukleinsäure
DVT	- Digitale Volumetomographie
FDA	- Food and Drug Administration
FOV	- field of view
GIST	- gastrointestinale Stromatumoren
GTP	- Guanosintriphosphat
Gy	- Gray
i.v.	- intravenös
IL-1	- Interleukin-1
ITN	- Intubationsnarkose
kV	- Kilovolt
LA	- Lokalanästhesie
M-CSF	- monozytenkolonien-stimulierender Faktor
mA	- Milliampere

MAV	-	Mund-Antrum-Verbindung
MCI	-	mandibular cortical index
mg	-	Milligramm
ml	-	Milliliter
mm	-	Millimeter
MMPs	-	Matrix-Metalloproteinasen
MRONJ	-	medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers
MRT	-	Magnetresonanztomographie
mSV	-	Millisievert
mTOR	-	mammalian target of rapamycin
NSCLC	-	nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
ONJ	-	Osteonekrose des Kiefers
OPG	-	Osteoprotegerin
OPTG	-	Orthopantomogramm
P-C-P	-	Phosphor-Kohlenstoff-Phosphor
PD-1	-	programmed cell death protein 1
PDGFR	-	platelet-derived growth factor receptor
PP	-	Pyrophosphat
PRP	-	platelet-rich plasma
PSA	-	Panoramaschichtaufnahme
PTHrP	-	Parathormon-verwandtes Protein
RANK	-	receptor activator of nuclear factor- κ B
RANKL	-	receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
SREs	-	skeletal-related events
StrlSchG	-	Strahlenschutzgesetz
Sv	-	Sievert
TNF- α	-	Tumornekrosefaktor- α
TNRRSF	-	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie
TOST	-	two-one-sided t-test
VEGFR	-	vascular endothelial growth factor receptor

Tabellen- und Bildverzeichnis

Tabelle 1: Indikationsspektrum von Antiresorptiva bei Krebspatienten zur Prävention von SREs (skeletal-related events) (123)	33
Tabelle 2: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch alle Studierenden	67
Tabelle 3: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten (6. Semester) und zehnten (10. Semester) Semesters, sowie dem Konsens dreier Fachärzte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard).....	68
Tabelle 4: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Verdichtung Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Destruktion Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters	70
Tabelle 5: Antworten der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Würden Sie zur Behandlungsplanung weitere diagnostische Mittel anfordern?“	75
Tabelle 6: Stadien-Wahl durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung.....	78
Tabelle 7: Häufigkeit der verschiedenen Therapie-Optionen (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB); chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) bei Auswahl durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Therapie-Wahl Goldstandard) und Studierende (Therapie-Wahl Studierende) des sechsten und zehnten Semesters vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung	80
Tabelle 8: Therapie-Wahl (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB);	

chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Sichtung der röntgenologischen Bildgebung	82
Tabelle 9: Therapie-Wahl (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB); chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) des Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierenden des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung.....	84
Tabelle 10: Antworten der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage nach der erwartungsgemäß nötigen (vorher) und schließlich ausschlaggebenden (nachher) röntgenologischen Bildgebung (Panoramaschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT); Computertomographie (CT)) zur abschließenden Therapie-Wahl.....	87
Tabelle 11: Gesamt-Wissens-Punktwert der beiden Semester (6. Semester; 10. Semester) im Vergleich zum Goldstandard durch den Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	88
Tabelle 12: Mittelwertvergleich aller gewichteten Fragen (q1_gew bis q6b_gew) zwischen dem sechsten (6) und zehnten (10) Semestern.....	91
Tabelle 13: Mittelwert-Vergleich der gewichteten Teilfragen (PSA_Knochenumbau bis DVT_Osteolysen) bei der Befundung von PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) zwischen dem sechsten (6) und zehnten (10) Semestern.....	93
Tabelle 14: Mittelwert-Vergleich der erreichten Punktwerte in allen acht Fällen (1. Fall bis 8. Fall) zwischen dem sechsten (6) und zehnten (10) Semester	94

Abbildung 1: Strukturformeln des Pyrophosphats links und geminalen Bisphosphonats rechts (63).....	22
Abbildung 2: Bisphosphonate im klinischen Einsatz (65)	22
Abbildung 3: Potenz von Bisphosphonaten hinsichtlich der Inhibition von Knochenresorption in der Ratte (63).....	23
Abbildung 4: Schema des Mevalonatweges (73).....	24
Abbildung 5: Gestapeltes Säulendiagramm: Verteilung von Geschlecht (weiblich, männlich), Grunderkrankung (Multiples Myelom (MM), Mamma-Karzinom (BRCa), Prostata-Karzinom (PCa)), betroffener Kiefer (Oberkiefer (OK), Unterkiefer (UK)) und vorhandene Fistel (ja, nein) in Prozent (n=8).....	64
Abbildung 6: Säulendiagramm: Verteilung der Pharmaka zur antiresorptiven Therapie in Prozent (n=8).....	65
Abbildung 7: Säulendiagramm: Verteilung der Einnahme weiterer risiko-assoziiertes Medikationen in Form von Angiogenesehemmer, Chemotherapeutika, Glucocorticoide oder Immunmodulatoren beziehungsweise Hormontherapie (Immunmodulatoren) .	66
Abbildung 8: Box-Plot: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumetomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters	68
Abbildung 9: Box-Plot: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumetomographie) durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters	69
Abbildung 10: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumetomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters ...	70
Abbildung 11: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumetomographie) durch Studierende des sechsten Semesters	72

Abbildung 12: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des zehnten Semesters.....	72
Abbildung 13: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters	73
Abbildung 14: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in der PSA (Panoramaschichtaufnahme) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters	74
Abbildung 15: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in der DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters	74
Abbildung 16: Kreisdiagramm: Antworten (Nein; Digitale Volumentomographie (DVT); Computertomographie (CT)) der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Würden Sie zur Behandlungsplanung weitere diagnostische Mittel anfordern?“ nach Kenntnis der Panoramaschichtaufnahme	75
Abbildung 17: Säulendiagramm: Zusammenfassung der Stadien-Wahl durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters	76

Abbildung 18: Gestapeltes Säulendiagramm: Stadien-Wahl (Stadium 0; Stadium 1; Stadium 2-3) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung.....	77
Abbildung 19: Kreisdiagramm: Antworten (Panoramaschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT)) der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Welche Diagnostik war ausschlaggebend?“ zur Wahl des Stadiums.....	78
Abbildung 20: Säulendiagramm: Antworten (Panoramaschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT)) durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Welche Diagnostik war ausschlaggebend?“ zur Wahl des Stadiums.....	79
Abbildung 21: Gestapeltes Säulendiagramm: Therapie-Wahl (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB); chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) des Studierenden des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung	82
Abbildung 22: Gestapeltes Säulendiagramm: Antworten der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage nach der erwartungsgemäß nötigen (vorher, n=236) und schließlich ausschlaggebenden (nachher, n=173) röntgenologischen Bildgebung (Panoramaschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT); Computertomographie (CT)) zur abschließenden Therapie-Wahl.....	86
Abbildung 23: Box-Plot: Gesamt-Wissens-Punktwert des sechsten (6) und zehnten (10) Semesters	89
Abbildung 24: Klinisches Bild des fünften Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 34	95
Abbildung 25: PSA (Panoramaschichtaufnahme) des fünften Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 34	96
Abbildung 26: DVT (Digitale Volumentomographie) des fünften Falls in der koronaren (links) und axialen Schnittebene mit Manifestation der MRONJ in Regio 34	97
Abbildung 27: Klinisches Bild des achten Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 35	98
Abbildung 28: PSA (Panoramaschichtaufnahme) des achten Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 35	99

Abbildung 29: DVT (Digitale Volumetomographie) des achten Falls in der axialen (links) und sagittalen Schnittebene mit Manifestation der MRONJ in Regio 35	100
Abbildung 30: Erste Seite des Fragebogens zur Diagnostik klinischer und röntgenologischer Bilder von Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose	148
Abbildung 31: Zweite Seite des Fragebogens zur Diagnostik klinischer und röntgenologischer Bilder von Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose	149
Abbildung 32: Dritte Seite des Fragebogens zur Diagnostik klinischer und röntgenologischer Bilder von Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose	150

1 Einleitung

Die Osteonekrose des Kiefers bezeichnet eine Devitalisierung von Knochengewebe des Ober- oder Unterkiefers mit darauffolgender Auflösung der Gewebestruktur (1). Diese pathologische Veränderung beruht im Falle der Osteoradionekrose auf einer vorausgegangenen Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereiches und resultiert bei der Medikation mit verschiedenen Pharmaka in der medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) (1). Zur klinischen Abgrenzung von der Osteoradionekrose ist die MRONJ von der US-amerikanischen Fachgesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), 2014 als eine Erkrankung mit über acht Wochen freiliegendem oder sondierbarem Kieferknochen bei fehlender Kopf-Hals-Radiatio des Patienten definiert worden (2). Dazu muss eine Behandlung mit Antiresorptiva oder Anti-Angiogenetika bestehen oder vorausgegangen sein (2). Wenngleich diese Pathologie zu Beginn ihrer Untersuchung erst mit Antiresorptiva wie Bisphosphonaten und anschließend auch monoklonalen Antikörpern wie Denosumab in Verbindung gebracht wurde, erstreckt sich die Liste der beschriebenen Medikamentenassoziationen mittlerweile auch über verschiedene Anti-Angiogenetika und Immuntherapeutika hinaus (3-5). Die Indikationen der Antiresorptiva-Gabe gründen zumeist in der Verhütung sogenannter „skeletal-related events“ (SREs) durch osteoporotische oder onkologische Manifestationen (6-9). Die Art dieser Grunderkrankungen determinieren die Form, Menge und Dauer der Applikation und bewirken damit ein unterschiedliches Risikoprofil für den Patienten zur Entwicklung einer MRONJ (10-14). Obwohl die Erkrankung in Bezug auf die Gesamtbevölkerung verhältnismäßig selten in Erscheinung tritt, kommt ihrer Prävention und Früherkennung aufgrund der starken Einbußen der Lebensqualität der betroffenen Patienten eine wichtige Rolle für den dentomaxillofazialen Bereich zu (15-17). Außerdem ist aufgrund der steigenden Lebenserwartung des beschriebenen Risikokollektivs anzunehmen, dass diese Thematik in Zukunft weiter an klinischer Bedeutung gewinnen wird (18).

Primär klinisch gestaltet sich zudem bislang die Einteilung der MRONJ in ihre vier Stadien von 0 bis 3 (2, 10, 19). Die AAOMS differenziert die verschiedenen Stufen der Erkrankung dabei nach vorhandener Knochenexposition, Infektions- und Fraktursymptomatik sowie Ausbreitung der nekrotischen Ereignisse (2, 10, 19). Dazu

erarbeitete die entsprechende S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) konsensbasierte und stadienanaloge Therapievorschläge (10). Zahlreiche Studien evaluierten den Nutzen der röntgenologischen Bildgebung zur Erweiterung der klinischen Diagnostik dieser Pathologie (20, 21). Für den dentalen Fachbereich sind dabei insbesondere die plane Panoramaschichtaufnahme (PSA) und die dreidimensionale digitale Volumentomographie (DVT) von Bedeutung (20, 22, 23). In diesem Kontext zeugen aktuelle Forschungsarbeiten zunehmend von Indizien für eine diagnostische Überlegenheit der DVT gegenüber der dentalen Routine-Bildgebung in Form der PSA (24-33). Dabei kommt dem Zahnarzt als Spezialist für die Expositionslokalisation eine bedeutende Rolle bei der Prävention und Früherkennung der Erkrankung zu (34, 35).

Infolge der mutmaßlich steigenden Prävalenz und Relevanz der MRONJ in der klinischen Praxis erscheint eine diesbezügliche adäquate Ausbildung der Studierenden der Zahnmedizin daher wegweisend und wurde bisher in einigen Studien überprüft (18, 36-41). Deren Ergebnisse präsentieren den mangelhaften Wissensstand und -zuwachs der Studierenden in den Bereichen wie Medikamentenassoziationen und -indikationen, Risikofaktoren oder Präventionsmaßnahmen (36-41). Die Ermittlung dieses Faktenwissens wurde dabei nur in Einzelfällen um praktische Aufgaben ergänzt, die dann anhand konstruierter Fallbeispiele den adäquaten Umfang zahnärztlicher Behandlungen bei Risikopatienten erfragten (37, 41).

In der vorliegenden Studie soll neben einer Erörterung des Kenntnisstandes zur MRONJ der Einfluss der röntgenologischen Diagnostik auf die korrekte Stadiums- und Therapie-Einschätzung in zahnmedizinisch-klinischen Semestern evaluiert werden. Zur Stadien-Einteilung nach AAOMS und kieferchirurgische Therapie-Wahl nach S3-Leitlinie der AWMF befundeten die Studierenden klinische Bilder, Panoramaschichtaufnahmen und DVT-Datensätze von acht Patienten mit unterschiedlichen MRONJ-Stadien (2, 10). Die Antworten werden anschließend mit der Musterlösung dreier Fachärzte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie verglichen. Die Bewertung studentischen Wissens fand zu der Thematik in dieser Weise nach unserer Kenntnis bislang nicht statt (36-41).

2 Literaturdiskussion

2.1 MRONJ

2.1.1 Einführung und Definition

Robert E. Marx war 2003 der Erste, der zwischen schmerzhaften Knochenexpositionen in der Mundhöhle und der Einnahme von Bisphosphonaten einen Zusammenhang vermutete (3). Er beobachtete 36 Patienten, die unter der Medikation von Pami- oder Zoledronat standen, und „avaskuläre Nekrosen“ entwickelten, wie er es nannte (3). Kurze Zeit später gewann Migliorati bei fünf Patienten mit ähnlicher Symptomatik die gleichen Erkenntnisse (42). Ein Jahr später veröffentlichten Ruggiero et al. einen Bericht über 63 Fallbeispiele, bei denen persistierende Alveolen oder Kieferknochenexposition zusammen mit lokalen Entzündungszeichen wie Schwellungen und eitrigem Ausfluss beobachtet wurden (43). Dieses klinische Bild zeigte sich zuvor selten und nur bei Erkrankten, bei denen zuvor eine Strahlentherapie durchgeführt wurde (3, 43). Auch diese Patienten erhielten monatlich intravenös (i.v.) die Antiresorptiva Pami- oder Zoledronat (43).

Zusammen mit steigenden Fallzahlen wuchs in der darauffolgenden Zeit auch das wissenschaftliche Interesse an der Thematik (3, 43, 44). Letzteres resultierte unter anderem auch daraus, dass neben Bisphosphonaten weitere Medikamentengruppen ausfindig gemacht wurden, die in Assoziation zu der Entwicklung derartiger Kiefernekrosen stehen (45, 46). Diese Erkenntnisse bewogen die AAOMS schließlich 2014 zu einer Änderung der Nomenklatur von der „bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw“ (BRONJ) zur „medication-related osteonecrosis of the jaw“ (MRONJ) (2).

Die AAOMS definierte die Erkrankung zudem mit den drei folgenden essenziellen Charakteristika, die alle zur Diagnose einer MRONJ zutreffen müssen (2):

- aktuelle oder vorherige Therapie mit Antiresorptiva oder Anti-Angiogenetika (2, 10),
- „mehr als 8 Wochen freiliegender oder sondierbarer Kieferknochen“ (2, 10) sowie
- „keine Kopf-Hals-Radiatio in der Anamnese“, keine metastasierende Erkrankungen der Kiefer“ (2, 10).

Diese Definition stimmt auch weitestgehend mit der aktuellen, deutschen S3-Leitlinie der AWMF überein (10). Diese beschränkt sich jedoch im ersten Punkt auf die Anamnese der Antiresorptiva und folglich auch auf die Nomenklatur der „Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen (AR-ONJ)“ (10).

2.1.2 Epidemiologie

Wenngleich die Bedeutung der MRONJ vor allem für den dentomaxillofazialen Bereich zunimmt, so ist sie doch in Relation zur Gesamtpopulation als eine seltene Erkrankung zu bewerten, die mehrheitlich Patienten mit einer malignen Vorerkrankung oder Osteoporose betrifft (47). Dies zieht die Problematik nach sich, dass bei epidemiologischen Forschungsarbeiten die tatsächliche Häufigkeit der Erkrankung entweder über- oder unterschätzt wird (17). Dodson empfiehlt daher zur Verbesserung der Aussagekraft ein Studiendesign mit hoher Fallzahl ($n > 1000$) (17).

Auch die Art der malignen Vorerkrankung, wie Brustkrebs, Multiples Myelom oder Prostatakarzinom, spiegelt sich in jeweils unterschiedlichen Prävalenz- und Inzidenzwerten wider (48-50). Rugani et al. ermittelten dabei bei 48 Brustkrebspatienten eine Rate von 10,4 % mit klinischen und radiologischen Zeichen einer MRONJ (49). Nach Walter et al. haben Patienten des Multiplen Myeloms und Prostatakarzinoms im Vergleich zu Mammakarzinom-Erkrankten ein höheres Risiko an MRONJ zu erkranken (50). Diesen Ergebnissen widerspricht wiederum eine retrospektive Kohortenstudie von Kajizono et al. (51). Walter et al. konnten außerdem zeigen, inwieweit auch das Studiendesign einen Einfluss auf die ermittelte Inzidenz hat. Dabei zeigte ein prospektiv angelegtes Design mit klinischen Untersuchungen deutlich höhere Inzidenzerggebnisse als ein retrospektiver Aufbau ohne Untersuchungen (50, 52). Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen auch Migliorati et al. bei einem systematischen Review aus dem Jahr 2010 (53). Eine dokumentierte Nachsorgeuntersuchung der Krebspatienten resultierte so in einer um 10,48 % erhöhten Prävalenz im Vergleich zu einer nicht-dokumentierten Nachsorge (53). Laut einem Review von Dodson entspricht das allgemeine Risiko eines Krebspatienten unter Antiresorptiva- oder Anti-Angiogenetika-Therapie an MRONJ zu erkranken ca. 1 % (17). Die International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, ein internationaler

Zusammenschluss multidisziplinärer Gesellschaften, gab wiederum eine Schätzung von 1-15 % für genanntes Patientenkollektiv ab (11). Loyson et al. beschreiben in einer kürzlich veröffentlichten Publikation dazu den Einfluss der Art des Antiresorptiva, sowie der Wechsel von einem Bisphosphonat-Medikament zu Denosumab während der Therapiedauer (54). So entwickelten 6,7 % der Bisphosphonat-Gruppe eine ONJ (engl. osteonecrosis of the jaw; Osteonekrose des Kiefers) im Vergleich zu 10% der Denosumab-Gruppe (54). Der Wechsel scheint das Risiko dabei leicht zu erhöhen (54).

In einer umfangreichen, prospektiven Studie beobachteten Saad et al. über ca. drei Jahren bei 89 von 5723 Patienten mit Knochenmetastasen (aufgrund eines Multiplen Myeloms oder soliden Tumors) die Entwicklung einer Kiefernekrose (55). Das entspricht 1,6 %, wobei der Anteil von Denosumab (58 %) ab auch hier leicht über dem der Bisphosphonat-Gruppe (42 %) liegt. Die Patienten erhielten die Antiresorptiva alle vier Wochen und wurden halbjährlich einer oralen Untersuchung unterzogen (55).

Patienten, die aufgrund ihrer Osteoporose mit Antiresorptiva behandelt werden, erwartet dagegen laut Studienlage ein deutlich geringeres Risiko an einer MRONJ zu erkranken (11). Die bereits erwähnte International Task Force bemisst diesem Kollektiv eine Rate von 0.001–0.01 % zu (11). Sie beruft sich dabei unter anderem auch auf eine epidemiologische Studie aus Schweden von Ulmner et al. aus dem Jahr 2014. Diese ergab für das Jahr 2008 eine Inzidenz von 69/100.000 Patientenjahre bei einem Alter von 79 Jahren im Median (13).

2.1.2.1 Risikogruppen

In der deutschen S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen“ werden Patienten auf Basis der publizierten, epidemiologischen Daten zudem, je nach Indikation und damit verbundener Antiresorptiva-Medikation, in drei Risikoprofile eingestuft (10).

Im niedrigen Risikoprofil wird die primäre Osteoporose der Erkrankten dabei mittels oraler Gabe von Alendronat, Ibandronat oder Risedronat u. a., i.v. Applikation von 5 mg (Milligramm) Zoledronat alle 12 Monaten, beziehungsweise 3 mg Ibandronat / 3 ml (Milliliter) alle 3 Monate oder 60 mg subkutaner Denosumab-Medikation alle 6 Monate therapiert (10). Die Prävalenz für eine bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose liegt in

diesem Kollektiv laut Literatur zwischen 0-0,5 %; für eine denosumabassoziierte Kiefernekrose belaufen sich die Daten auf Werte zwischen 0,13 und 0,21 % (10, 12, 14, 56, 57). Bei mehrjähriger Bisphosphonat-Medikation wird eine Assoziation zu dessen zehnjähriger Halbwertszeit diskutiert, da ab vier Jahren der Applikation ein Prävalenz-Anstieg beobachtet werden konnte (10, 12, 14, 58).

Das mittlere Risikoprofil beinhaltet Patienten unter Bisphosphonat-Behandlung mit sekundärer, respektive therapieinduzierter Osteoporose oder anderweitiger Ursache zur Prävention von SREs (10). Zudem werden weitere Medikationen und Erkrankungen, die in Beziehung zu einem gehäuften Auftreten einer MRONJ stehen, in diesem Kollektiv zusammengefasst (10). Dazu gehören laut „International Task Force on ONJ“ unter anderem Chemotherapeutika, Glukokortikoide, Anti-Angiogenetika und Immunmodulatoren, sowie neben Diabetes mellitus und Anämie auch Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus (10, 11, 59). Diese Patienten erhalten Zoledronat in der Regel jährlich oder bis zu 4 mg im halben Jahr i.v. (10). Personen unter oben genannter Co-Medikation und/oder Risiko-Erkrankung werden jedoch auch bei oraler Bisphosphonat-Gabe dem mittleren Risikoprofil zugeschrieben (10). Die Prävalenz einer Kiefernekrose steigt in dieser Gruppe auf bis zu 1 % an (10, 60).

Im Kollektiv des höchsten Risikos wird eine Prävalenz zwischen 1-21 % angenommen (10). Diese Patienten leiden meist unter einem Multiplen Myelom oder Knochenmetastasen anderer solider Tumore und werden mit einer hohen Dosis von Antiresorptiva bei ebenso hoher Frequenz der Applikation therapiert (10). Dies umfasst die i.v. Zoledronat-Gabe von 4 mg alle 4 Wochen oder entsprechend 120 mg subkutan Denosumab im gleichen Intervall (10). Zugehörig ist auch die Co-Medikation mit vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor- (engl. vascular endothelial growth factor receptor, VEGF-), Ziel des Rapamycins im Säugetier- (engl. mammalian target of rapamycin, mTOR-) und Tyrosinkinase-Inhibitoren (10).

2.1.3 Diagnostik und Gradierung

Wie bereits der Definition zu entnehmen ist, stellt der über acht Wochen persistierende, frei liegende Kieferknochen (Os liber) das Leitsymptom dieser Knochennekrose dar (4). Der Beginn der Erkrankung verläuft dabei meist

asymptomatisch mit einer nur kleinen Knochenexpositionsfläche und wenig bis keiner Weichgewebsentzündung oder aktiver Infektion (53). Eine vergrößerte Expositionsfläche geht dann wiederum auch oft mit einer aktiven Inflammation einher, die sich neben Pus-Austritt und Fistelbildung vor allem durch eine entzündete orale Mukosa und den damit verbundenen Schmerzen auszeichnet (53).

Vor der Entdeckung der MRONJ war dieses klinische Bild nur unter dem Begriff der Osteoradionekrose bekannt (3). Dieses, 1922 erstmals für die Mandibula beschriebene, Krankheitsbild besteht ebenfalls aus einer persistierenden Knochenexposition in Kombination mit dem Auftreten von Schmerz, oro-kutanen Fisteln und pathologischen Frakturen und stellt damit die wichtigste Differentialdiagnose zur MRONJ dar (3, 43, 61, 62). Die Abgrenzung erfolgt durch die Anamnese der Kopf-Hals-Radiatio, die daher auch in der Definition der Pathologie hervorgehoben wird (2).

Im aktuellen Positionspapier weist die AAOMS außerdem auf weitere Differentialdiagnosen hin, die so fälschlicherweise anstelle einer MRONJ diagnostiziert werden können. Diese sind unter anderem Alveolitis sicca, Sinusitis, Gingivitis und Parodontitis, Karies, periapikale Erkrankung, Zahnschmerz, atypische Neuralgie, fibroossäre Läsionen, Sarkome, chronisch-sklerosierende Osteomyelitis und Kiefergelenksstörungen (2).

Die MRONJ werden laut AAOMS je nach Schweregrad in vier Stadien von 0 bis 3 eingeteilt (2, 10, 19):

- „Stadium 0: keine klinischen Anzeichen für nekrotischen Knochen aber unspezifische Symptomatik und/oder radiologische Hinweise“ (10);
- „Stadium 1: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei asymptomatischen Patienten ohne Anzeichen einer Infektion“ (10);
- „Stadium 2: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion“ (10);
- „Stadium 3: Exponierter oder sondierbarer, nekrotischer Knochen bei symptomatischen Patienten (Schmerzen, Rötung) mit Anzeichen einer Infektion und einem oder mehreren der folgenden Symptome:
 - Exponierter, nekrotischer Knochen, der sich auf benachbarte Regionen (z.B. Kieferhöhle, Jochbein und Unterkieferbasis) ausbreitet

- Pathologische Frakturen
- Extraorale Fisteln
- Mund-Antrum-Verbindungen (MAV)“ (10).

2.1.4 Medikamentenassoziationen

2.1.4.1 Bisphosphonate

Die erste Synthese eines Bisphosphonates gelang 1865 dem russischen Chemiker Nikolai A. Menshutkin (63). Initial fanden die Bisphosphonate vornehmlich Verwendung in der Industrie als Korrosionsinhibitor, Komplexbildner und Zusatz in der Textil-, Düngemittel- und Ölindustrie (63).

1962 waren es Fleisch et al., die ein Bestandteil des Urins und Plasmas identifizierten, das bei der Inhibition der Fällung von Calciumphosphat eine Rolle spielen sollte: anorganisches Pyrophosphat (PP) (63). Die darauffolgende Bestätigung der Wirkung *in vitro* konnte jedoch *in vivo* aufgrund der raschen enzymatischen Hydrolyse durch Pyrophosphatasen nicht wiederholt werden (63). Daher kamen Pyrophosphate ausschließlich bei der skelettalen Szintigraphie und als Zusatz gegen Zahnstein in Zahnpasta zum Einsatz (64). Folglich suchten Forscher nach einem physiochemischen Analogon, bei dem kein metabolischer Abbau die Entfaltung seiner Wirkung auf die Knochenresorption verhindert (63, 64). Und obwohl Etidronat bereits 1897 erstmals synthetisiert wurde, fand es erst über 70 Jahre später seine Anwendung am menschlichen Körper (63). Einem 16-jährigen Mädchen mit Myositis ossificans progressiva konnte damit ein normales Wachstum ermöglicht werden, was der Forschung auf dem Gebiet der Knochenerkrankungstherapie mit Bisphosphonaten in den folgenden Jahren Vorschub leisten sollte (63, 64).

2.1.4.1.1 Chemie

Bisphosphonate zeichnen sich durch zwei Kohlenstoff-Phosphat- (C-P-) Bindungen aus. Sind diese Phosphatgruppen am gleichen Kohlenstoffatom lokalisiert, ist von geminalen Bisphosphonaten die Rede (63). Diese sind analog zum Pyrophosphat aufgebaut, bei dem wiederum das Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom substituiert ist (63).

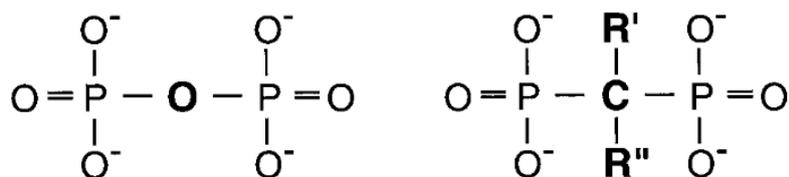


Abbildung 1: Strukturformeln des Pyrophosphats links und geminalen Bisphosphonats rechts (63)

Die Phosphat-Kohlenstoff-Phosphat- (P-C-P-) Struktur bedingt dabei die starke Affinität des Bisphosphonats zum Hydroxylapatit des Knochens und zudem können mithilfe von Veresterung der Phosphatgruppen oder Veränderung der beiden Seitenketten am Kohlenstoffatom (Abbildung 1: R', R'') viele verschiedene Derivate erzeugt werden (64). So erhöht eine Hydroxylierung an der R'-Seitenkette beispielsweise die Affinität zum Calcium und damit zum Hydroxylapatit des Knochens (64). Substitutionen an der R''-Seitenkette spielen wiederum hinsichtlich der antiresorptiven Potenz der Verbindung eine Rolle (64).

Die in Abbildung 2 dargestellten Bisphosphonate werden derzeit am Menschen eingesetzt. Jedes Bisphosphonat zeichnet sich durch seine eigenen chemischen, physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften aus, sodass es nicht möglich ist, die Wirkungen einer Verbindung auf andere abzuleiten (63).

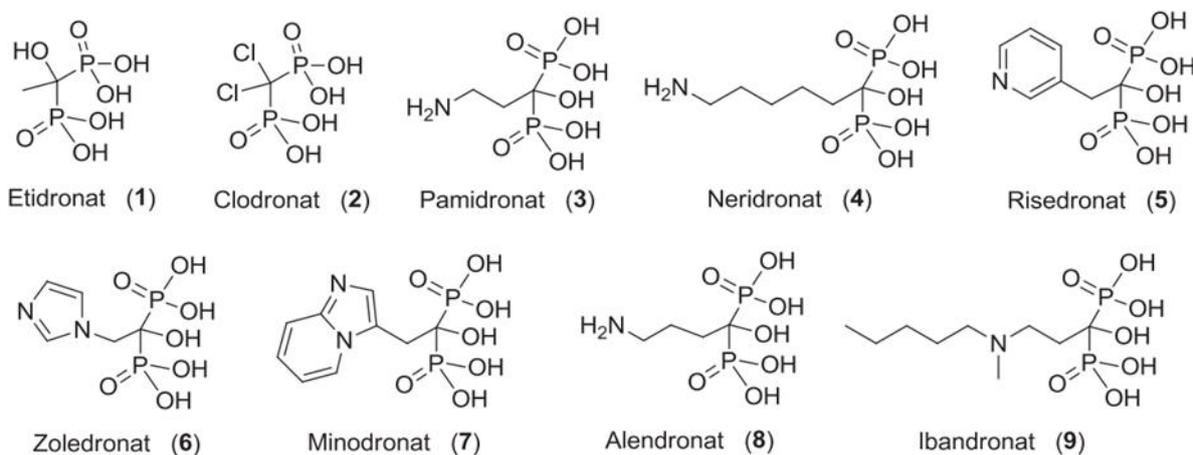


Abbildung 2: Bisphosphonate im klinischen Einsatz (65)

Weiter wurde bewiesen, dass Substitutionen an der R''-Kette mit Stickstoffatomen zu deutlichen Steigerungen der Wirksamkeit führen. Bei Pami- (Abbildung 2: 3) und Alendronat (Abbildung 2: 8), die je ein basisches, primäres Stickstoffatom enthalten, wurde die antiresorptive Potenz so im Vergleich zum Etidronat (Abbildung 2: 1) um

das 10- bis 100-fache erhöht (64). Das Ibandronat (Abbildung 2: 9) mit seinem tertiäres Stickstoffatom übertrifft diesen Effekt erneut (64). Die neuste Generation von Bisphosphonaten mit den Vertretern Risedronat (Abbildung 2: 5) und Zoledronat (Abbildung 2: 6) erreicht durch Stickstoffatome im heterocyclischen Verbund an der R“-Stelle Potenzwerte, die Etidronat (Abbildung 2: 1) um das bis zu 10.000-fache übersteigen (Abbildung 3) (63, 64, 66).

~1x	~10x	~100x	>100-<1000x	>1000-<10.000x	>10.000x
Etidronat	Clodronat	Pamidronat	Alendronat	Ibandronat Risedronat	Zoledronat

Abbildung 3: Potenz von Bisphosphonaten hinsichtlich der Inhibition von Knochenresorption in der Ratte (63)

Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate haben die Vertreter der ersten Generation, wie Eti- (Abbildung 2: 1) und Clodronat (Abbildung 2: 2), mittlerweile in dem meisten Indikationsfeldern weitestgehend abgelöst (65).

2.1.4.1.2 Pharmakodynamik und -kinetik

Der physiologische Knochenumbau erneuert das menschliche Skelett kontinuierlich (67). Dies geschieht über sogenannte „basic multicellular units“ (BMUs), bei denen die Osteoklasten initial das knöcherne Bindegewebe resorbieren und Osteoblasten anschließend neue Knochenmatrix synthetisieren und diese mineralisieren (67). Die Lebenserwartung der Zellen erstreckt sich dabei von zwei Wochen bei den Osteoklasten bis zu drei Monaten bei den Osteoblasten (67). Die Regulation dieses Knochenumbaus (engl. bone remodeling) findet vermutlich durch ein biochemisches System mit zwei Protagonisten, Osteoprotegerin (OPG) und „receptor activator of nuclear factor- κ B ligand“ (RANKL), statt (68). Eine Steigerung der Knochenresorption tritt ein, wenn der Tumornekrosefaktor (TNF) RANKL an seinen Rezeptor („receptor activator of nuclear factor- κ B“ (RANK)) auf Osteoklastenvorläuferzellen/Osteoklasten bindet und sie somit zur Differenzierung/Aktivierung stimuliert (68-70). Wird RANKL dagegen zuvor von OPG, einem Decoy-Rezeptor (Lockvogel) aus der Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie (TNFRSF), gebunden, so kommt es zu keiner Differenzierung und folglich auch keiner Knochenresorption durch Osteoklasten (68, 69). Die Sezernierung der beiden regulatorischen Proteine erfolgt durch Osteoblasten-verbundene Zellen und wird physiologisch durch verschiedene Hormone

und Zytokine reguliert (68). Eine Störung in diesem Gleichgewicht gilt als primäre Ursache für pathologische Knochenveränderungen (67). So wird als Grund für Osteoporose beispielsweise eine verlängerte Überlebenszeit der Osteoklasten verbunden mit einer verkürzten Lebenserwartung der Osteoblasten diskutiert (67). Allen Bisphosphonaten gemein ist ihre hohe Affinität zum Hydroxylapatit, wodurch eine hohe Wirkstoffkonzentration am Skelettknochen erzielt wird (71). Unterschiede gibt es

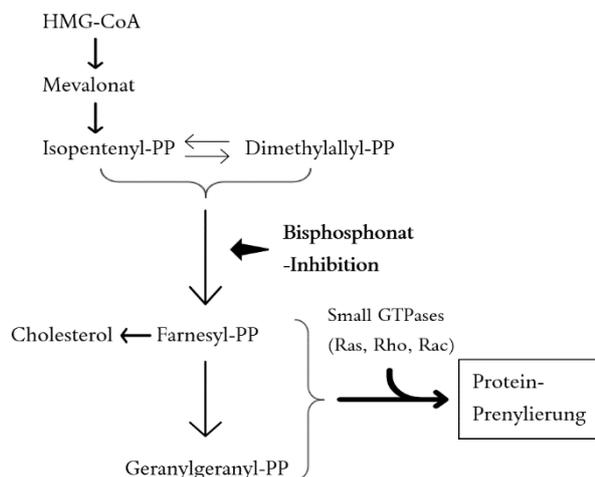


Abbildung 4: Schema des Mevalonatweges (73)

dagegen in der weiteren Pharmakodynamik. Bisphosphonate der ersten Generation (Eti- und Clodronat) werden aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit dem anorganischen Pyrophosphat, nach ihrer Aufnahme von der Knochenoberfläche durch Osteoklasten, durch die Klasse II Aminoacyl-tRNA-Synthetase mit Adenosintriphosphat (ATP) verbunden (71). Dieses nicht-hydrolysierbare ATP blockiert nun verschiedene ATP-abhängige Zellreaktionen des Osteoklasten und führt damit, bei Anreicherung, schließlich zu seiner Apoptose (71). Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate der zweiten (Pami- und Alendronat) und dritten Generation (Ibandronat, Risedronat, Zoledronat etc.) dagegen greifen folgenreich in den Mevalonatstoffwechsel der Osteoklasten ein und setzen damit deren Apoptose in Gang (71-73). Genauer inhibieren sie die das regulatorische Enzym Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase und damit die anschließende Produktion von Isoprenoiden wie Cholesterin und anderen Sterinen (Abbildung 4) (71-74). Dadurch wird indirekt auch die posttranslationale Modifikation der (Iso)prenylierung und damit unter anderem der funktionsgerechte Aufbau der kleinen GTPasen (Guanosintriphosphat), wie Rab, Rac, Ras und Rho, gestört (71-73). Diese Signalproteine spielen nach ihrer Aktivierung eine wichtige Rolle bei Zellteilung, Zellwachstum, Zytoskelettorganisation, Membranfaltung (engl. membrane ruffling) und Vesikeltransport (71, 75). Vesikel sind innerhalb des Osteoklasten für den Transport und die Konzentration von Enzymen zur Knochenresorption verantwortlich (75). Letzteres geschieht am Faltenaum (engl. ruffled border), einem membran-reichen, abgetrennten Kompartments innerhalb der Zelle, der mithilfe eines sauren Milieus den anliegenden Knochen demineralisiert (75).

Die zurückbleibende Kollagenmatrix wird durch entsprechende Enzyme des Osteoklasten abgebaut (75). Werden nun Vesikeltransport und Membranfaltung durch eine Störung der Protein-Prenylierung irritiert, reduziert das die knochenresorptiven Prozesse der Osteoklasten erheblich (75). Den gleichen Effekt erzielt die Auflösung des Faltsaums und die Irritation der Aktinring-Bildung des Zytoskeletts (76). Mit steigender Dosis wird zudem die Osteoklastendifferenzierung und -formation unterbrochen und später schließlich die Apoptose eingeleitet (71, 75, 77, 78).

Obwohl die Farnesyl-Pyrophosphat-Synthase in allen menschlichen Zellen eine essenzielle Rolle bei der Lipidproduktion spielt, konnten die apoptotischen Veränderungen, die stickstoffhaltige Bisphosphonate induzieren, bisher nur in Osteoklasten beobachtet werden (71). Auch dies wird ihrem primären Charakteristikum, der hohen Knochenaffinität, zugeschrieben, sodass sie selektiv an Skelettknochen binden und haften bevor sie anderweitig Endozytose unterlaufen und bis sie schließlich osteoklastenvermittelt metabolisiert werden (71).

Neben ihren direkten Auswirkungen auf Osteoklasten, scheinen die hochpotenten Bisphosphonate auch über eine indirekte Einflussnahme auf die Osteoblasten die Knochenresorption zu inhibieren (76). So wird angenommen, dass sie, neben ihrer positiven Auswirkung auf die Osteoblasten-Differenzierung, auch deren OPG-Expression stimulieren und damit indirekt die Osteoklasten hemmen (68).

Zur Pharmakokinetik lässt sich allgemein sagen, dass Bisphosphonate, unabhängig von der Verbindungs-Struktur und der vorliegenden Knochenerkrankung, rasch aus dem Kreislauf eliminiert werden (67). Bei oraler Gabe werden sie im gesamten Gastrointestinaltrakt mit einer niedrigen Rate von ca. 2 % absorbiert, wobei die Aminierung der Seitenketten diese weiter zu senken scheint (79). Nach der Aufnahme verteilt sich die Dosis zu ungefähr gleichen Anteilen auf Nieren und Skelett (75). Die durch die Hydroxylgruppe verursachte hohe Affinität zu elementarem Calcium kann nur kurze Zeit nach der i.v. Verabreichung neben der raschen Bindung an die Knochenoberfläche auch eine Hypokalziämie der Patienten bewirken (75). Während der Anteil des Skeletts im Knochen abgelagert wird, wird der andere innerhalb weniger Stunden, ebenfalls nicht-metabolisiert, durch den Urin eliminiert (75). Zuzufolge einer Publikation zur Beobachtung des Eliminationsverhaltens gegenüber Alendronat, schätzten Khan et al. die Halbwertszeit im Knochen auf durchschnittlich über 10 Jahren (80).

Die Aufnahme und langfristige Speicherung der Bisphosphonate im skelettalen Knochengewebe hängt primär von der Nierenfunktion, der Rate des Knochenumsatzes und den verfügbaren Bindungsstellen ab (67). Außerdem scheint die Speicherung und die anschließende Freisetzung mit dem spezifischen Bindungsverhalten und möglicherweise der Potenz der verschiedenen Bisphosphonaten im Zusammenhang zu stehen (67). Aus diesem Grund nahmen Cremers et al. an, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Medikamente mitunter variieren und nur schwierig mit konventionellem Studiendesign zu ermitteln sind (67). Die Rate der im Knochen langfristig gespeicherten Antiresorptiva scheint sich zudem je nach Knochenerkrankung und Darreichungsform (oral oder i.v.) zu unterscheiden (67).

2.1.4.1.3 Anwendung

Die orale Bisphosphonat-Gabe, insbesondere durch Gabe von Alendronat, Risedronat und Zoledronat, stellt heute die primäre medikamentöse Therapie der postmenopausalen Osteoporose dar (8, 9). Dadurch kann bei den überwiegend weiblichen Patienten das Risiko für Frakturen der Wirbel und Hüfte signifikant reduziert werden (9, 71). So konnten Lyles et al. in einer prospektiven Studie mit 2127 Patienten eine Risikoreduktion für Frakturen um 35 % in der Zoledronat-Gruppe im Vergleich zum Placebo erkennen (81). Die Osteoporose ist eine Knochenerkrankung steigender Inzidenz und multifaktorieller Ätiologie beruhend auf einem Ungleichgewicht des Knochenumbaus, die meist lebenslanger Therapie und Monitoring bedarf (8, 9, 71). Beim Morbus Paget kommt es ebenfalls durch eine Störung des physiologischen Knochenumbaus zur Bildung fehlerhafter Knochenmatrix und folglich zu Verformungen, Frakturen, Knochenverlust und Schmerz (71, 82). Auch hier kann der überschießenden Osteoklastenaktivität durch orale und i.v. Applikation von Bisphosphonaten, hier vor allem Pamidronat, Risedronat und Zoledronat, Einhalt geboten und das Fortschreiten der Erkrankung nachhaltig verlangsamt werden (71, 82).

In ihrem dritten großen Indikationsspektrum werden die stickstoffhaltigen Bisphosphonate bei der Behandlung maligner Erkrankungen, wie dem Multiplen Myelom, oder deren Knochenmetastasen eingesetzt. Während eine Knochenmetastasierung bei verschiedenen Krebstypen vorkommt, so tritt die klinische

Symptomatik der Knochenveränderung beim Multiplen Myelom, Mamma-, Prostata-, Nieren- und Schilddrüsenkarzinom am häufigsten auf (83). Die Tumore sind dabei im Stande sowohl Osteoklasten, als auch Osteoblasten zu stimulieren und damit osteolytische, osteoblastische oder gemischte Knochenläsionen hervorzurufen (83). Nun dient die Applikation von Bisphosphonaten vor allem der Prävention von primären Komplikationen der osteolytischen Knochenmetastasen, sogenannten skeletal-related events (SREs) (6, 7). Diese sind pathologische Frakturen, Spinalnerv-Kompressionen, Bedarf an Strahlen- oder chirurgischer Therapie und Hyperkalzämie und treten insbesondere beim Multiplen Myelom und dem Mammakarzinom auf, da diese primär osteolytisch metastasieren (6, 7, 83, 84). Langjährige klinische Forschung zeigte, dass Bisphosphonate das Risiko von SREs in Brustkrebspatienten tatsächlich um 30-40 % reduzieren konnten (85), indem sie zum einen durch Reduktion der osteoklastischen Aktivität die Knochendichte erhöhen (86) und damit das Frakturrisiko senken (83, 87) und außerdem die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen reduzieren und so der Hyperkalzämie entgegen wirken (7, 85). Darüber hinaus reduzieren sich die Schmerzen der behandelten Krebspatienten, und damit einer der signifikantesten Faktoren für ihre kompromittierte Lebensqualität, um 50 % (7, 85, 87). Zur Prävention und Behandlung von SREs bei Brustkrebspatienten mit nachgewiesener Knochenmetastasierung empfiehlt die American Society of Clinical Oncology (ASCO) demzufolge die i.v. Gabe von 90 mg in mindestens zwei Stunden oder von 4 mg Zoledronat in mindestens 15 Minuten alle drei bis vier Wochen (88). Auch bei adjuvanter Therapie des primären Mammakarzinoms im Frühstadium postmenopausaler Frauen durch Bisphosphonate gibt es Hinweise auf positive Auswirkungen hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (7).

Morgen et al. beobachteten des Weiteren bei einer randomisiert-kontrollierten Studie über die Wirkung von Zoledronat auf Erkrankte des Multiplen Myeloms längere Überlebensraten unabhängig von der SREs-Minderung und schloss daher auf weitere antikanzerogene Effekte der Bisphosphonate (89). Nachdem davon auch bereits *in vitro* bewiesen werden konnte, dass stickstoffhaltige Bisphosphonate beispielsweise über die Unterbrechung des Mevalonatweges, und damit über die indirekte Störung der Protein-Prenylierung von wachstums-stimulierenden Signalmolekülen wie Ras, Rab und Rho, Wachstum, Adhäsion, Verteilung und Invasion von Krebszellen inhibieren können, wird diskutiert, ob dies auch *in vivo* bewältigt werden kann (90). Aufgrund ihrer hohen Kalziumaffinität wären sie dabei auch stets in therapeutischen

Konzentrationen nahe der metastasierten Tumorzellen (90). Die stickstoffhaltigen Antiresorptiva verhindern zudem durch ihren negativen Einfluss auf die Osteoklastengengese auch die Ausschüttung von verschiedenen Wachstumsfaktoren und wirken als Gegenspieler der Angiogenese (90). Sie scheinen außerdem γ - δ -T-Zellen zu stimulieren, die als körpereigene Lymphozyten mit anti-kanzerogenen Effekten in Bezug auf das Multiple Myelom in Verbindung gebracht werden (90-92).

Abgesehen von der Therapie der primär osteolytisch metastasierenden Karzinomen deuten Studienergebnisse jedoch auch auf eine Reduktion der SREs und eine Verbesserung der Überlebenszeit und -qualität bei primär osteoblastischen Metastasen, wie dem Prostatakarzinom, hin (7, 93, 94). Generell scheint Zoledronat dabei bei allen Knochenläsionen maligner Ätiologie mehr Potenz vorzuweisen als Pamidronat; nur beim Multiplen Myelom wird die Wirkung als ähnlich beschrieben (7).

Außerdem fanden Heikkila et al. heraus, dass verschiedene Bisphosphonate *in vitro* Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) hemmen und damit einem zentralen Enzym bei der malignen Destruktion von Weichgewebe Einhalt gebieten können (95).

2.1.4.1.4 Nebenwirkungen

Die potenziellen Auswirkungen auf den Kieferknochen werden unter 2.1.5 Pathogenese beschrieben.

Insgesamt gelten Bisphosphonate als gut verträgliche und risikoarme Medikationsoption ohne signifikante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (96). Die übermäßige Suppression des Knochenumbaus durch hochdosierte Bisphosphonate wird in den Zusammenhang mit Frakturen aufgrund von Mineralisationsstörungen des Knochens gestellt (96, 97). Darüber hinaus werden osteopetrotische Veränderung vermutet (97). Nach der Einführung mehrten sich bei der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zudem Klagen von Patienten über starke Knochen-, Gelenks- und Muskelschmerzen (98).

Bei oraler Gabe häuften sich die Berichte von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Diarrhöe und ösophagealen Erosionen und Ulzerationen, diese konnten jedoch bei korrekter Einnahme mit Wasser und auf nüchternen Magen nicht definitiv bestätigt werden (96, 99).

Bei erstmaliger i.v. Applikation von hochdosierten stickstoffhaltigen Bisphosphonaten wurden zudem grippe-ähnliche Symptome wie mehrtätiges Fieber beobachtet, was auf eine Akute-Phase-Reaktion zurückgeführt wird (96, 97, 100, 101). Diese wird durch die erstmalige Aktivierung von T-Zellen und der damit verbundenen Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin 1 und 6 und Tumornekrosefaktor- α , vermittelt (96, 97, 100, 101). Der gleichen Pathogenese entspringt vermutlich auch die Entwicklung von Augenentzündungen wie der akuten anterioren Uveitis bei bis zu 1,1 % der Zoledronat-Patienten (100, 101).

Erfolgt die Infusion hoher Dosierungen über einen zu kurzen Zeitraum kann dies des Weiteren zu einem schwerwiegenden Versagen der Niere führen (96, 97). Während hier die Ätiologie bisher nicht abschließend geklärt ist, wird ein Zusammenhang mit den chelatbildenden Eigenschaften der Bisphosphonate diskutiert (96, 97). Diese führen bei entsprechender Dosis auch zur Bindung von Kalzium aus dem Kreislauf und der damit potenziell verbundenen Hypokalzämie (75, 96, 97). Demzufolge soll die Nierenfunktion routinemäßig vor jeder i.v. Applikation geprüft und die Dosis gegebenenfalls der Kreatinin Clearance entsprechend angepasst und langsam appliziert werden (85, 88).

2.1.4.2 Weitere antiresorptive Medikamente

2.1.4.2.1 Denosumab

1997 gelang es zwei Forschergruppen unabhängig voneinander ein humanes Glykoprotein aus der Gruppe der Tumornekrosefaktor-Superfamilie (TNFSF) zu isolieren und untersuchen (102, 103). Das von Simonet et al. als OPG bezeichnete Molekül inhibierte *in vitro* die Osteoklastendifferenzierung und führte bei Mäusen zu Osteopetrose (103). Die folgenden Jahre lieferten wichtige Erkenntnisse zum Verständnis der Rolle des RANKL-OPG-Systems beim physiologischen Knochenumbau und schließlich leisteten Bekker et al. Pionierarbeit bezüglich des klinischen Einsatzes von OPG (104). Zuerst zeigten sie 2001 die inhibierende Wirkung auf die Knochenresorption mit einem OPG, das mit einem Fc-Fragment des Immunglobulins IgG1 fusioniert wurde, und schließlich 2004 mit einem humanen monoklonalen Antikörper gegen RANKL namens AMG 162 (70, 104). Beide Studien wurden an postmenopausalen Frauen durchgeführt und die Knochenresorption

anhand Biomarker wie dem N-terminalen Telopeptid überprüft (70, 104). Kurze Zeit später wurde AMG 162 zu Denosumab umbenannt (105). Das Suffix **-mab** steht hierbei für monoklonaler Antikörper (engl. **monoclonal antibody**) und **-umab** macht wiederum, der Nomenklatur nach, die Zugehörigkeit zu den humanen monoklonalen Antikörpern deutlich (106).

Pharmakologie

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG-2-Antikörper, der die Wirkweise des physiologischen OPG imitiert und durch seine hohe Affinität und Spezifität für RANKL dessen Bindung zu seinem RANK-Rezeptor auf Osteoklastenvorläuferzellen und aktivierten T- und B-Lymphozyten unterbindet (105, 107). Durch diese Störung der Osteoklastenaktivierung und -organisation wird die Knochenresorption und Kalziumfreisetzung reduziert und damit Knochenmasse und -stärke verbessert (107). Denosumab ist neben seiner Knochenprotektion bei benignen Knochenerkrankungen auch bei der Krebstherapie von wichtiger Bedeutung. So exprimieren verschiedene Primär-Tumorzellen teilweise selbst RANKL und aktivieren oder sezernieren weitere Signalproteine, wie das Parathormon-verwandte Protein (PTHrP), Zytokine wie Interleukin-6, Prostaglandin E2, den TNF und den Monozytenkolonien-stimulierender Faktor (M-CSF), die wiederum die Sezernierung von RANKL direkt oder indirekt stimulieren (105, 107, 108). Dies führt unter anderem bei Patienten des Multiplen Myeloms, Prostatakarzinoms und manchen Mammakarzinomen auf diese Weise zu umfassenden Knochenresorptionen (105, 107). Es scheint Hinweise darauf zu geben, dass die karzinom-induzierte RANK-Expression sogar eine Rolle in der Tumorzell-Migration in Form von Knochenmetastasen, in deren Umgebung kontinuierlich RANKL sezerniert wird, spielt (107). Daher könnte die Inhibition dieses Systems das Fortschreiten von Brust- und Prostatakrebs im Knochen verhindern (107). Die Bedeutung hinsichtlich einer potenziellen Involvierung in Prozesse des Immunsystems aufgrund der RANKL-Expression von aktivierten B- und T-Lymphozyten konnte bisher nicht abschließend geklärt werden (108).

Ein essenzieller pharmakologischer Unterschied zwischen Denosumab und Bisphosphonaten liegt in ihrer Verteilung im menschlichen Organismus. Während Bisphosphonate sich aufgrund ihrer hohen Affinität der Knochenoberfläche anlagern, zirkuliert Denosumab nach subkutaner Applikation mit einer durchschnittlichen

Halbwertszeit von 28-46 Tagen im Blutkreislauf (105, 107). Dadurch wird neben einer gleichmäßigen, therapeutisch wirksamen Verteilung auch eine schnellere, bessere Wirksamkeit unter anderem auch am Tumorgewebe abseits des Knochens erwartet (105, 107). Tatsächlich ließ sich Denosumab bereits eine Stunde nach Injektion im Serum nachweisen und die durchschnittliche Maximalkonzentration persistierte zwischen 7-21 Tagen (107). Auch geschieht die Clearance des Antikörpers dosisabhängig durch das Retikuloendotheliale System und erst anschließend wird er durch die Niere gefiltert und eliminiert (105, 107, 108).

Anwendung

2.1.4.2.1.2 Das Indikationsspektrum von Denosumab und den Bisphosphonaten überschneidet sich hauptsächlich in der Prävention von SREs verursacht durch Knochenmetastasen (Tabelle 1). Üblicherweise werden hierzu alle vier Wochen 120 mg subkutan appliziert (7).

Lipton et al. veröffentlichten 2012 eine kombinierte Analyse von drei vorangegangenen randomisierten, doppelblinden Phase-III-Vergleichsstudien zur Wirksamkeit von Denosumab gegenüber Zoledronat bei Patienten mit Multiplem Myelom (6) und Brust- (109), sowie (kastrationsresistenten) Prostata-Karzinomen (CRPC) (110, 111). Danach stand Denosumab der Zoledronat-Medikation in den meisten Bewertungskriterien, wie dem Krankheitsfortschritt und der Überlebensrate, ebenbürtig gegenüber, konnte aber im Median das erste Auftreten eines SREs um 8,21 Monate verzögern (110). Um zu spezifizieren, war diese Verbesserung allerdings nur bei fortgeschrittenen Brustkrebs- (109) und CRPC (111) ermittelt worden. Bei anderen knochenmetastasierenden Karzinomen oder Multiplen Myelomen konnte kein signifikanter Unterschied erhoben werden (6). Zu erwähnen bleibt jedoch, dass sowohl die drei klinischen Forschungsarbeiten (6, 109, 111), als auch die folgende Analyse (110) von Amgen Inc., dem Hersteller der handelsüblichen Denosumab-Medikamente Prolia® und XGEVA®, unterstützt wurde. Die gleiche Situation liegt bei zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien von Smith et al. vor, bei denen Prostatakrebspatienten ohne Knochenmetastasen durch Denosumab neben einer Vergrößerung der Knochendichte und damit der Reduktion neuer Wirbelfrakturen auch von einer Verzögerung der Knochenmetastasierung profitierten (112, 113).

Auch ohne Interessenskonflikte erkannten Peddi et al. in einer systematischen Literaturübersichtsarbeit und Meta-Analyse beim Vergleich zu Zoledronat eine Überlegenheit von Denosumab bezüglich der SREs-Verzögerung und -Reduktion (114). Jedoch erhielten sowohl die drei Phase-II-, als auch die drei Phase-III-Studien der Review verschiedene Arten der Unterstützung von Amgen Inc. (6, 105, 109, 111, 115, 116). Cleeland et al. bemerkten in einer, ebenfalls von Amgen Inc. geförderten, randomisierten Doppelblind-Vergleichsstudie die verbesserte Schmerzprävention bei gleicher Schmerzlinderung durch den monoklonalen Antikörper gegenüber Zoledronat bei Brustkrebspatienten im fortgeschrittenen Stadium mit Knochenmetastasen. Zudem wechselten bei der Denosumab-Medikation weniger Patienten zum Gebrauch starker Opioide (117) .

Neben der teilweise verkürzten Zeit zum ersten SRE kann jedoch vor allem die vereinfachte Handhabung durch die subkutane Applikationsform und den Wegfall des renalen Monitorings hervorgehoben werden (6, 105, 109-111). Letztlich hat sich aufgrund dieser Vorteile und der bewiesenen Wirksamkeit der monoklonale Antikörper weitestgehend bei der Therapie der knochenmetastasierten Tumore, ausgenommen des Multiplen Myeloms, durchgesetzt (6, 7). So schlägt bei nachgewiesener Knochenmetastasierung die ASCO zur Brustkrebstherapie neben Bisphosphonaten auch die subkutane Injektion von 120 mg Denosumab alle vier Wochen vor (88). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass das OPG-Analogon auch bei Mammakarzinom-Patienten ohne Knochenmetastasen trotz den potenziellen Nebenwirkungen der adjuvanten Aromatase-Inhibitor-Therapie zu einem Zuwachs der Knochendichte führen kann (118). Ähnliche Resultate lieferte eine, von Amgen Inc. geförderte, prospektive Studie von Cummings et al. hinsichtlich der Frakturinzidenz postmenopausaler Osteoporose-Patientinnen (119). Dementsprechend wurde die Therapie dieses Patientenkollektivs mit dem humanen Antikörper auch für die subkutane Gabe von 60 mg zwei Mal im Jahr von der FDA zugelassen (7).

Eine zusätzliche Erweiterung seines Indikationsspektrums erfährt Denosumab durch den therapeutischen Einsatz bei Riesenzelltumoren des Knochens, seltenen benignen Knochentumoren, die sich durch ihr mitunter aggressives osteolytisches Wachstum auszeichnen (120). Die spindelartigen Stromazellen werden hierbei als Hauptursache für die neoplastischen Veränderungen angesehen, indem sie eine Vielzahl an Zytokinen und Wachstumsfaktoren sezernieren, darunter auch RANKL (121). In dieser Umgebung wird die Genexpression der Riesenzellen verändert und es kommt zu einer

verstärkten Produktion des RANK-Rezeptors, der, sobald von RANKL aktiviert, Osteoklasten stimuliert, die ihrerseits wiederum durch Freisetzung von Wachstumsfaktoren das neoplastische Milieu verstärken (121). Die Störung dieser RANK-RANKL-Interaktion durch Denosumab scheint laut einer geförderten Phase-II-Studie die Anzahl der Tumorzellen zu verkleinern und zu einem Ersatz durch physiologisches Knochengewebe zu führen (120). Aufgrund vielversprechender Ergebnisse ließ die FDA 2013 XGEVA® schließlich als erstes Medikament für die Therapie von Riesenzelltumoren des Knochens, bei denen sich eine chirurgische Therapie ausschließt, zu (120-122).

Antiresorptiva zur Prävention von skeletal-related events (SREs)	In Europa zugelassen zur Behandlung
Denosumab 120 mg s.c. / 4 Wochen	Alle soliden Tumoren
Zoledronat 4 mg i.v. / 3-4 Wochen	Alle soliden Tumoren, Multiples Myelom
Pamidronat 90 mg i.v. / 3-4 Wochen	Mammakarzinom, Multiples Myelom
Clodronat 1600 mg p.o. / Tag	Osteolytische Läsionen
Ibandronat 50 mg p.o. / Tag	Mammakarzinom
Ibandronat 6 mg i.v. / Monat	Mammakarzinom

Tabelle 1: Indikationsspektrum von Antiresorptiva bei Krebspatienten zur Prävention von SREs (skeletal-related events) (123)

2.1.4.2.1.3

Nebenwirkungen

Die potenziellen Auswirkungen auf den Kieferknochen werden unter 2.1.5 Pathogenese beschrieben.

Während manche Autoren keinen signifikanten Unterschied im Nebenwirkungsprofil der beiden Antiresorptiva erheben konnten (114), so wurde doch in einigen Forschungsarbeiten ein vergleichsweise gehäuftes Auftreten von Hypokalzämien, bei ähnlicher Prävalenz anderer unerwünschter Effekte, in den Denosumab-Gruppen beobachtet (109, 110, 113). Der Kalziummangel im Blut scheint sich mit sinkender Nierenfunktionsleistung nochmals zu verstärken (7). Die Akute-Phase-Reaktion der Bisphosphonate trat bei Denosumab nicht auf, wenngleich die Prävalenz der

Kiefernekrosen ungefähr gleich hoch ausfiel (110). Vor dem Auftreten der beiden häufigsten unerwünschten Befunden Hypokalzämie und Kieferosteonekrosen warnte schließlich auch Amgen Inc. in einem Informationsschreiben aus dem Jahr 2014 (124). Als weitere häufige Nebenwirkungen werden Übelkeit, Diarrhoe, Überempfindlichkeitsreaktionen und myoskelettale Schmerzen beschrieben (7). Atypische Femurfrakturen und anaphylaktische Reaktionen wurden nur selten mit der Denosumab-Einnahme in Verbindung gebracht (7).

2.1.4.2.2 Romosozumab

Ein weiterer humanisierter monoklonaler Antikörper von Amgen Inc. wurde Ende 2019 in den USA und der EU zur Behandlung postmenopausaler Osteoporose zugelassen (125). Dieser zeichnet sich neben seinen antiresorptiven Eigenschaften vor allem auch durch anabole Effekte aus (126, 127). Romosozumab (Handelsname: EVENITY®) fungiert dabei als Inhibitor des unter anderem von Osteozyten sezernierten Glykoproteins Sclerostin (125, 128). Dadurch wird wiederum eine Blockade einer osteoblastenvermittelten Knochenbildung im Zuge des Wnt-Signalwegs unterbunden (128). Die Folgen sind neben einer verringerten Knochenresorption vor allem auch eine gesteigerte Knochenbildung (126, 129)

Wenngleich Hadaya et al. 2019 nach Applikation bei Ratten keine histologischen oder radiologischen Anzeichen für Nekrosen des Kieferknochens finden konnten, so erkrankten daran wiederum zwei der 3581 Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose nach einjähriger Romosozumab-Gabe in einer Publikation von Cosman et al. aus dem Jahre 2016 (126, 127, 130). Insgesamt scheint es jedoch aufgrund des eingeschränkten Literaturbestandes zu früh für eine abschließende Aussage zur Assoziation zwischen Romosozumab-Gabe und der Entwicklung einer MRONJ.

2.1.4.3 Weitere Medikamentenassoziationen

2.1.4.3.1 Anti-Angiogenetische Pharmaka

Die tumor-induzierte Neoangiogenese wird als essenzieller Bestandteil des Tumorwachstums angesehen (131, 132). Dieser angiogene Schalter (engl. angiogenic switch) verhilft der Neoplasie über die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, wie den

VEGFs, zu Progression und Ausdehnung über einen Durchmesser von 0,4 mm (Millimeter) hinaus (131, 132).

Anti-Angiogenetische Pharmaka, beispielsweise der humanisierte monoklonale IgG-Antikörper Bevacizumab, werden nun im Rahmen der gezielten Krebstherapie (engl. targeted therapy) eingesetzt, um unter anderem die Bindung von VEGF(-A) zu seinem Rezeptor zu blockieren (133). Dadurch nimmt die neoplastische Angiogenese und damit folglich die Tumorgröße ab und es kommt durch die Normalisierung der vaskulären Strukturen vermutlich zusätzlich zu einer erhöhten Versorgung mit anderen verabreichten Chemotherapeutika (133). In der EU wird Bevacizumab unter anderem zur Therapie der folgenden Neoplasien eingesetzt: metastasierter Darmkrebs, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), metastasierter Brustkrebs, fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom und fortgeschrittener epithelialer Ovar- und Eileiterkrebs (133).

Neben dem Vorreiter der angiogenetischen Inhibitoren, Bevacizumab, kommen auch Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sunitinib und Sorafenib bei der Tumorthherapie zum Einsatz (134). Diese unterbrechen den Signalweg mittels Bindung an den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR), eine Rezeptor-Tyrosinkinase, und sind bislang unter anderem bei Nierenzellkrebs, gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) und hepatozellulären Karzinomen indiziert (134).

Eine gewisse Sonderrolle kommt in diesem Zusammenhang dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib zu. Obwohl dieser keine VEGF-Rezeptoren direkt blockiert, wird er in der Fachliteratur oft dennoch in die Gruppe der Anti-Angiogenetika einsortiert (135, 136). Wenngleich er auch indirekt über die Blockade des platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) eine Expression von VEGF reduziert, wird vermutet, dass der Pathophysiologie der MRONJ durch Imatinib primär andere Mechanismen als die beeinträchtigte Angiogenese unterliegen müssen (135-137).

Darüber hinaus gehören unter anderem auch Aflibercept, Cabozantinib, Erlotinib, Dasatinib und Axitinib zur Gruppe der antiangiogenetischen Therapeutika, die mit einem Auftreten einer Osteonekrose des Kiefers in Zusammenhang gebracht werden (137-141).

Häufige Nebenwirkungen der Anti-Angiogenetika sind Blutungen, kompromittierte Wundheilung, Thromboembolien, Bluthochdruck und Proteinurie (134, 142).

2.1.4.3.2 Immuntherapeutika

Methotrexat gehört mit seinen antiinflammatorischen und immunsupprimierenden Eigenschaften zur medikamentösen Primärtherapie von Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasisarthritis und wird darüber hinaus auch bei malignen Neoplasien verwendet (143-145). Als Folsäure-Analogon fungiert es dabei als Hemmstoff der Dihydrofolat-Reduktase und stört durch diesen Eingriff in die Purin- und Pyrimidinherstellung die Desoxyribonukleinsäure-Synthese (DNA-Synthese) bei hoher Dosierung auf zytotoxische Art und Weise (143, 145). Niedrigdosiert wird dabei vor allem die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), sowie die Proliferation von T- und B-Lymphozyten reduziert (143, 145). Neben den beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen wie Infektanfälligkeit, interstitiellen Pneumonien, Leberschäden und Zytopenien wurden 2017 auch zwei Fälle einer Osteonekrose des Kiefers publiziert (146). Dabei wurde eine Methotrexat-Assoziation vermutet, da bei den an Arthritis erkrankten Patienten ansonsten weder eine Antiresorptiva- noch eine Anti-Angiogenetika-Medikation vorlag (146).

mTOR ist eine Serin-/Threonin-Kinase, die eine zentrale Rolle bei der Regulation einiger Zellproliferationsprozesse und Immunreaktionen spielt (143, 147). Inhibitoren des mTOR wie Everolimus werden daher vor allem immunsuppressiv nach Organtransplantation und zur Krebstherapie, beispielsweise bei Brust- und Nierenkrebs, eingesetzt (143, 147). Nachdem eine MRONJ durch mTOR-Inhibitoren zuvor nur in Kombination mit Antiresorptiva oder anti-angiogenetischen Pharmaka beschrieben wurde, konnte das Krankheitsbild 2017 schließlich auch bei der singulären Einnahme von Everolimus beobachtet werden (143, 148-150). Aufgrund der eingeschränkten Datenlage ist jedoch bislang keine Risikostratifizierung bezüglich der mTOR-Inhibitor-assoziierten Kiefernekrose möglich (143).

Während Corticosteroide bei systemischer Gabe das Risiko für eine Osteonekrose der großen Skelettknochen erhöhen, konnte bei oraler Applikation bislang kein sicherer Zusammenhang zur Entstehung einer Kiefernekrose bewiesen werden (151, 152).

Ebenso konnten im Fall der biologischen Immunmodulation, zumeist durch humanisierte monoklonale Antikörper wie Adalimumab oder Rituximab, das klinische Bild der MRONJ bestätigt werden (143, 153, 154). Diese finden aufgrund ihrer antagonisierenden Wirkung zu Zytokinen oder auch Lymphozyten unter anderem bei

der Therapie von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis und Morbus Crohn ihre Anwendung (143, 155). Aufgrund des geringen Literaturbestandes und der unzureichend erforschten Pathophysiologie ist jedoch auch in diesem Fall noch keine evidenzbasierte Aussage hinsichtlich Korrelation oder Kausalität bezüglich dieser Medikamentengruppe zu treffen (143, 153, 154).

Auch die CTLA-4-Inhibitoren (engl. cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) sind als Untergruppe der Checkpoint-Inhibitoren indirekt zu den Immuntherapeutika zu zählen. Humanisierte monoklonale Antikörper, wie Ipilimumab, binden an das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen-4 (CTLA-4) auf T-Zellen (156, 157). Durch die anschließende Anregung der T-Zell-Immunantwort verlängerte sich insbesondere bei fortgeschrittenen Melanomen die Lebensdauer der Patienten nach Behandlung mit Ipilimumab (158). Auch in diesem Patientenkollektiv wurde von einzelnen Expositionen nekrotischen Knochens im Sinne einer MRONJ berichtet (157).

Als PD-1-Inhibitor (engl. programmed cell death protein 1) ebenfalls zu den Checkpoint-Inhibitoren gehörig, wurde 2019 erstmalig auch im Zusammenhang mit einer Nivolumab-Medikation eine MRONJ beschrieben (5).

2.1.4.3.3 Klassische Chemotherapeutika

Trotz wenigen bisher publizierten Fällen gibt es auch Hinweise auf eine Verbindung verschiedener klassischer, zytotoxischer Chemotherapeutika mit der Entwicklung einer Kiefernekrose. Neben einem Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphom unter Behandlung mit dem VEGF-inhibierenden Cytidin-Analogon Gemcitabin, entwickelte auch ein an akuter myeloischer Leukämie (AML) erkrankter Patient die beschriebene Symptomatik nach Anwendung des zytotoxischen Cytidin-Analogons Azacitidin (159, 160). Keiner der Untersuchten erhielt zuvor Antiresorptiva oder anti-angiogenetische Chemotherapeutika (159, 160).

Weitere Assoziationen aufgrund von Fallbeschreibungen werden bei der Kombinationstherapie mit Cytarabin, Daunorubicin und Idarubicin; Doxorubicin und Cyclophosphamid; sowie unter Doxorubicin und Vinorelbin vermutet (5).

2.1.4.3.4 Weitere Pharmaka

In einer systematischen Review aus dem Jahr 2019 wurden zum ersten Mal auch die Kinase-Hemmer Dabrafenib (BRAF-Inhibitor) und Trametinib (MEK-Inhibitor), Therapeutika des malignen Melanoms und des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC), mit der Erkrankung in Verbindung gebracht (5, 161, 162).

2.1.5 Pathogenese

Den wissenschaftlichen Diskurs der Pathogenese einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers dominieren vorwiegend zwei Theorien (47, 163):

Zum einen verknüpft die „outside-inside“-Theorie das Auftreten lokaler Entzündungen der Zähne und der oralen Schleimhaut mit einer Infektion des Kieferknochens (47, 163). Das daraus resultierende Geschehen führe aufgrund lokaler Immunsuppression durch die Medikation mit Antiresorptiva zu einer sukzessiven Infiltration des Knochens mit anschließender Nekrose (47, 163). Zu dieser Vermutung führt unter anderem die Beobachtung, dass eine Verbesserung der oralen Hygiene bei Krebspatienten mit einem dezimierten Auftreten von MRONJ einherzugehen scheint (47, 163, 164). Vor allem Zahnextraktionen werden als Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer ONJ beschrieben (3, 17). Gleichzeitig wird in diesem Zusammenhang Kausalität und Korrelation noch kontrovers diskutiert, da Osteonekrosen ebenso bereits vor dem Zeitpunkt der Extraktion und auch ohne jegliche chirurgische Intervention nachgewiesen werden konnten (17, 165, 166). Während beispielsweise parodontale und periapikale Läsionen unter Bisphosphonat-Applikation im Tierversuch eine Osteonekrose des Kiefers induzieren konnten, wurden diese wiederum auch als eine Hauptursache für Zahnextraktionen identifiziert und scheinen denen zudem voranzugehen (47, 163, 165-167).

Zusätzlich konnten, neben der erwünschten Wirkung auf Osteoklasten, auch zytostatische bis zytotoxische Effekte auf andere Zelltypen wie die der Mundhöhlen-Schleimhaut aufgezeigt werden (4, 168, 169). Diese Weichgewebstoxizität steht im Verdacht Läsionen herbeizuführen, die die mikrobielle Besiedlung des Knochens mit anschließender Nekrotisierung erst ermöglichen (47, 168). Wenngleich diese Art der Zytotoxizität unter Denosumab bisher nicht in Erscheinung getreten ist, so könnte dessen Blockade des RANK-Rezeptors dennoch über eine reduzierte Ausschüttung

proinflammatorischer Zytokine und eine Beeinträchtigung der Monozyten-Migration eine lokale Immunsuppression mit daraus resultierender Nekrose begünstigen (4, 47, 170). In diesem Kontext wird zudem diskutiert, inwieweit eine systemische Immunsuppression ausschlaggebend für die Entwicklung einer MRONJ ist (4, 171, 172)

Auf der anderen Seite wird ein umgekehrter Ursprung und Verlauf der Pathogenese im Rahmen der „inside-outside“-Theorie postuliert (163). Dieser Hypothese zufolge bewirke eine medikamentenausgelöste Reduktion der Knochenumsatzrate und Osteoklastenaktivität ein Herabsetzen der, ohnehin im Kieferknochen schon kompromittierten, immunologischen Kompetenz (163). Diese Störung des Gleichgewichts wird als Ursache für die darauffolgende Nekrose von Knochengewebe und der anschließenden Exposition angesehen („inside-outside“-Theorie) (47, 163). Diese These wird unter anderem durch histologische Studien gestützt, die zeigten, dass eine Knochennekrose nicht nur bei nicht-vorhandener Exposition vorliegen kann, sondern letzterer häufig vorausgeht (163, 166, 167, 173). Weiter zeigten Versuche mit bisphosphonatbehandelten Tieren eine verbesserte Knochenheilung nach Zahnextraktion durch die Applikation von osteoklastenstimulierendem Parathormon (4, 174-176). Paradoxe Weise resultierte aus einem Zustand systemisch-verminderten Knochenumbaus, wie bei Hypoparathyreoidismus, bislang wiederum keine belegten Fälle einer ONJ (163).

Bisher auch nicht abschließend geklärt ist die Fragestellung nach der Ursache für die spezifische Lokalisation des Kieferknochens (163). Hypothesen beziehen sich mitunter auf den Kontrast der eingeschränkten Abwehrfähigkeit des im Vergleich zu den Skelettknochen des menschlichen Körpers überdurchschnittlich physiologisch belasteten Kieferknochens gegenüber Pathogenen (163). Die kompromittierte immunologische Situation resultiert dabei vor allem aus der nur geringen Barriere von mukosalem Gewebe zur mitunter pathogen-reichen Mundhöhle (163). Insbesondere Actinomyces sind hierbei hervorzuheben (177). Zudem wurde mehrfach über ein gehäuftes Auftreten in der Mandibula in Relation zur Maxilla berichtet und hierbei eine Verbindung zur verringerten Blutversorgung bei gleichzeitig erhöhter Knochendichte gezogen (2, 178, 179). Der immunologischen Situation gegenüber stehen wiederum Mikrotraumen und lokale Entzündungen des Kieferknochens verursacht durch gegebenenfalls pathologische Eintrittspforten von Mikroorganismen durch Wurzelkanäle oder Teile des Parodontiums und auch durch die außerordentliche

Belastung der physiologischen Mastikation (163, 180, 181). Letztere ist ungefähr doppelt so stark wie die Krafteinwirkung auf die langen Röhrenknochen der Beine beim Laufen (182). Daraus können neben einer Deformation des Unterkiefers auch Mikrorisse in der Knochenstruktur resultieren, welche üblicherweise im Zuge des physiologischen Knochenumbaus korrigiert werden beziehungsweise diesen auslösen (180, 183, 184). Hieraus folgt eine deutlich gesteigerte Knochenumsatzrate des Kieferknochens im Vergleich zu seinem Pendant im Bein und somit vermutlich wiederum eine erhöhte Aufnahme von Bisphosphonaten (163, 182). Diese und andere Antiresorptiva stehen nun schon länger im Verdacht dieses komplexe System des Knochenumbaus, welches gerade aufgrund der besonderen Belastungssituation im Kieferknochen eine essenzielle Rolle zu spielen scheint, nachhaltig zu stören und damit eine reduzierte Knochengewebeheilung mit konsequentem Nekrosepotenzial zu bewirken (180). Abseits dessen ist auch auf die, von den anderen Knochen des Körpers abweichende, Embryogenese des Kieferknochens hinzuweisen (163, 185). Dieser entstammt eben nicht aus dem Mesoderm, sondern seine Osteoblasten differenzieren sich während der Neurulation aus den Zellen der Neuralleiste (163, 185). Somit unterliegt die Regulierung des alveolaren Knochenumbaus den zugehörigen, antagonisierenden BMP-2-Transkriptionsfaktoren Msx-1 und Dlx-5 (engl. bone morphogenic protein 2; Knochenmorphogenetisches Protein 2; BMP-2) (163, 186). Die Störung deren ausgewogener Expression durch den Einfluss von Bisphosphonaten wird als weiterer Grund für die spezifische Lokalisation dieser Knochenkrankung postuliert (163, 186).

Eine weitere vorherrschende Theorie zur Pathogenese bezieht sich auf die Störung der physiologischen Angiogenese (4, 177, 187). So wurde die Erkrankung bei der erstmaligen Beschreibung von Marx als „avaskuläre Nekrose“ bezeichnet (3). Bis dahin lag jeder Osteonekrose, beispielsweise einer Nekrose des Hüftknochens oder einer Osteoradionekrose, eine fehlerhafte Vaskularisation zu Grunde (4, 187). Und tatsächlich erwies sich vor allem Zoledronat, mehrheitlich in *in vitro*-Studien, als potenter Inhibitor der Angiogenese (4, 74, 187, 188). Durch die Verminderung der Knochenumsatzrate wird außerdem eine sekundäre Reduktion der Blutversorgung angenommen, deren klinische Relevanz jedoch noch nicht verifiziert wurde (187). Zoledronat steht darüber hinaus mit einer reduzierten Expression von VEGF in Verbindung (4, 189). VEGF und sein Rezeptor stehen im Rahmen verschiedener Krebstherapien im Fokus der Angiogenesehemmer (133). Da auch diese

Therapeutika, in Form von monoklonalen Antikörpern oder Tyrosinkinase-Inhibitoren, bereits mehrfach in Abwesenheit jeglicher Antiresorptiva eine Kiefernekrose induzierten, gewann diese Hypothese zusätzlich an Relevanz (4, 190). In diesem Zusammenhang bleibt zu erwähnen, dass Denosumab bislang keinerlei negativen Effekte auf die Angiogenese nachgewiesen werden konnten (4, 191).

2.1.6 Therapie

Bei jeglicher Therapie einer MRONJ definiert die AAOMS in ihrem Positionspapier aus dem Jahre 2014 die Fortführung der antiresorptiven, respektive antiangiogenetischen, Medikation onkologischer Patientenkollektive als zentrales Ziel (4). Die Leitlinie der AWMF nennt in diesem Kontext die mukosale Rehabilitation unter Abwesenheit einer Schmerz- und Entzündungssymptomatik als konkretisierte Voraussetzung für die Fortführung der genannten onkologischen und osteologischen Behandlung (10). Zusammengefasst werden unter diesem Gesichtspunkt konservative von operativen Herangehensweisen differenziert (4).

Die minimalinvasiven Optionen legen dabei vor allem den Fokus auf eine Optimierung der Mundhygiene mithilfe von desinfizierenden Spüllösungen und zahnmedizinischer Observation unter fortwährender, systemischer Antibiose (4, 48, 192). Der Erfolg dieser Therapie hängt dabei maßgeblich von der Definition des jeweiligen Studiendesigns ab und wird in der Literatur mit einer Rate von bis zu 23 % hinsichtlich der mukosalen Heilung beziffert (48, 192, 193). Auch in einer umfangreicheren prospektiven Forschungsarbeit von Nicolatou-Galitis et al. konnte das Therapieziel der abgeschlossenen schleimhäutigen Heilung mit einer Rate von 15 % bei durchschnittlichen 14,7 Monaten Rehabilitationszeit bei der Mehrheit der Patienten nicht durch konservative Maßnahmen erreicht werden (192). Mit 81 % war jedoch ein Großteil des genannten Kollektivs zum Therapieende schmerzfrei und bei rund einem Drittel konnte zudem ein vollständiger Rückgang der Entzündungssymptomatik beobachtet werden (192).

Der Einsatz von Teriparatid, einem rekombinanten humanen Parathormon-Fragment, BMP-2 und thrombozytenreichem Plasma (engl. platelet-rich plasma; PRP) erwies sich in ersten Untersuchungen bezüglich der Knochen- und/oder Weichgewebsheilung als

aussichtsreich (176, 194-198). Es bedarf jedoch weiterer Forschung für eine belastbare Datenlage (4, 176, 195-198).

Das chirurgische Konzept zur Behandlung einer MRONJ ist, analog zum konservativen Vorgehen, in der Literatur nicht einheitlich definiert und unterscheidet sich unter anderem im Ausmaß der Resektion und somit in der Invasivität der Prozedere. In der Regel findet jedoch eine Abtragung von infiziertem und nekrotischem Knochen unter Schonung von vitalen Strukturen wie Schleimhaut, Zähnen, Nerven und perfundiertem Knochengewebe statt (199, 200). Darauf folgt die mechanische Glättung scharfer Knochenkanten mit anschließend primärem Wundverschluss durch einen Mukoperiostlappen und gegebenenfalls unter Zunahme eines Bichat'schen Fettkörpers (*Corpus adiposum buccae*) bei oro-antraler Kommunikation im posterioren Oberkieferbereich (199, 200). Insbesondere dem plastischen Weichteilverschluss wird dabei ein erheblicher Beitrag zur Wundheilung zugesprochen (201-204). Die Patienten befinden sich üblicherweise in Allgemeinanästhesie und werden einer perioperativen, i.v. Antibiose, sowie post-operativen, nasogastralen Ernährung unterzogen (199, 200, 205, 206).

Wenngleich auch teilweise von einer Vergrößerung der exponierten Nekrosen in Folge einer chirurgischen Behandlung berichtet wird, so bescheinigen doch eine Mehrzahl von prospektiven Studien und systematischen Reviews dem operativen Verfahren eine Überlegenheit gegenüber dem konservativen Konzept hinsichtlich der Abheilung MRONJ (43, 207-210). Bezüglich der mukosalen Heilung konnten diesbezüglich Werte zwischen 87-90 % der operierten Patienten reproduziert werden (207, 211, 212). Sogar in einem Beobachtungszeitraum von sieben Jahren besteht im retrospektiven Rahmen einer Arbeit von Jacobson et al. bei 78 % der Studienteilnehmer eine Regeneration der oralen Schleimhaut (213).

Abweichend von dem schonenden chirurgischen Vorgehen werden auch invasivere Resektionskonzepte mit Erfolgsquoten von bis zu 92 % beziffert (205). Vielversprechende adjuvante Verfahren stellen neben dem Einsatz einer Erbium-YAG-Lasertherapie auch die Nekroseabtragung auf Fluoreszenzbasis dar (211, 214).

Das US-amerikanische Statement der AAOMS und die deutsche S3-Leitlinie der AWMF stimmen hinsichtlich des Managements einer bestehenden MRONJ in vielen Punkten überein (4, 10). So befürworten beide Gesellschaften bei Symptombfreiheit einen konservativen Ansatz und schlagen erst ab fortgeschrittenen Fällen des

Stadiums 3 den Weg einer chirurgischen Lösung vor (4, 10). Vor diesem Stadium empfiehlt die AAOMS eine Operation jedoch ausdrücklich erst nach dem Versuch einer konservativen Behandlung (4). In der Leitlinie von Schiegnitz et al. wird die konservative Therapie dagegen lediglich bei asymptomatischen Fällen nahegelegt, was ein chirurgisches Vorgehen ab dem Stadium 2 impliziert (10). Laut deutscher Richtlinie soll die Operation dann gemäß der beschriebenen, schonenden Technik, inklusive modellierender Osteotomie und plastischem Wundverschluss unter perioperativer Antibiose durchgeführt werden (10). Zum Zwecke des Ausschlusses eines malignen Prozesses, beziehungsweise zur Diagnosesicherung, ist in diesem Zuge auch eine histologische Untersuchung dringend angeraten (10). Im Rahmen der konservativen Maßnahmen werden antibiotische und desinfizierende Verfahren, wie Spülungen mit 0,12 %-Chlorhexidin (CHX), sowie die ausführliche Aufklärung zu Risiken- und Therapiemöglichkeiten mit anschließender Eingliederung in ein engmaschiges Kontrollschema, vorgeschlagen (4, 10).

Aufgrund widersprüchlicher Evidenz wird zu der Durchführung einer temporären Unterbrechung der Antiresorptiva-Medikation („drug holiday“) von Seiten der Leitlinien-Autoren keine Aussage getroffen (4, 10, 59, 215, 216). Obwohl dies noch nicht auf belastbaren Daten gestützt werden kann ergibt sich, angesichts der verkürzten Halbwertszeit insbesondere bei Denosumab, hier die Hoffnung, einen Effekt durch Pausierung der antiresorptiven Therapie zu erzielen (4, 10, 59, 215).

2.2 Radiologie

2.2.1 Entwicklung der zahnärztlichen Radiologie

Bei Experimenten mit Kathodenröhren entdeckte Wilhelm C. Röntgen 1895 erstmals die später nach ihm benannten elektromagnetischen Wellen (217). Es handelt sich dabei um unsichtbare, kurzwellige Strahlung im Hochenergiebereich, die ionisierende Wechselwirkungen mit dem von ihr bestrahlten Material verursacht (217). Sie entsteht, wenn Elektronen einer Kathode mit hoher kinetischer Energie auf das Anodenmaterial treffen (217). Daraus resultiert zu 99 % Wärme und zu 1 % Röntgenstrahlung, die sich aus Bremsstrahlung und, für das Material der Anode spezifischer, charakteristischer Röntgenstrahlung zusammensetzt (217).

Von diesem Fokus ausgehend, breiten sich die elektromagnetischen Wellen geradlinig divergierend aus und werden beim Durchtreten des Objekts absorbiert und kohärent beziehungsweise inkohärent gestreut (217). Dabei steigt die Absorption mit der Größe der Ordnungszahl und der Dichte des bestrahlten Gewebes an (217). Dadurch erhält der Bildempfänger an diesen Stellen im Vergleich weniger Strahlung, was nach der späteren Erstellung des Röntgenbildes in verschiedenen Graustufen resultiert, die diagnostische Aussagen über das betroffene Gewebe ermöglichen (217).

In einer zahnärztlichen Röntgenröhre wird dazu die negativ geladene Kathode durch eine Heizspirale aus Wolframdraht auf über 2000°C erhitzt, wodurch die Elektronen, in Abhängigkeit vom angelegten Heizstrom (in Milliampere = mA), freigesetzt werden (217, 218). In Relation zur Spannung werden diese nun zur positiv geladenen Anode beschleunigt, wo sie mit hoher Geschwindigkeit auf das Anodenmaterial treffen (217). Aufgrund ihrer hohen kinetischen Energie sind sie nun im Stande ein Elektron der inneren Schalen der Anodenatome aus dem atomaren Verbund zu verdrängen (217, 218). Zum Ausgleich muss nun ein Elektron einer höheren Schale den, energetisch niedrigeren, Platz einnehmen (217, 218). Die dabei freiwerdende Energie resultiert in der, oben bereits erwähnten, charakteristischen Röntgenstrahlung (217, 218). Nähern sich die beschleunigten Elektronen dagegen dem Atomkern erfahren sie eine Abbremsung (217, 218). Diese Verluste der kinetischen Energie werden als, für jedes Elektron spezifische, Photonen frei (217, 218). Dadurch entsteht ein ganzes Spektrum an Bremsstrahlung (217, 218). Um nun eine Homogenität der emittierten Röntgenstrahlen zu erreichen, werden insbesondere die energiearmen, und damit diagnostisch irrelevanten, aber biologisch wirksamen, Anteile gefiltert (217). Dies geschieht unter anderem durch die Eigen- und Aluminiumfilter der Röntgenröhre (217). Zusätzlich wird mit dem Einsatz von Tubus, Blende und Bleischürze die Strahlenexposition für den Patienten reduziert (217, 218).

Dies ist von hoher Bedeutung, da die ionisierenden Wechselwirkungen von Röntgenstrahlen in Form von Absorption und Streuung kanzerogene Schäden im Patientengewebe verursachen können (217). Zum Vergleich der Strahlenenergie ionisierender Strahlung werden die Energiedosis (in Gray = Gy) und die Äquivalentdosis (in Sievert = Sv) verwendet (217). Dabei sind sie im Rahmen der zahnmedizinischen Röntgendiagnostik als gleichwertig anzusehen (217). Der Begriff der effektiven Dosis bezieht dabei zusätzlich organspezifische Gewichtungsfaktoren

mit ein, um so die Exposition für den gesamten Organismus darzustellen (in Sievert = Sv) (217).

Bereits ein Jahr nach ihrer Entdeckung wurden die X-Strahlen, wie sie ursprünglich von Röntgen bezeichnet wurden, zur ersten Aufnahme von Zähnen verwendet (218). Die Belichtungszeit von damals 25 Minuten konnte in den folgenden Jahrzehnten, beispielsweise durch den Einsatz einer Platinanode, immer weiter reduziert werden (218). Nach Einführung der Halbwinkeltechnik in den ersten Jahren des 19. Jahrhunderts durch von Price und Cieszynski wurde mit der Bissflügeltechnik durch Raper 1925 die Kariesdiagnostik um ein wertvolles Werkzeug erweitert (218).

In Deutschland ist zudem jeder Zahnarzt mit der nötigen Fachkunde im Strahlenschutz dazu verpflichtet im Sinne der rechtfertigenden Indikation nach § 83 Abs. 3 StrlSchG (Strahlenschutzgesetz) festzustellen, ob der gesundheitliche Nutzen der Röntgenaufnahme gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt.

2.2.2 Panoramaschichtaufnahme

1921 legte der Franzose Bocage mit seinem patentierten Konzept der Tomographie den Grundstein für die spätere Entwicklung der Pantomographie durch Heckmann 1939 (219). Davor sollten jedoch bereits durch Numata und seine Panografie 1933 die ersten Abbildungen von Ober- und Unterkiefer mithilfe einer von Zulauf 1922 patentierten Schlitzblende entstehen (218).

Ohne Kenntnis der bisherigen Fortschritte stellte Paatero 1946 ein ähnliches Konzept vor, bei dem die Abbildung durch eine zweizeitige Aufnahme mit einem intraoralen Film durchgeführt wurde (219, 220). Dies geschah unter starrer Fixierung des Tubus während der Patientenstuhl rotierte (219, 220). In den folgenden Jahren war es auch Paatero, der die Entwicklung der PSA maßgeblich beeinflusste (219-221). Der nächste Schritt war dabei die Einführung der Pantomographie (219-221). Hierbei lag der Film nun extraoral und rotierte mit der gleichen Geschwindigkeit wie die Röntgenröhre um den Patienten (221). Vor seinem Tod gelang ihm schließlich eine weitere Modifikation seines Verfahrens, die einen entscheidenden diagnostischen Unterschied machen sollte (222, 223). Mit der Einführung eines dritten Rotationszentrums gelang es, den gesamten Kiefer scharf darzustellen, indem die Röntgenstrahlen weitestgehend senkrecht zu den abzubildenden Arealen verliefen (222, 223). Dies nannte er

orthoradiale Pantomographie, oder kurz: Orthopantomographie (OPTG) (222, 223). Spätestens danach entwickelte sich die industrielle Fertigung der Röntgengeräte für die klinische Praxis rapide (222-224). Kurz nach der Einführung des ersten markttauglichen Geräts, dem Panorex im Jahr 1957, erschien der Orthopantomograph der Siemens Corp. (224). Dieser orientierte sich in seinem Aufbau stark an dem letzten Entwurf Paateros zur orthoradialen Pantomographie (222-224). Der GE-3000 der General Electric Company führte 1971 erstmals die Technik der bewegenden Rotationszentren ein (222-224). So konnte, zusammen mit einer variablen Brennweiteinstellung, eine erhöhte Schärfe in der darzustellenden Schicht erzielt werden (222-224). Durch mehr Positionierungshilfen des Patientenkopfes konnte dies ein Jahr später durch den Panex der J. Morita Corp., Kyoto, Japan, noch verbessert werden (224).

In den darauffolgenden Jahren gelangen einige Fortschritte auf dem Weg zur modernen PSA. So verhalfen Welander et al. durch ihre Arbeit zu mehr Einblicken in die mathematische Theorie hinter der bimaxillären Aufnahme, während McDavid et al. kurze Zeit später mit dem ersten elektronischen System den Weg zur digitalen Tomographie 1995 ebneten (220, 225-229). Diese ermöglichten schärfere Aufnahmen mit über 50 % reduzierter Strahlenexposition bei gleichzeitigem Wegfall der technikspezifischen filmbasierten Fehlerquellen (220, 225-229). Zudem können Aufnahmen seitdem digital zum Zweck der diagnostischen Optimierung nachbearbeitet werden und stehen schneller zur Verfügung (22, 230). Folgerichtig stellt sowohl das digitale Röntgenverfahren im dentalen Kontext im Allgemeinen, wie auch die Durchführung digitaler Panoramaschichtaufnahmen in der zahnärztlichen Praxis, mittlerweile die gängige Verfahrenstechnik in Europa dar (231).

Wenngleich die klinische Relevanz der PSA für die Diagnose von Karies und parodontalen Erkrankungen gegeben ist, wird dennoch von dem Einsatz als standardmäßige Routinekontrolle, gemäß dem As-Low-As-Reasonably-Achievable-Prinzip (ALARA), abgeraten (232, 233).

Trotz dem vielfältigen Nutzen im dentalen Bereich und darüber hinaus, wie beispielsweise im Fall der Osteoporose-Identifikation post-menopausaler Frauen, erreicht die zweidimensionale Röntgentechnik auch ihre Grenzen (234). So kann aufgrund von Überlagerungen durch Summationseffekte des dreidimensionalen

Objektvolumens immer nur eine Projektion der realen Situation abgebildet werden (22).

2.2.3 Digitale Volumentomographie

Abhilfe schafft hierbei die DVT. Durch über 200 Aufnahmen des Objekts aus verschiedenen Winkeln entsteht dabei ein Volumensatz, der eine dreidimensionale Orientierung bei komplexeren Fragestellungen ermöglicht (218). Ungefähr 15 Sekunden lang rotiert dazu der Fokus synchron mit dem Bildempfänger um 360° um den positionierte Patientenkopf (217). Dabei wird ein kegelförmiges Strahlenbündel emittiert, das, nach Durchtreten des Gewebes, auf das runde Feld des Detektors trifft (217). Nun beginnt zuerst die Rekonstruktion der erhaltenen Absorptionswerte zu einer Volumenmatrix per firmeneigener Software am Computer, aus der danach verschiedene Schnittebenen berechnet werden können (218).

Ursprünglich entwickelten Mozzo et al. und Arai et al. kurz vor der Jahrtausendwende unabhängig voneinander die ersten Apparate mit besagtem Verfahren (235, 236). Bis dahin war die, 1989 von Willi A. Kalender entwickelte, Spiral-Computertomographie (Spiral-CT) die gängige röntgenologische Option für komplexe dreidimensionale Fragestellungen (218). Hierbei rotiert der Fokus mit einem fächerförmigen Strahlenbündel mehrmals um den Patienten und erzeugt mehrere hundert Aufnahmen (218). Durch komplexe Algorithmen nach Hounsfield und Cormack können diese axialen, also zweidimensionalen, Schichtbilder zu einem dreidimensionalen Volumen rekonstruiert werden (218). Die Berechnungen dazu basieren auf dem mathematischen Verfahren der gefilterten Rückprojektion nach Radon (218). Da bei der DVT aufgrund des kegelförmigen Strahlenbündels, im Vergleich zur Computertomographie (CT), direkt ein dreidimensionales Volumen erfasst wird, musste die Formel von Radon zur Bildrekonstruktion erweitert werden (218, 237). Die Technik der dentalen Volumentomographie war bereits vorher im Rahmen der Radiotherapie und Angiographie bekannt (235, 236). Jedoch multiplizierte sich ihr Gebrauch vor allem durch die neuen Geräte für den dentomaxillofazialen Bereich, da ihr neben einer deutlich erniedrigten Strahlenexposition bei dennoch guter Bildqualität auch ein vergleichsweise geringerer finanzieller Aufwand zugesprochen wurde (235, 236).

Tatsächlich belegten Studien in den folgenden Jahren die Genauigkeit der mithilfe von DVT erzeugten Datensätzen und befürworteten die Möglichkeit der Durchführung von linearen Abstandsmessungen (238, 239). Wenngleich die Bildgebung auch die tatsächlichen Abstände zwischen den Schädelseiten unterschätzte und im Vergleich zur Multidetektor-CT auch ungenauer erschien, so wurden diese Abweichungen nicht als klinisch signifikant beschrieben (238, 239). Dennoch wird die Bildqualität von den gleichen Artefakten beeinflusst, die auch die CT-Bildgebung beeinträchtigen können (240). Neben Bewegungsartefakten durch den Patienten während der Expositionszeit sind vor allem Strahlaufhärtungs- und Streuungsartefakte, die durch hohe Dichtegradienten zu umliegenden Strukturen entstehen, zu nennen (22, 241). Dies ist beispielsweise bei Zahnschmelz, Metall und radioopakem Material der Fall und sorgt durch eine Kontrastreduzierung für eine eingeschränkte Beurteilbarkeit von Weichgewebestrukturen (22, 240). Zusätzliche Aliasing-Effekte beeinträchtigen die Bildqualität der DVT zusätzlich und führen insgesamt zu einem höheren Bildrauschen als dies bei der CT zu beobachten ist (240, 242).

Die Ermittlung der Strahlenexposition war in der Vergangenheit dahingehend uneindeutig, dass die effektive Dosis je nach Gerät, Sichtfeldgröße (engl. field of view = FOV) und technischen Spezifikationen mitunter starken Schwankungen unterliegt (241, 243-246). Da vor allem auch die Wahl des FOV als ausschlaggebend erachtet wurde, schlagen Pauwels et al. eine Unterscheidung der Geräte- und Dosisprotokolle in dieser Kategorie vor (245). Zuzufolge einer Meta-Analyse zur effektiven Dosis der DVT im dentalen Einsatzgebiet von Ludlow et al. aus dem Jahr 2015 lag die Dosis für Erwachsene durchschnittlich bei 212 mSv (Millisievert) (großes FOV), 177 mSv (mittleres FOV) and 84 mSv (kleines FOV) (246). Dabei wurden die Sichtfeldgrößen anhand ihrer Volumenhöhe differenziert, wobei eine Höhe zwischen 10 und 15 cm einem mittleren FOV entsprach. Darüber gingen die Autoren von einem großen, darunter von einem kleinen Sichtfeld aus (246). Aufgrund der großen Dosischwankungen gestaltet sich zudem auch ein Vergleich zur standardmäßigen PSA als schwierig (243). Dennoch ist laut Studienlage momentan nicht abzusehen, dass die DVT die PSA als dentale Routine-Bildgebung in naher Zukunft ablösen wird (242, 243, 246). Gleichzeitig konnte aber die Dosisersparnis im Vergleich zur CT mehrheitlich hervorgehoben werden (244, 247).

Seit seiner Erfindung in den Jahren 1998 und 1999 konnten die Technik der DVT und ihre Kenntnis darüber stetig weiterentwickelt werden (248). Sie hält mittlerweile Einzug

in jeder dentalen Fachrichtung von Oralchirurgie und Implantologie, Parodontologie, Kieferorthopädie über Endodontologie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (22, 249, 250).

2.2.4 Röntgenologische Diagnostik der MRONJ

Neben der klinischen Diagnostik kann die röntgenologische Untersuchung eine sinnvolle Ergänzung sein. Dabei ist in der Literatur zufolge bisher kein Konsens darüber geschaffen, inwieweit der Nutzen der röntgenologischen Bildgebung über die Abschätzung des Nekroseausmaßes hinausgeht (19, 21). Während Ruggiero der Bildgebung beispielsweise keine diagnostische Güte zugesteht (19), schlagen Bedogni et al. dagegen vor, die CT fest in die Gradierung zu implementieren (21). Die röntgenologischen Charakteristika der Erkrankung sind unspezifisch und beinhalten persistierende Alveolen, Osteosklerose, Osteolysen, Auflösung der Kortikalis und eine Verdickung der Lamina Dura etc. (19, 251-254). Dabei scheint die PSA der CT, DVT oder MRT (Magnetresonanztomographie) diagnostisch unterlegen zu sein (255). Dies liegt unter anderem auch an der hohen Sensitivität der dreidimensionalen Bildgebung auf Veränderungen in der Mineralisation von Knochenstrukturen, wodurch eine frühere Kenntnis von Osteosklerose, verdickter Lamina Dura und Sequester-Bildung erzielt werden kann (19). Zudem ergibt die Studienlage auch eine erhöhte Genauigkeit der DVT bei der Planung der chirurgischen Therapie im Vergleich zur PSA (19, 33).

Aufgrund ihres hochfrequenten, klinischen Einsatzes steht jedoch auch die PSA weiterhin im Fokus der Forschung. Kubo et al. fanden jüngst Hinweise auf einen Indikator zur Vorhersage der Krankheitsentwicklung mithilfe des „mandibular cortical index“ (MCI) (251).

2.3 Aus- und Fortbildung

Wenngleich die Prävalenz medikamentenassoziierter Kiefernekrosen in Relation zu den Volkskrankheiten eine untergeordnete Rolle spielt, so ist ihre Manifestation in höheren Stadien doch mit Risiken und Operationen verbunden, die potenziell zu erheblichen Einbußen der Lebensqualität der Betroffenen führen (12, 14-16, 56). Zudem wird durch den Anstieg der Krebserkrankten auch eine Zunahme der

Antiresorptiva-Medikationen mit entsprechenden Folgen prophezeit (256). Aufgrund des evidenzbasierten Effekts von frühzeitiger Diagnosestellung und geeigneten präventiven Maßnahmen auf den Verlauf der Erkrankung erscheint eine suffiziente Aus- und Fortbildung hinsichtlich Diagnostik und Therapieentscheidung unentbehrlich (4, 40, 47, 257).

Die internationale Literatur fokussiert sich dabei bislang überwiegend auf die Überprüfung des Wissensstandes von Zahnmedizinern und zudem auf den Vergleich zu Allgemeinmedizinern oder auch Onkologen (38, 256, 258). Dabei herrscht überwiegend Konsens hinsichtlich des Aufholbedarfs der untersuchten Behandler; das Ausmaß dessen stellt sich wiederum regional abhängig heterogen dar (38, 256, 258-260).

So bescheinigten zwei unabhängige Studien, dass sowohl brasilianische Ärzte und Zahnärzte wie auch mexikanische Zahnärzte zu über 90 % über ungenügendes Wissen beispielsweise hinsichtlich der Gradierung, der Diagnostik und Prävention von MRONJ verfügten (260, 261). Al-Samman et al. bestätigten einen ähnlichen Befund für irakische Zahnärzte und auch El Osta et al. attestierten 37,5 % der 136 befragten libanesischen Ärzte ein mangelndes Bewusstsein für die Folgen und Komplikationen von Bisphosphonaten, die von 63,2 % der Befragten verschrieben wurden (262, 263).

Eine Prüfung australischer Ärzte und Zahnärzte durch Raj et al. zeichnete wiederum tendenziell das Bild von genügendem Bewusstsein, aber unzureichender interkollegialer Kommunikation und Wissen von Seiten der Ärzte hinsichtlich des präventiven Nutzens einer zahnmedizinischen Voruntersuchung vor Medikationsbeginn (264). Ebenso würden auch 67 % eines untersuchten Kollektivs großbritannischer Ärzte laut eigenen Angaben kein zahnmedizinisches Konsil vor Therapiebeginn mit einem risikoassoziierten Medikament erwägen (259). Gleichzeitig waren jedoch auch nur knapp der Mehrheit der Ärzte die mit einer MRONJ in Verbindung gebrachten Therapeutika bekannt. Ein suffizienter Wissensstand hinsichtlich des klinischen Bildes und den Leitlinien zu MRONJ konnte bei den 49 befragten Ärzten mehrheitlich nicht erfolgreich erörtert werden (259).

Im Sinne der Vollständigkeit ist in diesem Kontext außerdem eine italienische Untersuchung von 72 Studierenden der Humanmedizin zu nennen, die, neben einem guten Kenntnisstand über die Indikationsstellungen der Bisphosphonate, vor allem auch eine hinreichende Sensibilität gegenüber der Relevanz eines prä-

therapeutischen Dentalscreenings aufwiesen (36). Das Blickfeld über den Zusammenhang zwischen Antiresorptiva respektive Anti-Angiogenetika und einer Kiefernekrose erschien dagegen wiederum eingeschränkt (36).

Zurück in Großbritannien beobachteten Tanna et al. 2017 bei über 90 % der 129 teilgenommenen Zahnärzte ein mangelhaftes Wissen über medikamentöse Beziehungen zu Osteonekrosen des Kiefers abseits der Bisphosphonat-Gruppe und ebenso mehrheitlich Unzulänglichkeiten hinsichtlich des Therapievermögens (265). Ähnliche Resultate hinsichtlich Medikamentenassoziationen erzielte eine Querschnittsstudie von Al-Eid et al. aus dem Jahr 2020 mit 74 saudi-arabischen Zahnärzten, von denen zudem nur 18,9 % ein Risiko in einer Langzeit-Medikation mit Zoledronat erkannten (258). Die Erkrankung war in dieser Stichprobe mehrheitlich noch nicht in der klinischen Praxis vorgekommen und die korrekte Definition der Pathologie gelang nur knapp mehr als einem Drittel der Befragten (258). Die Ergebnisse der Publikationen von Tanna et al. und Al-Eid et al. in Bezug auf die Medikamentenrelationen, abgesehen von Bisphosphonaten, und das Vorkommen in der klinischen Praxis unterstrich eine Befragung 15 britischer Zahnärzte von Sturrock et al. des Jahres 2019 (266). In Einklang mit den Beobachtungen von Raj et al. wurden auch in diesen Interviews die Zusammenarbeit mit internistischen oder onkologischen Kollegen kritisch thematisiert (266). In Kontrast dazu bewiesen 473 kanadische und 285 türkische Zahnärzte in zwei alleinstehenden Forschungsarbeiten einen suffizienten Wissensstand zur Thematik der bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers (BPONJ), respektive MRONJ, und deren risiko-behafteten Medikamentengruppen (256, 267). Dennoch verfolgten nur 23 % der kanadischen und 7,9 % der türkischen Stichprobe einen korrekten Therapieansatz (256, 267). Im Rahmen der kanadischen Untersuchung von Alhussain et al. wurde dabei das Potenzial von Fortbildungen auf dem Gebiet der MRONJ durch Feststellung einer signifikanten Korrelation zwischen Kenntnisstand und Therapievermögen des Behandlers hervorgehoben (267). Die Analyse einer koreanischen Untersuchung von 264 Zahnmedizinerinnen zeigte in Bezug auf die Inhalte der Leitlinie der AAOMS weiter eine signifikante Wissensstanddifferenz zwischen kürzlich Graduierten und Behandlern mit über fünfjähriger Erfahrung und rückte damit gleichfalls die universitäre Lehre und postgraduierte Fortbildung in den Fokus (268).

Zur weiteren Beleuchtung dieser Thematik führten Lopez-Jornet et al. 2010 in einer ersten Vergleichsstudie zwischen je 60 spanischen Zahnmedizinierenden und

Zahnärzten Pionierarbeit in der Erörterung von Differenzen im Hinblick auf den Wissensstand zu BPONJ durch (39). Obgleich beide Gruppen überwiegend in der Lage waren, eine BPONJ korrekt zu definieren und zugehörige Risikofaktoren zu identifizieren, so gelang es nur einem Drittel der Zahnärzte und nur 13,33 % der Studierenden adäquate Therapieentscheidungen zu treffen (39). Ergänzend wurden signifikante Unterschiede bei richtig beantworteten Fragen zur Kenntnis der antiresorptiven Indikationsstellung von 51,6 % der graduierten Zahnmediziner, respektive 30 % der Studierenden, zu Gunsten der Zahnärzte aufgedeckt (39).

Die zweite Publikation dieser Art wurde fünf Jahre später von de Lima et al. mit 100 Studierenden, sowie 104 Zahnärzten, in Brasilien durchgeführt (38). Die Ergebnisse *in puncto* Indikation von Bisphosphonaten zeigten einen Vorsprung der Studierenden gegenüber den Ärzten bei insgesamt unzureichendem Wissensstand und sind in ihrem Verlauf damit gegenläufig zu den Feststellungen von Lopez-Jornet et al. (38). Gängige Bisphosphonate konnten rund drei Viertel beider Teilnehmergruppen nicht richtig auf dem Fragebogen identifizieren (38). Die Erkennung zugehöriger Handelsnamen gelang noch weniger Probanden (38). Bedeutungsvoll war vor allem die Auswertung der Kenntnisse zur Pathologie der Knochenerkrankung. Mit 56,7 % bewies eine Mehrheit der brasilianischen Zahnärzte eine mangelnde Informationslage zu den potenziellen Nebenwirkungen von Bisphosphonaten auf den Kieferknochen und schnitten dabei noch rund 6 % schlechter ab als ihre jüngeren Kollegen ohne Abschluss (38). Auch wenn sich dieses Bild bei Fragen zur klinischen Symptomatik und dentalen Risikoeingriffen fortsetzte, so hielten bemerkenswerterweise doch eine Mehrzahl der Befragten die Erhebung von Bisphosphonaten in der Anamnese für relevant (38). Den Studierenden war diese Relevanz mit 89 % zu 60,6 % signifikant präsenter als den befragten erfahreneren Ärzten (38). Die Bedeutung universitärer Ausbildung in diesem Themenkomplex verdeutlichte die Beobachtung einer Korrelation zwischen der erfolgreichen Identifikation von Bisphosphonaten, ihren etwaigen Folgen, den entsprechenden Risikofaktoren dazu und einem geringeren zeitlichen Abstand zum Abschluss an einer Hochschule (38). Konkreter bewältigten Zahnärzte, bei denen der Abschluss weniger als fünf Jahre zurück lag, diese Fragen richtiger als Zahnärzte mit Erfahrung über diesem Intervall (38). Escobedo et al. wiederum vermerkten ab einem Zeitraum von 20 Jahren Berufserfahrung eine deutliche Abnahme in der Fähigkeit zur leitlinien-getreuen Bewältigung klinischer Fälle von Patienten mit MRONJ (40). Des Weiteren verglichen sie 32 Zahnärzte des

öffentlichen Gesundheitswesens mit 136 Kollegen der freien Wirtschaft und mit 38 Studierenden im letzten Jahr ihrer Ausbildung (40). Mit dem Fokus auf der Lösung klinischer Fälle erreichten die Studierenden signifikant höhere Werte als die Zahnärzte in der privaten Praxis. Die meisten Schwierigkeiten bereitete den Teilnehmern die Beantwortung zu Fragen über die korrekte Vorgehensweise der zahnärztlichen Implantation bei Patienten unter oraler Bisphosphonat-Medikation (40). Trotz der historischen Dominanz von Bisphosphonaten in der antiresorptiven Therapie lag die Medikamentenassoziation von Denosumab für graduierte Zahnärzte in dieser Stichprobe interessanterweise mehr auf der Hand als die von Zoledronat (40). Im Fall der untersuchten Zahnmedizinstudierenden führte die Analyse von Escobedo et al. zu einem gegenteiligen Bild (40).

Die Wissenschaftler um Rosella waren 2017 schließlich die Ersten sich in einer Querschnittsstudie gänzlich auf die Erhebung des studentischen Wissensstandes zu fokussieren (37). Dazu wurden 98 italienische Zahnmedizinstudierende in zwei Gruppen von 52 Studierenden des vierten Ausbildungsjahres zum einen und 46 Kommilitonen des sechsten Jahres, und damit kurz vor dem Ende der universitären Ausbildung, zum anderen unterteilt (37). In der Auswertung eines anonymen Fragebogens erwiesen sich die Studierenden beider Gruppen in Bezug auf die medizinische Indikationsstellung von Bisphosphonaten, aber auch deren Bedeutung für den zahnärztlichen Kontext in Form einer Anamneseerhebung und eines dentalen Screenings vor Medikationsbeginn, als überwiegend kompetent (37). Während 99 % der Untersuchten der Begriff der MRONJ geläufig war, so war die regelrechte Definition nur 26,9 % der Studierenden des vierten Jahres und 34,8 % der älteren Kommilitonen möglich (37). Ebenso große Wissenslücken offenbarten sich bei der Wahl einer geeigneten Invasivität der zahnärztlichen Behandlung bei Patienten unter antiresorptiver Medikation (37). Neben einem unzureichenden Kenntnisstand über die Handelsnamen der verschiedenen Bisphosphonate, zeigte sich bei Medikamenten abseits dieser pharmakologischen Gruppe, wie Denosumab, Sunitinib und Bevacizumab, noch größerer Aufholbedarf (37). Dennoch liefern die italienischen Studierenden insgesamt Indizien für eine Überlegenheit zu ihren Vorgängern aus den beschriebenen spanischen und brasilianischen Forschungsarbeiten (37).

Infolge der bereits zitierten Publikation von Alhussain et al. mit der beobachteten Korrelation zwischen Wissensstand und Entscheidungsvermögen hinsichtlich oralchirurgischer Eingriffe bei Patienten unter antiresorptiver Therapie konzipierten

Escobedo et al. eine Vergleichsstudie mit 225 spanischen Zahnmedizinierenden zur Überprüfung dieser These (41, 267). Dazu wurde genannte Kollektiv in die Gruppen A und B separiert und Gruppe B eine vertiefende Lehre in der Thematik durch ein Plus von insgesamt vier Wochenstunden verteilt auf das zweite, vierte und fünfte Jahr des Studiums ermöglicht (41). Auswertend waren die Bisphosphonate Alendronat und Zoledronat den Studierenden mit Erkennungsquoten zwischen 51,8-67,5 % am geläufigsten (41). Die Identifikation eines Zusammenhangs anderer Pharmaka zu Osteonekrosen des Kiefers gelang wiederum, mit einem Vorzug von Denosumab gegenüber Sunitinib, nur 37,9 % der Gruppe A und 43,4 % der Gruppe B (41). Hervorzuheben ist der erhebliche Unterschied zwischen beiden Gruppen in Hinblick auf die Therapiefragen (41). Sowohl in deren Gesamtauswertung, wie auch in konkreten Fragestellungen zu Zahnextraktionen unter i.v. Bisphosphonat-Applikation, sowie zu Implantation und Parodontitis-Therapie unter oraler Medikation konnten sich die Studierenden der Gruppe mit vertiefter Lehre von ihren Kommilitonen signifikant absetzen (41). Insgesamt scheinen die Ergebnisse von Escobedo et al. die Beobachtung von Alhussain et al. also tatsächlich zu konsolidieren und den relevanten Effekt einer geringfügig vertiefenden Lehre auf das Therapievermögen der jungen Zahnmediziner zu unterstreichen (41).

Zusammengefasst ist bei Sichtung der internationalen Literatur seit 2010 ein Zuwachs des Wissens und Bewusstseins über die Folgen einer Antiresorptiva-Medikation auf vielen Ebenen des beruflichen Werdegangs von Zahn- und Humanmedizinern zu vermuten (37, 40, 41, 256, 267). Dies täuscht dennoch nicht darüber hinweg, dass insbesondere im studentischen Kontext erhebliche Defizite in Hinblick auf Identifikation von Handelsnamen und Risikopharmaka abseits der Bisphosphonat-Familie, sowie auf eine fundierte Wahl geeigneter oralchirurgische Maßnahmen bestehen (37, 38, 40, 41). Vor dem Hintergrund prognostisch steigender Prävalenzzahlen wäre eine adäquate Ausbildung von Zahnärzten auf diesem Gebiet und damit eine suffiziente Ausschöpfung präventiver Maßnahmen als essenzieller therapeutischer Bestandteil somit nicht langfristig sichergestellt (47, 256, 257).

2.4 Studienziel

Nach den erheblichen Wissenslücken hinsichtlich eines oralchirurgischen Eingriffes der italienischen Studierenden um Rosella et al. und den optimistisch anmutenden Resultaten in dieser Entscheidungsfindung nach Lehroptimierungen von Escobedo et al. möchten wir nun die Fähigkeit zur kieferchirurgischen Therapie-Wahl bei Mainzer Studierenden evaluieren (37, 41). Diese kommen im Laufe ihrer klinischen Ausbildung in den Vorlesungsreihen „Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten“, „Speziellen Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie“ und „Spezielle Pathologie und Pathohistologie der Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten“, sowie im „Pathologisch-Histologischen Kursus für Zahnmediziner“ und entsprechenden Klausuren wiederholt mit der Krankheit in Berührung. Unter Berücksichtigung der alarmierenden Ergebnisse in der publizierten Literatur gingen wir dennoch nicht von einem statistisch auffälligen Wissenszuwachs der Studierenden aus.

Daher postulieren wir die Nullhypothese, dass das Wissen der Studierenden bei der Erkennung und Therapie von Patientenfällen mit einer MRONJ-Erkrankung nach Abschluss des fünften klinischen Semesters das Wissen der Absolventen des ersten klinischen Semesters übersteigt. Als Kontrollgruppe wurden hierzu drei Auswertungen von Fachärzten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gewählt.

3 Material und Methoden

3.1 Aufbau der Studie

Mit Hilfe dieser retrospektiven Kohorten-Studie im Querschnittsdesign sollte aufgezeigt werden, ob sich die Kenntnisse von Zahnmedizinierenden über die Diagnostik und Therapiewahl von MRONJ-Fällen im Laufe des Studiums verbessern. Zudem lag der Fokus darauf zu evaluieren, ob sich die Therapiewahl der Studierenden durch die Klassifizierung des klinischen Bildes und die Sichtung der röntgenologischen Diagnostika ändert. In diesem Kontext sollte weiter ermittelt werden, ob die PSA oder die DVT für die Entscheidung maßgeblich war. Die Studie orientierte sich dabei in Ihrem Design an der Dissertation von Dr. med. dent. Christoph Eisenbeiß zum Vergleich der röntgenologischen Bildgebungen zur Diagnostik der BPONJ (24, 25).

Dazu diente ebenfalls der Fragebogen der genannten Dissertation als Vorlage (24, 25). Dieser wurde von den Probanden auf einem iPad Air (Apple Incorporated, 95014 Cupertino, USA) über ein Google Formular (Google LLC, 94035 Mountain View, USA) ausgefüllt (siehe Anhang: Abbildung 30, Abbildung 31 und Abbildung 32). Zur Auswertung wurden die Antworten nach Abschluss der Studie mit einer Musterlösung verglichen, die einen Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz darstellt.

Der Fragebogen bestand aus zehn Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten im Multiple-Choice-Stil, die teilweise auch die Option einer Mehrfachantwort boten. Die Antworten wurden dabei anonymisiert online gespeichert und waren zur Auswertung abrufbar. Parallel erhielten die Studierenden dabei für jeden Fall jeweils nacheinander zuerst die klinische Intraoralaufnahme, dann die PSA und schließlich die DVT. Dafür konnten Sie selbstständig mit einer PowerPoint-Präsentation die ersten beiden Bilder des jeweiligen Patienten begutachten. Sobald sie dann die Befundung der PSA abgeschlossen hatten, öffnete die Versuchsaufsicht den DVT-Datensatz, der von den Studierenden auf einem parallelen Bildschirm selbstständig innerhalb der multiplanaren Rekonstruktion befundet wurde.

Anhand des klinischen Bildes sollte zuerst eine Stadieneinteilung der MRONJ nach AAOMS getroffen werden, wobei zur Simplifizierung auf eine Unterscheidung zwischen Stadium zwei und drei verzichtet wurde (Frage 1) (4). Die Definition der

Stadieneinteilung nach AAOMS wurde gegeben und sollte im Folgenden angewendet werden (4) (siehe Anhang: Abbildung 30).

Als nächstes wurden die Probanden nach ihrer Therapiewahl anhand des klinischen Bildes und ihrer Auswahl der weiterführenden röntgenologischen Diagnostik befragt (siehe Anhang: Abbildung 30):

- Frage 2a):
 - Welche Therapie würden Sie anhand des klinischen Befundes (siehe Foto) wählen (mehrere Antworten möglich)
- Frage 2b):
 - Welche röntgenologische Diagnostik halten Sie für nötig zur abschließenden Therapiewahl? (mehrere Antworten möglich)

Die vorgeschlagenen Antwortmöglichkeiten bestanden aus einer Auswahl von konservativen und chirurgischen Therapieoptionen, die sich an den Leitlinien der AWMF und AAOMS (4, 10) orientieren, sowie den gängigen röntgenologischen Bildgebungsverfahren (siehe Anhang: Abbildung 30):

- Antworten 2a):
 - adjuvante orale Antibiotikatherapie (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur i.v. AB-Therapie; chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf
- Antworten 2b):
 - PSA; DVT; CT

Danach erhielten die Probanden, unabhängig von der Auswahl bei b), zunächst die PSA des Patienten. Hierbei galt es nach der Befundung des Bildes noch zu klären, ob weitere diagnostische Mittel nötig sind (siehe Anhang: Abbildung 31):

- Frage 3b):
 - Würden Sie zur Behandlungsplanung weitere diagnostische Mittel anfordern?
- Antwortmöglichkeiten 3b):
 - Nein; DVT; CT

- Frage 3a) und 4):
 - Sind folgende Befunde in Regio XY zu erkennen und wenn ja, wie gut sind sie zu erkennen?

Unter Angabe der zu interessierenden Region erfolgte die Befundung des Bildes nach röntgenologischen Merkmalen, die jeweils von 1 (klar sichtbar und kann bewertet werden) über 2 (adäquat sichtbar, aber kann nicht gut bewertet werden) oder 3 (nicht adäquat sichtbar) bis 4 (nicht sichtbar/sehr schlechte Qualität) eingestuft wurden. Diese Kennzeichen können in der Literatur in Kombination als charakteristisch für die MRONJ identifiziert werden und lauten wie folgt (33, 252, 253, 269) (siehe Anhang: Abbildung 31):

- Antworten 3a) und 4):
 - Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole
 - Verdichtung der Spongiosa
 - Destruktion der Kortikalis
 - Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen
 - Sequester
 - Osteolysen

Nach den gleichen Maßstäben schloss sich daraufhin die Befundung der DVT an (Frage 4; siehe Anhang: Abbildung 31).

Zum Abschluss und nach Kenntnis sowohl des klinischen als auch des röntgenologischen Befundes, wurden die Studierenden erneut gebeten eine Stadieneinteilung und eine Therapiewahl mit den gleichen Antwortoptionen wie zu Beginn (Frage 1a und 2a) zu treffen (siehe Anhang: Abbildung 32). Zu diesem Zeitpunkt galt es zudem jeweils anzugeben, welche Röntgendiagnostik die Auswahl dabei am stärksten beeinflusste (siehe Anhang: Abbildung 32):

- Frage 5b) und 6b):
 - Welche Diagnostik (PSA/DVT) war ausschlaggebend?
- Antwortmöglichkeiten 5b) und 6b):
 - PSA; DVT

3.2 Auswahl der Probanden

Zur Teilnahme an der Studie wurden jeweils zehn Zahnmedizinische Studierende nach Abschluss ihres ersten und letzten (fünften) klinischen Semesters herangezogen. Erstere hatten damit die röntgenologische Grundausbildung bereits abgeschlossen und nahmen an der Vorlesung „Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten“ teil, bei der auch schon ein Einstieg in das Themenfeld der MRONJ gewonnen wird. Die Studierenden des fünften klinischen Semesters durften dieses Wissen durch Besuch der genannten Vorlesung für drei weitere Semester noch vertiefen und mussten zwei Klausuren der „Speziellen Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie“ mit Besuch der gleichnamigen Vorlesung bestehen, deren Inhalt unter anderem auch die Diagnostik, Klassifikation und Therapie der MRONJ ist.

3.3 Auswahl des Patientenkollektivs

Zur Auswahl des Patientenkollektivs wurde zunächst der Patienten-Pool der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie – Plastische Operationen für die Jahre 2013 bis 2018 nach dem Diagnoseschlüssel K10.28 („Sonstige näher bezeichnete entzündliche Zustände der Kiefer“) durchsucht. Aus den 690 Treffern wurden nun diejenigen ausgewählt, bei denen im klinischen Patientenverwaltungstool SAP GUI (SAP SE, 69190 Walldorf, Deutschland) die Diagnose „BPONJ“, „MRONJ“ oder „ARONJ“ festgehalten wurde und zudem neben einem klinischen Bild auch eine PSA und eine DVT vorhanden war. Die Aufnahmezeitpunkte durften dabei nicht mehr als ein halbes Jahr voneinander abweichen und mussten den prätherapeutischen Befund darstellen. Von diesen 28 Patienten erfolgte schließlich eine Auswahl von acht Fällen, die auf der einen Seite eindeutig klassifizierbar waren und gleichzeitig eine große diagnostische und therapeutische Variabilität ermöglichen sollten. Für die Zusammenstellung der Patientendaten wurde PowerPoint für Office 365 (Microsoft Corporation, 98000 Redmond, USA) verwendet. Dafür wurden die anonymen klinischen Intraoraltaufnahmen und Panoramaschichtaufnahmen aus dem SAP GUI in die Präsentationssoftware implementiert und die zu interessierende Region gekennzeichnet. Die DVT-Datensätze wurden zur späteren Sichtung mit Hilfe eines Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine-Anonymizers (DICOM-Anonymizer) (Rubo Medical Imaging BV, 2111XN, Aerdenhout, Niederlande) anonymisiert.

Ebenfalls anonymisiert übertragen wurden die darüber hinaus relevanten Parameter der allgemeinen und speziellen Anamnese der Patienten. In einer Tabelle der Tabellenkalkulationssoftware Microsoft Excel 16 (Microsoft Corporation, 98000 Redmond, USA) wurde dazu Geschlecht, Alter, Grunderkrankung, Dauer und Art der antiresorptiven Therapie, weitere Risikofaktoren und der von der Krankheit betroffene Kiefer sowie etwaige Fistelbildungen der ausgewählten Patienten-Fälle vermerkt.

3.4 Erstellung und Darstellung der Bildgebungen

Die für die Erstellung und Darstellung von klinischen Intraoralaufnahmen, Panoramaschichtaufnahmen und digitalen Volumentomographien verwendeten Geräte und Software werden im Folgenden beschrieben (25).

Mithilfe der Kamera Canon EOS 100D (Canon Incorporated, Tokio, Japan) konnten Aufnahmen der klinischen Situation erzeugt und später mit IfranView (Irfan Škiljan) abgebildet werden (25).

Mittels Orthophos XG Plus (Dentsply Sirona Dental Inc., York, USA) wurde die zweidimensionale Röntgenbildgebung mit einer Röhrenstromstärke von 3-16 mA, einer Röhrenspannung von 60-90 Kilovolt (kV) und einer Belichtungszeit von maximal 14,9 Sekunden durchgeführt (25, 270). Auf dafür genormten Monitoren fand mittels der Ansichtsoftware Sidexis (Dentsply Sirona Dental Inc., York, USA) die Befundung dieser Röntgendiagnostik statt (25).

Die digitalen Volumentomographien lagen von zwei verschiedenen Geräten, inklusive der jeweils spezifischen Ansicht-Software, vor. Zum einen war das der 3D Accuitomo 80 (J. MORITA Corporation, 564-8650 Osaka, Japan) mit einer Voxelgröße von 0,08 mm, 0,125 mm oder 0,160 mm, einer Röhrenspannung von 60-90 kV, einer Röhrenstromstärke von 1-10 mA, drei einstellbaren Scanvolumina (80x80 mm, 60x60 mm, 40x40 mm) und einer Belichtungszeit von maximal 18 Sekunden (25, 271). Die vorgesehene Software war hierbei der One Data Viewer Plus (J. MORITA Corporation, 564-8650 Osaka, Japan) (25). Zum anderen war es der Tomograph 3D eXam (KaVo Dental GmbH, 88400 Biberach an der Riß, Deutschland) mit einer Voxelgröße von 0,2 mm, 0,25 mm, 0,3 mm oder 0,4 mm, einer Röhrenspannung von 120 kV, einer Röhrenstromstärke von 3-7 mA und einer Belichtungszeit von maximal 27 Sekunden (25, 272). Auch hier konnten mit einer Dental-Software des Geräteherstellers, 3D

ExamVision (KaVo Dental GmbH, 88400 Biberach an der Riß, Deutschland), die dreidimensionalen DICOM-Datensätze dargestellt werden (25). Die Befundung der klinischen und zweidimensionalen Bilddateien führten die Studierenden auf einem PC mit dem Betriebssystem Windows 7 (Microsoft Corporation, 98000 Redmond, USA) und einem LG-Bildschirm (LG 24MB37PM-B LED mit Bildformat 16:9 und Auflösung: 1920x1080 Pixel; LG Electronics Incorporated, Seoul, Südkorea) durch (25). Zur Auslesung der DICOM-Datensätze nutzen die Probanden während der Studie den 3DimViewer Version 3.1.1 (3Dim Laboratory s.r.o., 62500 Brno, Tschechien) auf dem Fujitsu Display B22W-6 LED mit dem Bildformat: 16:10 und der Auflösung 1680x1050 Pixel (Fujitsu Ltd., Tokyo, Japan) (25).

3.5 Statistische Auswertung

Die mithilfe des Google-Formulars erhobenen Antworten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle (Microsoft Corporation, 98000 Redmond, USA) erfasst, indem jeder Antwortmöglichkeit pro Aufgabe ein spezifischer Code zugewiesen wurde. Diese Zuordnung wurde auf einer anderen Arbeitsmappe als Legende nachvollziehbar festgehalten. Auf die gleiche Weise wurde die Musterlösung der drei Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichts-Chirurgie der Universitätsmedizin Mainz eingetragen.

Nun folgte der jeweils binäre Vergleich der Antworten der Studierenden mit denen des Goldstandards. Dies wurde wiederum jeweils in einer weiteren Tabelle mithilfe der Zahlen 0 (=falsch, nicht der Musterlösung entsprechend) oder 1 (=richtig, beziehungsweise der Musterlösung entsprechend) festgehalten.

Anschließend konnten die beiden Semestergruppen als zwei unverbundenen Stichproben hinsichtlich der Korrektheit ihrer Antworten miteinander verglichen werden. Zur Überprüfung der Nullhypothese, dass sich die mittleren Punktzahlen der beiden Gruppen um mehr als 25 Punkte unterscheiden, wurden zwei einseitige t-Tests (engl. two one-sided t-Test = TOST) durchgeführt. Die Anzahl des Probandenkollektivs dieser Studie von insgesamt 20 Studierenden fiel zwar in Relation zur vergleichbaren Datenlage mit einem Spektrum zwischen 38 und 225 Probanden tendenziell gering aus, wurde aber nach einer Fallzahlberechnung zur statistischen Aussagekraft für ausreichend befunden (36-41). So zeigte sich unter einem Signifikanzniveau von

$\alpha=0,05$, bei einer Standardabweichung von 20 Punkten und einer Power von 0,858 eine benötigte Beobachtungsgröße von 14 Probanden, also sieben je Semester.

Lag bei anderen Untersuchungen eine Abhängigkeit zweier Stichproben vor und waren die zu vergleichenden Variablen nicht metrisch oder nicht normalverteilt, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet um die Hypothese zu überprüfen, dass die zwei Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen. Dazu gehörte beispielsweise die Gegenüberstellung der PSA und der DVT des gleichen Patienten hinsichtlich der bewerteten Erkennbarkeit oder auch die Wahl des Stadiums vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung. Parallel dazu wurden Unterschiede zwischen unabhängigen Stichproben gleicher Skalierung mittels Rangsummenbildung durch den Mann-Whitney-U-Test festgestellt. Dies fand unter anderem bei der Differenzierung zwischen dem sechsten und zehnten Semester hinsichtlich der Bewertung der Bildgebungen Anwendung.

Konnte im Gegensatz dazu ein Shapiro-Wilk-Test keine starke Evidenz gegen eine Normalverteilung der zu untersuchenden Variablen feststellen, wurde für den Mittelwertvergleich jeweils der t-Test für abhängige oder entsprechend für unabhängige Stichproben verwendet; so beispielsweise bei der Gegenüberstellung der Wissens-Punktwerte der jeweiligen Semester bei der Therapie-Wahl vor und nach Sichtung der Röntgendiagnostik. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde aufgrund der zum Shapiro-Wilk-Test vergleichsweise geringeren Power nicht zur Verifizierung einer Normalverteilung genutzt. Sollten im Zuge der Wissens-Punkte-Analyse außerdem Wechselbeziehungen der metrischen Variablen erforscht werden, wurde zu diesem Zweck die Pearson-Korrelation eingesetzt. Ansonsten wurde für den Vergleich abhängiger Variablen mit dichotomer Ausprägung der McNemar-Test genutzt. Dazu sei beispielhaft die Gegenüberstellung der Wahl der invasivsten Behandlung zu den anderen Therapie-Optionen bei Betrachtung der beiden Zeitpunkte vor und nach röntgenologischer Diagnostik erwähnt. Für die Feststellung signifikanter Unterschiede bezüglich der Varianz zweier Variablen wurde stets der Levene-Test genutzt.

Bei allen Hypothesentests wurde die Nullhypothese immer dann verworfen, wenn dessen p-Wert $< 0,05$ entsprach. Bei multiplen Tests wurde dieses Signifikanzniveau zur Reduktion der Alphafehler-Akkumulierung mittels Bonferroni-Korrektur angepasst.

Die beschriebene Datenanalyse und deren Darstellung durch Balkendiagramme, Tabellen, Box-Plots und Kreisdiagramme wurde mittels der Statistiksoftware IBM

SPSS Statistics 23 (International Business Machines Corporation, 10504 Armonk, USA) verwirklicht. Zur graphischen Veranschaulichung der anamnestischen Basisparameter des Patientenkollektivs kam darüber hinaus Microsoft Excel 16 (Microsoft Corporation, 98000 Redmond, USA) zum Einsatz.

Statistisch begleitet wurde die Arbeit von [REDACTED] des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Durchsuchung des Patienten-Pools der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ergab für den Zeitraum von 2013 bis einschließlich 2018 690 Patienten mit einer Zuordnung zum Diagnoseschlüssel K10.28 („Sonstige näher bezeichnete entzündliche Zustände der Kiefer“). Mithilfe des klinischen Patientenverwaltungstools SAP GUI (SAP SE, 69190 Walldorf, Deutschland) konnten nun 28 Fälle identifiziert werden, bei denen neben einer eingetragenen Diagnose von „MRONJ“, „ARONJ“ oder „BPONJ“ auch eine hinreichende Dokumentation vorlag. Diese sollte aus zeitnah zueinander aufgenommenen intraoralen, klinischen Bildern, sowie röntgenologischen Datensätzen im Sinne einer PSA und DVT bestehen. Aus dieser Gruppe wurde anschließend ein Kollektiv aus acht Patienten selektiert, die ein möglichst breites Spektrum diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten dieser Pathologie abbilden sollten. Mit fünf Frauen (62,5 %) und drei Männern (37,5 %) war diese Gruppe hinsichtlich des Geschlechts annähernd homogen verteilt (Abbildung 1). Mit einer Bandbreite zwischen 59 und 74 Jahren lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 68 Jahren.

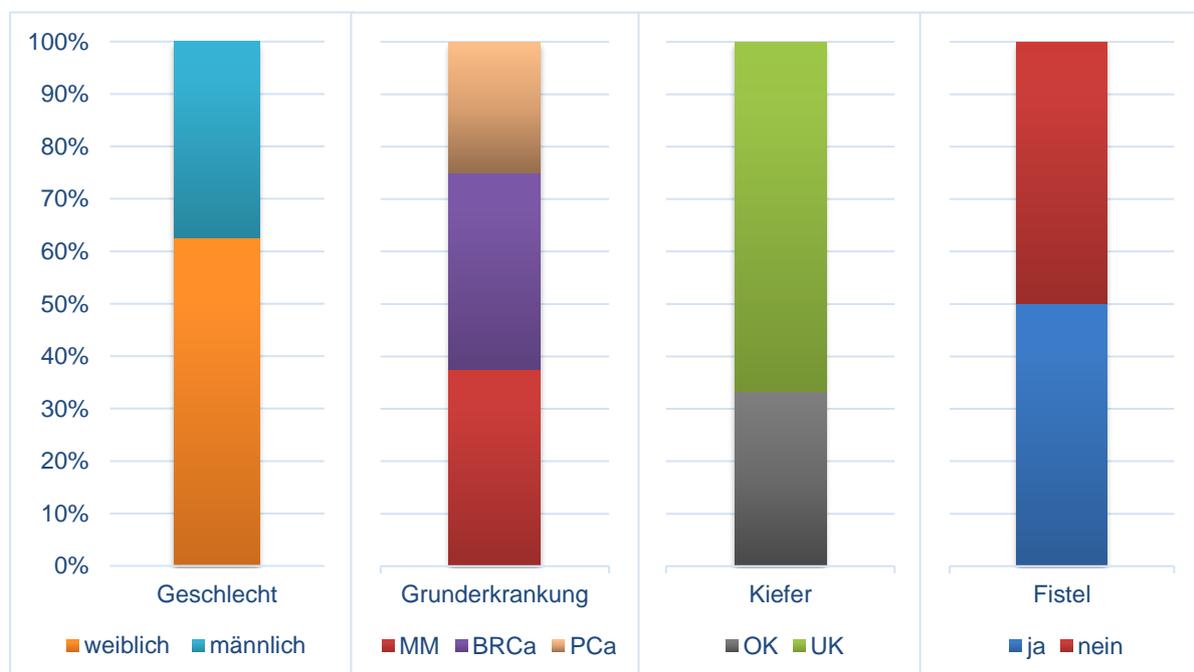


Abbildung 5: Gestapeltes Säulendiagramm: Verteilung von Geschlecht (weiblich, männlich), Grunderkrankung (Multiples Myelom (MM), Mamma-Karzinom (BRCa), Prostata-Karzinom (PCa)), betroffener Kiefer (Oberkiefer (OK), Unterkiefer (UK)) und vorhandene Fistel (ja, nein) in Prozent (n=8)

Der antiresorptiven Therapie zu Grunde lagen in dieser Gruppe zu 25 % (zwei) die Ausbildung eines Prostata-Karzinoms und zu jeweils 37,5 % (drei) Fälle des Multiplen Myeloms und des Mamma-Karzinoms (Abbildung 5). Die Behandlung bestand dann bei einem überwiegenden Anteil der Erkrankten aus der, meist i.v. Gabe, von Zoledronat (fünf) und Denosumab (drei) (Abbildung 6). Ein Patient dieser Gruppe erhielt neben Denosumab auch Ibandronat und ein weiterer davon beide Pharmaka im Verlauf seiner Therapie. Einem anderen Erkrankten wurde wiederum Pamidronat verabreicht. Die Dauer der medikamentösen Behandlung belief sich im Mittel auf vier Jahre und variierte dabei zwischen sechs Monaten und elf Jahren.

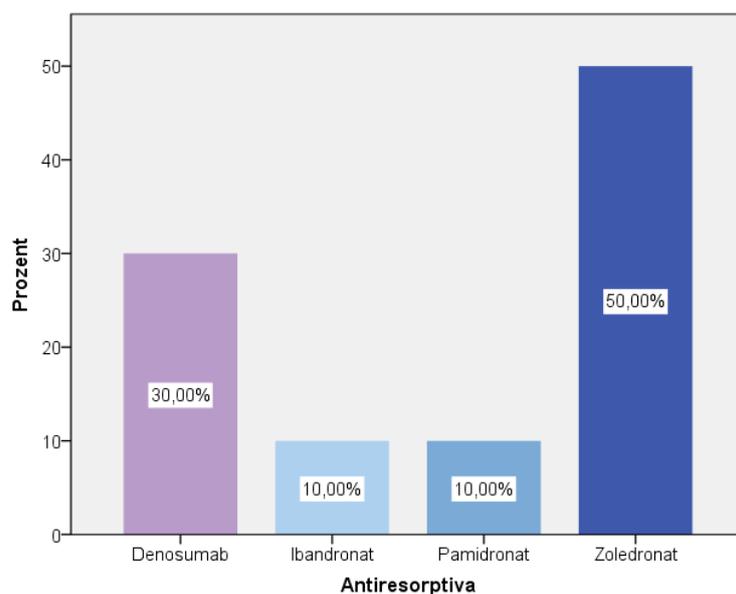


Abbildung 6: Säulendiagramm: Verteilung der Pharmaka zur antiresorptiven Therapie in Prozent (n=8)

Eine MRONJ manifestierte sich bei einem Drittel der Patienten (drei) in der Maxilla und mit zwei Dritteln (sechs) zu einem Großteil in der Mandibula (Abbildung 5). Bei einer Person dieser beschriebenen Gruppe trat die Erkrankung darüber hinaus sowohl mandibulär als auch maxillär in Erscheinung (Abbildung 5). Von einer intra- oder extraoralen Fistel wurde bei der Hälfte des Kollektivs berichtet (Abbildung 5).

In Hinblick auf Pharmaka, deren Einsatz ebenfalls ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer MRONJ zugesprochen wird, dominierten Chemotherapeutika mit fünf von acht behandelten Patienten das Feld (Abbildung 7). Danach folgten Pharmaka der Hormontherapie sowie Immunmodulatoren mit vier und schließlich Glucorticoide mit drei Behandelten in absteigender Häufigkeit. 60 % (drei) der fünf zytostatisch therapierten Patienten erhielten zusätzlich auch Glucocorticoide in Form von

Dexamethason oder Prednisolon unter anderem. Zwei Drittel (zwei) dieser dual therapierten Gruppe wurde zusätzlich auch noch mittels Hormontherapeutika wie Exmestan oder Immunmodulatoren wie Revlimid behandelt. Nur ein Erkrankter (12,5 %) des gesamten Kollektivs erhielt Angiogenesehemmer, in diesem Fall Bevacizumab.

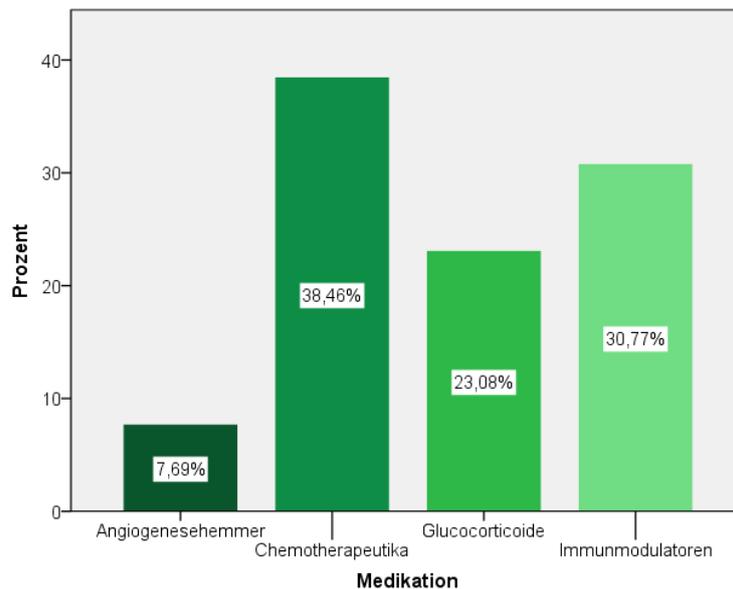


Abbildung 7: Säulendiagramm: Verteilung der Einnahme weiterer risiko-assoziiierter Medikationen in Form von Angiogenesehemmer, Chemotherapeutika, Glucocorticoide oder Immunmodulatoren beziehungsweise Hormontherapie (Immunmodulatoren)

4.2 Vergleichende Auswertung von PSA und DVT

Ziel der Aufgaben 3a und 4 des Fragebogens war die Evaluierung der diagnostischen Güte der vorliegenden PSA respektive der DVT in Regio des pathologischen Befundes. Dazu bewerteten die Studierenden die Bildgebung hinsichtlich der Erkennbarkeit sechs röntgenologischer Charakteristika, wie fehlendem Knochenumbau und persistierenden Alveolen, Verdichtung der Spongiosa, Destruktion der Kortikalis, Osteosklerose beziehungsweise bienenwabenartiger Knochen, Sequester und Osteolysen, auf einer Skala von eins bis vier. Eins war hierbei definiert als „klar sichtbar und kann bewertet werden“ und zwei sprach der Bildgebung noch eine adäquate Sichtbarkeit, jedoch ohne gute Bewertbarkeit zu. Bei drei war auch eine adäquate Sichtbarkeit nicht mehr gegeben und vier ließ schließlich jegliche Sichtbarkeit vermissen und/oder zeugte von sehr schlechter Qualität der Aufnahme.

In Zusammenfassung aller röntgenologischen Merkmale und beider Studierenden-Gruppen ergab sich ein Mittelwert von 2,63 bei der PSA beziehungsweise von 2,26 bei

der DVT bei ähnlicher Standardabweichung von 0,42 (Tabelle 2). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bezifferte diesen Unterschied mit einer hohen Signifikanz von $p < 0,001$.

		PSA	DVT
N	Gültig	20	20
	Fehlend	0	0
Mittelwert		2,6323	2,2635
Standardabweichung		,42104	,42175
Minimum		1,85	1,27
Maximum		3,38	2,83

Tabelle 2: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch alle Studierenden

Dieser Mittelwertunterschied zugunsten der DVT blieb auch bei der Differenzierung zwischen den Studierenden des sechsten und zehnten Semesters bestehen (Abbildung 8, Tabelle 3). Die erfahreneren Studierenden bewerteten die Erkennbarkeit aller Charakteristika zudem im Mittel um rund 0,4 besser als ihre Kommilitonen bei gleicher Bildgebung (Abbildung 8, Tabelle 3). So lag die Sichtbarkeit laut den Studierenden des sechsten Semesters durchschnittlich bei 2,85 bei der PSA, sowie bei 2,45 bei der DVT (Tabelle 3). Das zehnte Semester beschrieb im Mittel jeweils eine Erkennbarkeit von 2,42 bei der PSA respektive 2,08 bei der DVT (Tabelle 3). Mit einem p-Wert von 0,037 wurde dem Mittelwertunterschied beider Ausbildungsstufen hinsichtlich der Erkennbarkeit in der zweidimensionalen Bildgebung auch eine statistische Auffälligkeit zugesprochen. Im Median zeigte sich hinsichtlich der DVT zwischen beiden Gruppen wiederum eine geringere Differenz von nur 0,26 (Abbildung 8, Tabelle 3) und auch der Mann-Whitney-U-Test konnte hinsichtlich des Semester-Vergleiches in dieser Bildgebung keine Signifikanz bestätigen ($p=0,082$).

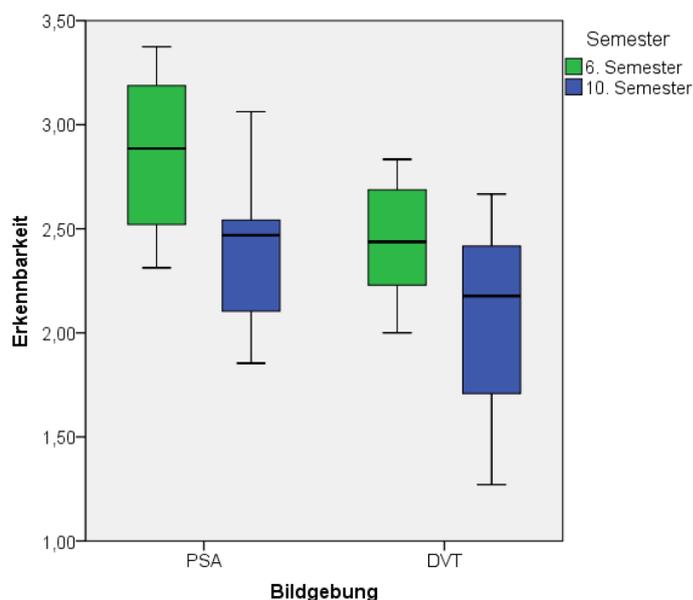


Abbildung 8: Box-Plot: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramasaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters

		Bildgebung	
		PSA	DVT
6. Semester	Anzahl	10	10
	Mittelwert	2,85	2,45
	Median	2,89	2,44
	Standardabweichung	,38	,28
	Minimum	2,31	2,00
	Maximum	3,38	2,83
10. Semester	Anzahl	10	10
	Mittelwert	2,42	2,08
	Median	2,47	2,18
	Standardabweichung	,35	,47
	Minimum	1,85	1,27
	Maximum	3,06	2,67
Goldstandard	Anzahl	1	1
	Mittelwert	2,06	1,29

Tabelle 3: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramasaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten (6. Semester) und zehnten (10. Semester) Semesters, sowie dem Konsens dreier Fachärzte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard)

Außerdem war der Unterschied zur Musterlösung in der Bewertung der Sichtbarkeit röntgenologischer Charakteristika durchschnittlich bei der DVT am größten (Tabelle 3, Abbildung 9). Davon lässt sich jedoch keine Aussage über die Richtigkeit der jeweils gegebenen Antworten ableiten (siehe Tabelle 12 in Kapitel 4.5.2).

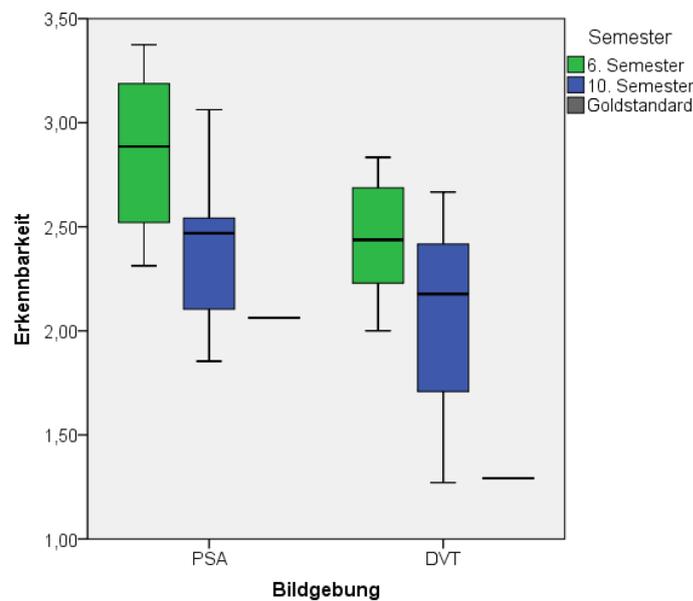


Abbildung 9: Box-Plot: Erkennbarkeit röntgenologischer Charakteristika in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters

Während die Standardabweichung der Erkennbarkeit in zweidimensionalen Datensätzen mit 0,38 im sechsten und 0,35 im zehnten Semester nicht stark voneinander abwich, zeigte sich ein bemerkenswerter Unterschied bei der Auswertung der dreidimensionalen Bildgebung (Tabelle 3). So nahm die Streuung für die Sichtbarkeit der Charakteristika in der DVT mit 0,28 bei den Studierenden des sechsten Semesters in Relation zur PSA ab (Tabelle 3). In Abbildung 8 wurde hingegen ein Streuungszuwachs auf 0,47 bei den Studierenden des zehnten Semesters in diesem Kontext verdeutlicht (Tabelle 3). Diese beschriebene Varianz-Ungleichheit der beiden Bildgebungsverfahren je Semester konnte jedoch durch den Levene-Test nicht signifikant (6. Semester: $p=0,109$; 10. Semester: $p=0,33$) bestätigt werden.

Die Grafik weist zudem durch die Lage des Medians innerhalb der Boxen des zehnten Semesters auf eine asymmetrische Verteilung der Daten, insbesondere in Bezug auf die Erkennbarkeit in der PSA, hin (Abbildung 8).

Bei Fokus auf die röntgenologischen Merkmale ließ sich zusammenfassen, dass ebenso eine überwiegend bessere Bewertung der Erkennbarkeit der einzelnen Charakteristika in der DVT gegenüber der PSA zu verzeichnen war (Abbildung 10, Tabelle 4). Dieser Unterschied fiel bei der Erkennung eines fehlenden Knochenumbaus (Mittelwert PSA: 2,42; Mittelwert DVT: 2,22) und einer Verdichtung

der Spongiosa (Mittelwert PSA: 2,81; Mittelwert DVT: 2,64) am geringsten aus (Abbildung 10, Tabelle 4).

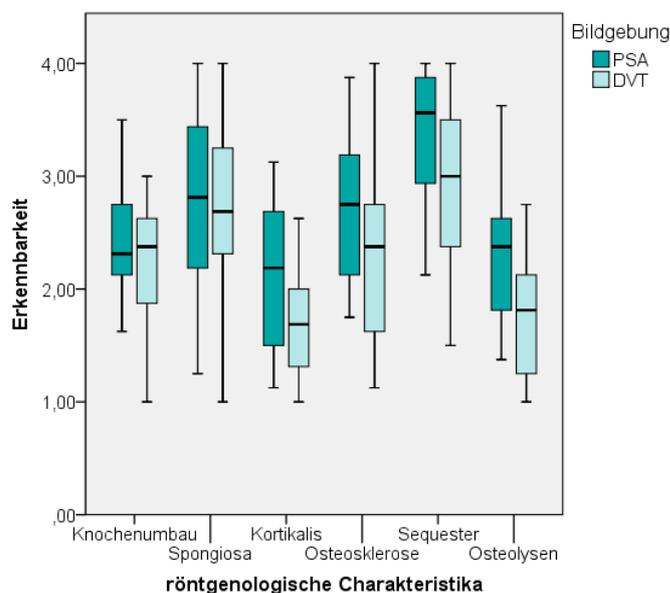


Abbildung 10: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters

		Anzahl	Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
PSA	Knochenumbau	20	2,42	2,31	,43	1,63	3,50
	Verdichtung Spongiosa	20	2,81	2,81	,72	1,25	4,00
	Destruktion Kortikalis	20	2,18	2,19	,67	1,13	3,13
	Osteosklerose	20	2,71	2,75	,61	1,75	3,88
	Sequester	20	3,34	3,56	,63	2,13	4,00
	Osteolysen	20	2,34	2,38	,63	1,38	3,63
DVT	Knochenumbau	20	2,22	2,38	,54	1,00	3,00
	Verdichtung Spongiosa	20	2,64	2,69	,72	1,00	4,00
	Destruktion Kortikalis	20	1,70	1,69	,49	1,00	2,63
	Osteosklerose	20	2,32	2,38	,77	1,13	4,00
	Sequester	20	2,97	3,00	,70	1,50	4,00
	Osteolysen	20	1,73	1,81	,53	1,00	2,75

Tabelle 4: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Verdichtung Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Destruktion Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters

Am deutlichsten zeigte sich wiederum ein Kontrast bei der Beurteilung der Osteolysen (Mittelwert PSA: 2,34; Mittelwert DVT: 1,73) gefolgt von der Bewertung einer Kortikalis-

Destruktion (Mittelwert PSA: 2,18; Mittelwert DVT: 1,70) (Abbildung 10, Tabelle 4). Sowohl bezüglich der Bewertung von Osteolysen ($p < 0,001$) als auch der Kortikalis-Destruktion ($p = 0,009$) bestand nach Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Bildgebungen.

Gleichzeitig stellten diese Charakteristika in dieser Auswahl insofern eine Besonderheit dar, als dass die Standardabweichung der DVT-Bewertungen kleiner war als ihr Pendant bei der PSA (Abbildung 10, Tabelle 4). Wie auch der Abbildung 10 zu entnehmen ist, war bei den anderen Merkmalen eine erhöhte Streuung bei der DVT zu beobachten (Tabelle 4). Allerdings konnten diese Differenzen weder mit Hinblick auf die Kennzeichen der Kortikalis ($p = 0,079$) oder Osteolysen ($p = 0,896$) einerseits, noch auf die anderen vier Ausprägungen ($p = 0,94$) andererseits, mit einer statistischen Signifikanz durch den Levene-Test untermauert werden.

Beide Charakteristika (Osteolysen und Destruktion der Kortikalis) wurden zusätzlich interessanterweise in beiden Bildgebungen im Vergleich durchschnittlich als am besten sichtbar beziffert (Abbildung 10, Tabelle 4). In Kontrast dazu wurden Sequester im Mittel (Mittelwert PSA: 3,34; Mittelwert DVT: 2,97) sowohl in der PSA als auch der DVT am schlechtesten erkannt (Abbildung 10, Tabelle 4). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test lieferte für alle drei röntgenologischen Merkmale Hinweise darauf, dass ihre Bewertung sich signifikant (jeweils $p < 0,001$) von denen der anderen Charakteristika unterscheidet.

Im Vergleich beider Semester fiel bei den erfahreneren Studierenden neben einer im Mittel verbesserten Bewertung der Erkennbarkeit auch eine Homogenisierung der Ergebnisse auf (Abbildung 11, Abbildung 12). Die Boxplots der Abbildung 11 und Abbildung 12 veranschaulichen im Fall des zehnten Semesters weiterhin eine durchschnittlich reduzierte Streuung der röntgenologischen Ergebnisse im zweidimensionalen Raum in Bezug zu den Studierenden des ersten klinischen Semesters. Eine Ausnahme dieser Beobachtungen stellte die Beurteilung von Sequestern in den Bildgebungen dar (Abbildung 11, Abbildung 12). Doch auch unter Exklusion der Sequester-Erkennbarkeit konnte die Nullhypothese einer Varianzhomogenität im Rahmen des Levene-Tests mit einem p-Wert von 0,105 nicht zu Gunsten eines signifikanten Unterschieds abgelehnt werden.

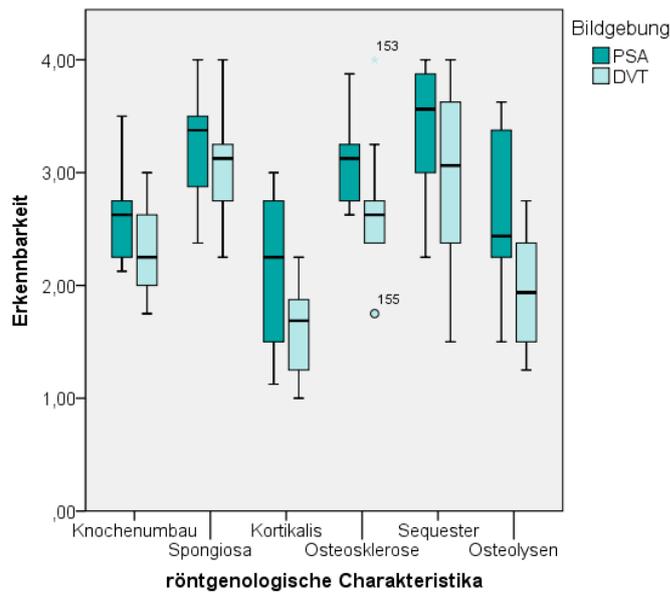


Abbildung 11: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten Semesters

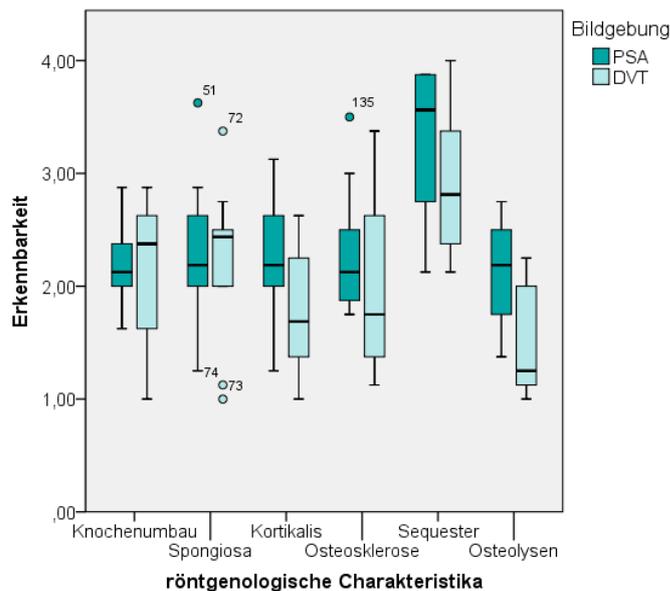


Abbildung 12: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des zehnten Semesters

In Abbildung 13 werden die Aussagen der beiden Semestergruppen und der Musterlösung (Goldstandard) unter Zusammenfassung beider Bildgebungen vergleichend dargestellt. Daraus wird erkenntlich, dass das zehnte Semester die Erkennbarkeit der Charakteristika in der überwiegenden Anzahl der Fälle besser benotete als die Kollegen des sechsten Semesters und sich damit gleichzeitig den

Ergebnissen der Musterlösung näherte (Abbildung 13). Dies erschien anhand der Merkmale des fehlenden Knochenumbaus (Knochenumbau), der Destruktion der Kortikalis (Kortikalis) und der Osteolysen (Osteolysen) am ausgeprägtesten (Abbildung 13). Die beiden zuletzt erwähnten Erscheinungen wurden analog auch von beiden Semestern sowohl in der PSA als auch der DVT durchschnittlich am besten benotet (Abbildung 13, Abbildung 10, Tabelle 4). Eine größere Differenz lag bezüglich der Sichtbarkeit einer Spongiosa-Verdichtung (Spongiosa) und einer Osteosklerose, beziehungsweise eines bienenwabenartigen Knochens (Osteosklerose), zwischen den Ausbildungsstufen und auch in Relation zum Goldstandard vor (Abbildung 13). Im Gegensatz dazu wurden die durchschnittlichen Bewertungen der Studierenden hinsichtlich der Sequester-Erkennung in engem Bezug zueinander, wenngleich mit großem Abstand zur Beurteilung durch den Konsens der drei Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, dargestellt (Abbildung 13).

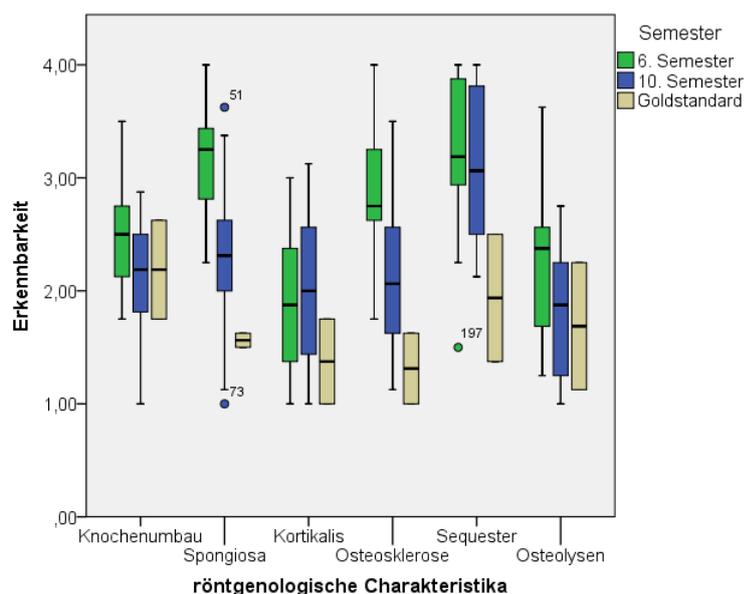


Abbildung 13: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumetomographie) durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters

Abbildung 14 beleuchtet, wie bereits beschrieben (Abbildung 11, Abbildung 12), die bessere Bewertung inklusive geringerer Streuung der röntgenologischen Charakteristika durch die erfahreneren Studierenden bei zweidimensionaler Bildgebung. Ausgenommen davon war erneut die Sequester-Erkennung (Abbildung 14).

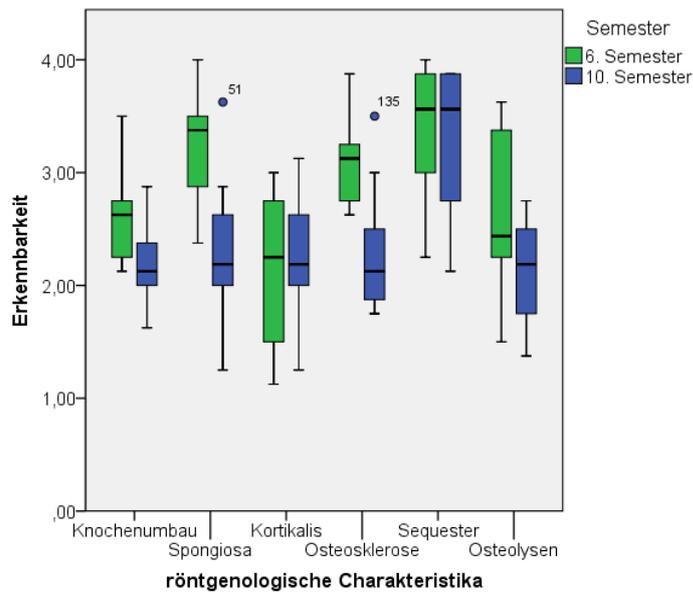


Abbildung 14: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in der PSA (Panoramanschichtaufnahme) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters

Abbildung 15 zeichnet bemerkenswerterweise ein umgekehrtes Bild in Bezug auf die Streuung der Daten im dreidimensionalen Raum. So wird in der Mehrheit der Fälle eine reduzierte Standardabweichung in den Antworten der Studierenden des sechsten Semesters im Vergleich zu den annähernd fertig Ausgebildeten dargestellt (Abbildung 15). Der Levene-Test zeugte jedoch nicht von Signifikanz (p -Wert=0,663) für diese Beobachtung.

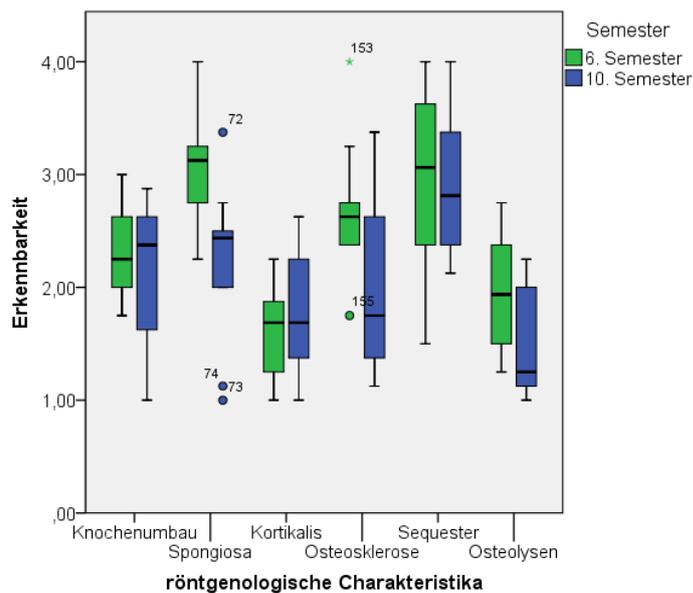


Abbildung 15: Box-Plot: Erkennbarkeit der röntgenologischen Charakteristika "Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole" (Knochenumbau), Verdichtung der Spongiosa (Spongiosa), Destruktion der Kortikalis (Kortikalis), Osteosklerose/bienenwabenartiger Knochen (Osteosklerose), Sequester (Sequester) und Osteolysen (Osteolysen) in der DVT (Digitale Volumentomographie) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters

4.2.1 Auswertung der Frage nach Suffizienz der Panoramaschichtaufnahme zur Behandlungsplanung

Folgerichtig zur schlechteren Beurteilung der Erkennbarkeit von röntgenologischen Spezifitäten in der PSA, wünschte sich mit 93,13 % eine große Mehrheit der Probanden eine weiterführende Bildgebung dreidimensionaler Art zur Behandlungsplanung (Abbildung 16). Insgesamt wählten 89,38 % eine DVT, 3,75 % eine CT und nur 6,88 % hielten keine weitere Bildgebung zur Therapiefindung für nötig (Abbildung 16). Im Vergleich zum sechsten Semester würden 6,2 % mehr Kommilitonen des erfahreneren Semesters keine weiterführende Diagnostik anfordern (Tabelle 5). Zudem entschieden sich 7,5 % dieser Gruppe für die CT, während dafür wiederum 13,8 % mehr Studierende des ersten klinischen Semesters eine DVT favorisierten (Tabelle 5).

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
6. Semester	Nein	3	3,8	3,8	3,8
	DVT	77	96,3	96,3	100,0
	Gesamt	80	100,0	100,0	
10. Semester	Nein	8	10,0	10,0	10,0
	DVT	66	82,5	82,5	92,5
	CT	6	7,5	7,5	100,0
	Gesamt	80	100,0	100,0	

Tabelle 5: Antworten der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Würden Sie zur Behandlungsplanung weitere diagnostische Mittel anfordern?“

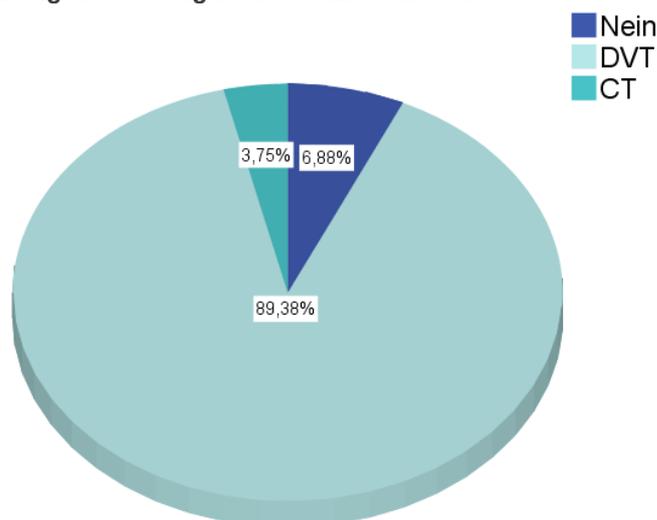


Abbildung 16: Kreisdiagramm: Antworten (Nein; Digitale Volumentomographie (DVT); Computertomographie (CT)) der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Würden Sie zur Behandlungsplanung weitere diagnostische Mittel anfordern?“ nach Kenntnis der Panoramaschichtaufnahme

4.3 Auswertung der Gradierung der MRONJ vor und nach Sichtung der radiologischen Bildgebung

In Anbetracht der Gradierung war festzuhalten, dass unter Zusammenfassung der Antworten vor und nach der bildgebenden Diagnostik die Fälle durch den Konsens der drei Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zu 81,25 % den fortgeschrittenen Stadien zwei bis drei zugeordnet wurden (Abbildung 17). In 18,75 % der von den Ärzten gesichteten Unterlagen wurde für das erste Stadium der MRONJ gestimmt. Die Möglichkeit der Wahl des Stadiums 0 wurde von keinem der Chirurgen gewählt. Dagegen hielten 8,13 % der Studierenden der jeweiligen Semester diese Stadien-Wahl für angemessen. Im Vergleich zur Musterlösung fiel weiter eine verstärkte Favorisierung des Initialstadiums (6. Semester: 34,38 %; 10. Semester: 28,75 %) zu Lasten der fortgeschrittenen Stadien (6. Semester: 57,50 %; 10. Semester: 63,13 %) auf. Dabei war diese Diskrepanz zum Goldstandard der Ärzte bei Beobachtung des sechsten Semesters noch ausgeprägter als bei den Studierenden, die kurz vor dem Abschluss ihrer Ausbildung standen.

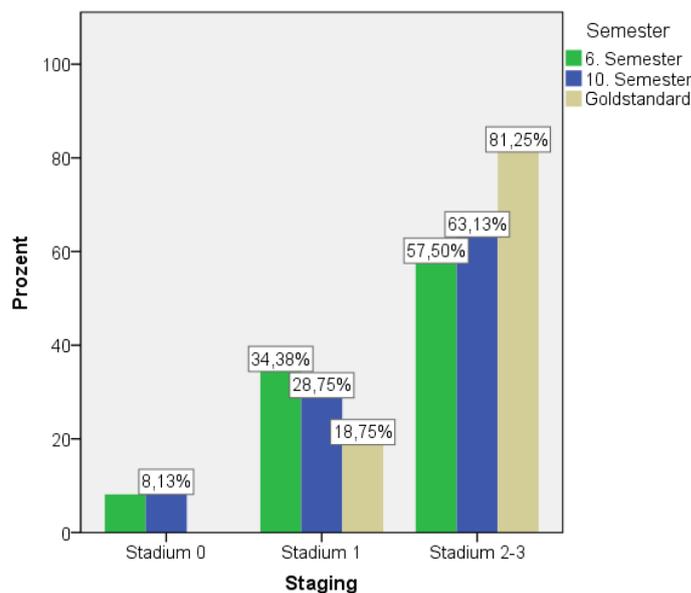


Abbildung 17: Säulendiagramm: Zusammenfassung der Stadien-Wahl durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters

Dennoch war bei beiden Semestern nach Sichtung der röntgenologischen Bildgebung ein verändertes Gradierungs-Verhalten zum Vorteil der höheren Stadien anzuerkennen (Abbildung 18, Tabelle 6). Dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gradierungs-Evaluationen vor und nach der Bewertung der Röntgenaufnahmen

zu vermuten war, zeigte zudem der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit einem p-Wert von 0,024. Abbildung 18 illustriert diese Tendenz unter Konzentrierung beider Semester insbesondere im Hinblick auf eine Verschiebung des Anteils des Stadiums 0 vor Befundung der Bildgebung (Stadium 0: 11,25 %; Stadium 2-3: 57,50 %) zu einem Zuwachs der Wahl der fortgeschrittenen Stadien zwei bis drei (Stadium 0: 5,00 %; Stadium 2-3: 63,13 %) nach entsprechender Diagnostik. Während also die Wahl des Stadiums 0 durch die Sichtung des röntgenologischen Materials um 6,25% abnahm und das Votum für die fortgeschrittenen Stadien zwei bis drei antiproportional um 5,63 % Zugewinn erfuhr, blieb der Anteil der Entscheidungen für das Initialstadium mit einer Differenz von 0,63 % nahezu konstant (Abbildung 18). Der Zugewinn an Entscheidungen für die progressiven Stadien nach röntgenologischer Befundung war jedoch laut McNemar-Test nicht statistisch auffällig ($p=0,233$).

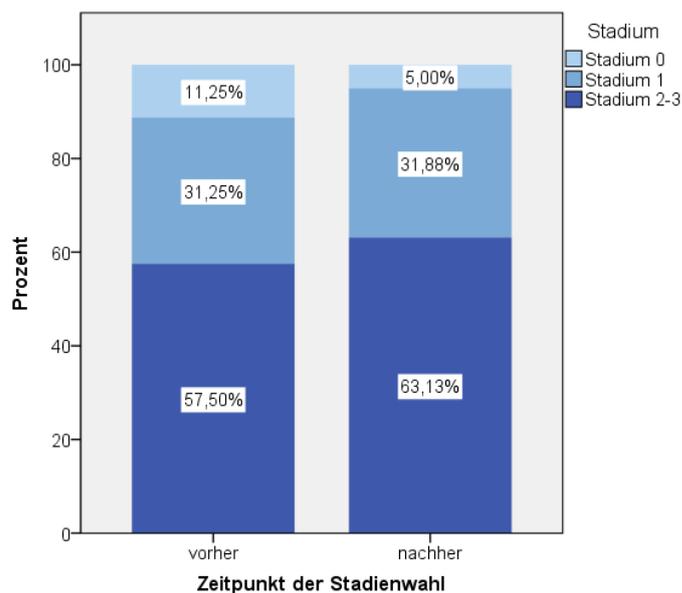


Abbildung 18: Gestapeltes Säulendiagramm: Stadien-Wahl (Stadium 0; Stadium 1; Stadium 2-3) durch Studierende des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung

Diese Beobachtungen bestätigt ebenfalls Tabelle 6 und berücksichtigt die Antworten der jeweiligen Semester sowie der Fachärzte differenziert voneinander. Es bleibt festzuhalten, dass die Studierenden des zehnten Semesters sich, bei gleichen Anteilen der Auswahl des Stadiums 0, in Relation zu ihren unerfahreneren Kollegen sowohl vor (6. Semester: 55,0 %; 10. Semester: 60,0 %) als auch nach (6. Semester: 60,0 %, 10. Semester: 66,3 %) der bildgebenden Diagnostik vermehrt für die Stadien zwei bis drei entschieden (Tabelle 6). Dieser Beobachtung wurde allerdings nach Vergleich beider Semester mittels des Mann-Whitney-U-Tests keine statistische

Signifikanz ($p=0,356$) zuteil. Die Entwicklung verlief dennoch parallel zu der der Musterlösung, welche durch Befundung der Röntgendiagnostik einen Fall (12,5 %) mehr als Stadium zwei bis drei anstatt eins einstuft (Tabelle 6).

			6. Semester		10. Semester		Goldstandard	
			Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)	Anzahl	Anteil (%)
Zeitpunkt	vorher	Stadium 0	9	11,3 %	9	11,3 %	0	0,0 %
		Stadium 1	27	33,8 %	23	28,8 %	2	25,0 %
		Stadium 2-3	44	55,0 %	48	60,0 %	6	75,0 %
	nachher	Stadium 0	4	5,0 %	4	5,0 %	0	0,0 %
		Stadium 1	28	35,0 %	23	28,8 %	1	12,5 %
		Stadium 2-3	48	60,0 %	53	66,3 %	7	87,5 %

Tabelle 6: Stadien-Wahl durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierende des sechsten und zehnten Semesters vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung

4.3.1 Auswertung der Frage nach der ausschlaggebenden Diagnostik zur Stadien-Wahl

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Suffizienz der PSA zur Behandlungsplanung (siehe 4.2.1) wählten mit 80 % die überwiegende Mehrheit des gesamten Studierenden-Kollektivs die DVT als ausschlaggebende Bildgebung zur Evaluierung des angemessenen Stadiums der Erkrankung (Abbildung 19).

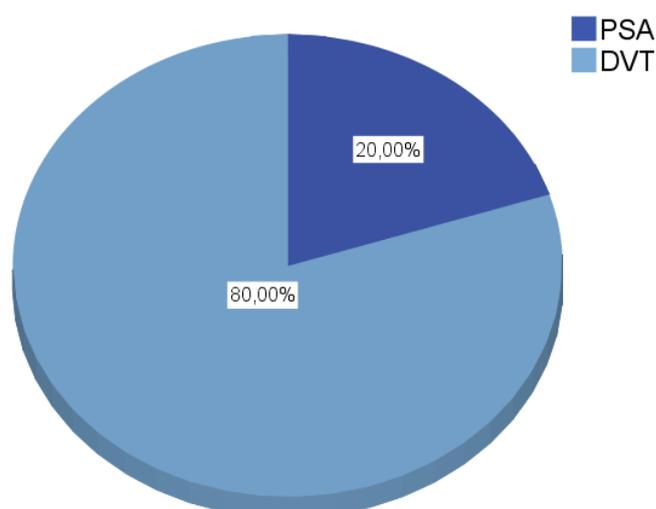


Abbildung 19: Kreisdiagramm: Antworten (Panoramaschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT)) der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Welche Diagnostik war ausschlaggebend?“ zur Wahl des Stadiums

Für die Fachärzte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie war die Wahl der DVT mit 100 % noch eindeutiger (Abbildung 20). Nach Sichtung beider röntgenologischen Befunde empfanden folglich nur noch 20 % der Zahnmedizinierenden die PSA als wegweisend für eine adäquate Gradierung (Abbildung 19). Abbildung 20 verdeutlicht hierbei eine leichte Präferenz der Kommilitonen des zehnten Semesters in Bezug auf die Relevanz der zweidimensionalen Bildgebung (10. Semester: 25 %; 6. Semester: 15 %). Entsprechend niedriger stellte sich der Anteil für die DVT dar (10. Semester: 75 %; 6. Semester: 85 %, Abbildung 20)

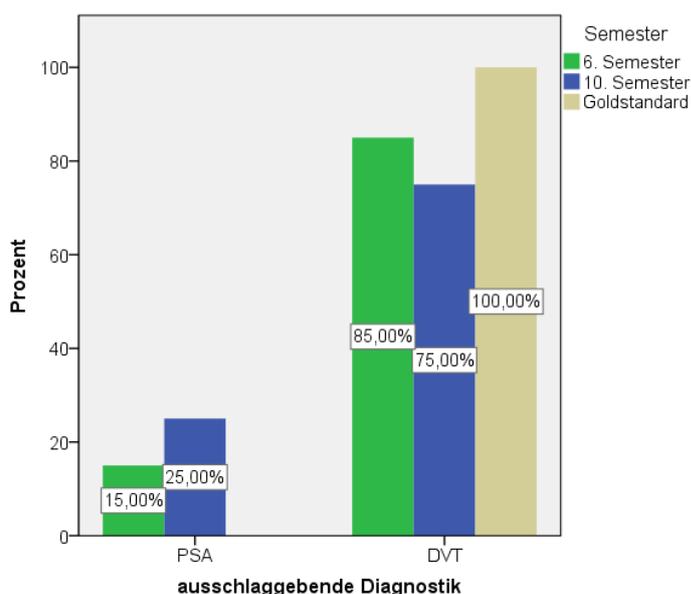


Abbildung 20: Säulendiagramm: Antworten (Panoramiaschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT)) durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage „Welche Diagnostik war ausschlaggebend?“ zur Wahl des Stadiums

4.4 Auswertung der Therapie-Wahl vor und nach radiologischer Diagnostik

Im Verlauf des Fragebogens wurden die Studierenden der beiden Semester (n=20) jeweils einmal vor und nach der Begutachtung der beiden bildgebenden Verfahren vor die Wahl einer angemessenen Therapie für den vorliegenden Patienten (n=8) gestellt. Von diesen somit insgesamt 320 Fragen entschieden sich die Studierenden in nahezu der Hälfte der Fälle (48,1 %, n=154) für die chirurgische Option in ITN (Tabelle 7). 7,2 % weniger (40,9 %, n=131) nannten im gleichen Kollektiv das operative Vorgehen in LA (Tabelle 7).

Die Antibiose hielten die Studierenden zu 46,3 % (n=148) im stationären Rahmen für nötig; in 36,9 % (n=118) der Fragen wurde die orale Gabe der AB für ausreichend empfunden (Tabelle 7).

		Antworten		Prozent der Fälle
		N	Prozent	
Therapie-Wahl Studierende	adjuvante orale AB	118	21,2 %	36,9 %
	chirurgische Therapie in LA	131	23,5 %	40,9 %
	stationäre Aufnahme zur i.v. AB	148	26,6 %	46,3 %
	chirurgische Therapie in ITN	154	27,6 %	48,1 %
	kein Therapiebedarf	6	1,1 %	1,9 %
Gesamt		557	100,0 %	174,1 %
Therapie-Wahl Goldstandard	adjuvante orale AB	2	6,7 %	12,5 %
	chirurgische Therapie in LA	2	6,7 %	12,5 %
	stationäre Aufnahme zur i.v. AB	13	43,3 %	81,3 %
	chirurgische Therapie in ITN	13	43,3 %	81,3 %
	kein Therapiebedarf	2	6,7 %	12,5 %
Gesamt		30	100,0 %	187,5 %

Tabelle 7: Häufigkeit der verschiedenen Therapie-Optionen (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB); chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) bei Auswahl durch Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Therapie-Wahl Goldstandard) und Studierende (Therapie-Wahl Studierende) des sechsten und zehnten Semesters vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung

Im Vergleich dazu wählte der Konsens der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen zu 81,3 % (n=13) der in diesem Rahmen gestellten Behandlungsaufgaben (n=16) die chirurgische Therapie in Allgemeinanästhesie sowie eine stationäre Aufnahme zur i.v. Antibiose (Tabelle 7). In dem chirurgischen Äquivalent in lokaler Anästhesie und der adjuvanten Antibiose in oraler Form wurde dabei nur zu jeweils 12,5 % (n=2) eine adäquate Behandlungsstrategie gesehen (Tabelle 7).

Ebenso oft (12,5 %, n=2) erwies sich nach Meinung der Fachärzte eine Behandlung des Patienten nicht für geboten (Tabelle 7). Die Studierenden zeigten sich hierbei mit einer Therapie-Ablehnung von nur 1,9 % (n=6) weniger zurückhaltend.

Zur Veranschaulichung des Einflusses der röntgenologischen Bildgebung auf die Therapie-Einschätzung der Studierenden beider Semester stellt Abbildung 21 die Verteilung der gewählten fünf Varianten zum prä- und postdiagnostischen Zeitpunkt dar. Die im folgenden genannten Prozentwerte stehen in diesem Kontext in Abhängigkeit von der Gesamtanzahl der zu den beiden Zeitpunkten jeweils gegebenen

Antworten (vorher: n=277; nachher: n=280). Es zeigt sich eine annähernd gleiche Distribution der invasiveren Optionen „chirurgische Therapie in ITN“ (25,3 %, n=70) und „stationäre Aufnahme zur i.v. Antibiose“ (25,6 %, n=71), sowie auch der Möglichkeit einer Operation unter LA (26,0 %, n=72) (Abbildung 21, Tabelle 8). In 21,7 % (n=60) der Antworten sprachen sich die Studierenden für eine orale AB-Applikation aus und vier (1,4 %) der prädiagnostischen Äußerungen plädierten gegen einen Therapiebedarf (Abbildung 21, Tabelle 8).

Die Röntgendiagnostik verschob dieses Bild in Richtung einer invasiveren Herangehensweise (Abbildung 21, Tabelle 8). Die chirurgische Behandlung in Allgemeinanästhesie erreichte dabei mit +4,7 % in den postdiagnostischen Fragen den meisten Zulauf (30,0 %, n=84); gefolgt von der systemischen Antibiose unter stationärer Aufnahme (27,5 %, n=77) (Abbildung 21, Tabelle 8). Der McNemar-Test bestätigte die statistische Auffälligkeit der ersten Entwicklung mit einem p-Wert von 0,038 und deutete darauf hin, dass sich die Studierenden in 30 % (n=27) der geäußerten Therapie-Aussagen durch die Diagnostik der Röntgenaufnahmen zu Gunsten der invasivsten Option umentschieden.

Diese Tendenz entwickelte sich mit einem Minus von 4,9 % primär auf Kosten des Anteils der chirurgischen Therapie in LA (21,1 %, n=59) (Abbildung 21, Tabelle 8). Dies konnte jedoch bei einem p-Wert von 0,06 des McNemar-Tests nicht mehr als statistisch aussagekräftig gesehen werden.

Außerdem hielten die Studierenden nach entsprechender Befundung in jeweils zwei Fällen sowohl die adjuvante orale Antibiose (20,7 %, n=58), wie auch die gänzliche Ablehnung einer Behandlung (0,7 %, n=2) nicht mehr für angemessen (Abbildung 21, Tabelle 8).

			Zeitpunkt der Therapie-Wahl		Gesamt	
			vorher	nachher		
Therapie-Wahl	adjuvante orale AB	Anzahl	60	58	118	
		Anteil Fälle %	21,7 %	20,7 %		
	chirurgische Therapie in LA	Anzahl	72	59	131	
		Anteil Fälle %	26,0 %	21,1 %		
	stationäre Aufnahme zur i.v. AB	Anzahl	71	77	148	
		Anteil Fälle %	25,6 %	27,5 %		
	chirurgische Therapie in ITN	Anzahl	70	84	154	
		Anteil Fälle %	25,3 %	30,0 %		
	kein Therapiebedarf	Anzahl	4	2	6	
		Anteil Fälle %	1,4 %	0,7 %		
	Gesamt		Anzahl Fälle	277	280	557

Tabelle 8: Therapie-Wahl (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB); chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Sichtung der röntgenologischen Bildgebung

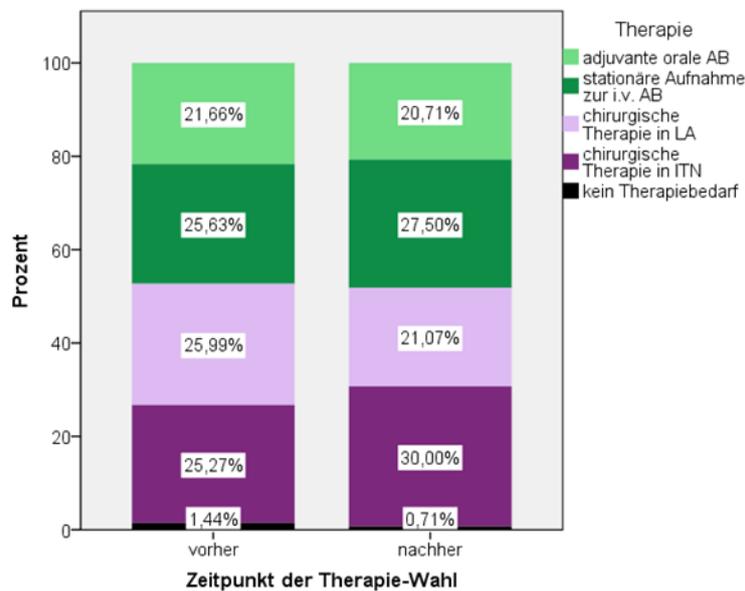


Abbildung 21: Gestapeltes Säulendiagramm: Therapie-Wahl (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB); chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) des Studierenden des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung

Bei der Datenanalyse der verschiedenen Ausbildungsgrade fielen sowohl Unterschiede in der absoluten Therapiewahl als auch in den Konsequenzen der Diagnostik der röntgenologischen Bildgebungen auf (Tabelle 9).

Bei den Studierenden zu Beginn der klinischen Ausbildung entstanden durch die Begutachtung der PSA und DVT keine Abweichungen hinsichtlich der Bewertung eines fehlenden Therapiebedarfs, sowie nur minimale Differenzen bei der Wahl einer i.v. AB-Gabe unter stationären Kautelen (Differenz: +1,3 %) (Tabelle 9). In Gegenüberstellung der Antworten der erfahreneren Studierenden war neben einem Abfall der Therapieablehnung (Differenz: -2,5 %) insbesondere auch eine verstärkte Wahl der systemischen Antibiose (Differenz: +6,2 %) nach kompletierter Röntgendiagnostik zu nennen (Tabelle 9). Beide Aspekten erschienen jedoch nach Vergleich mittels McNemar-Test nicht signifikant (p-Wert „systemische Antibiose“=0,3; p-Wert „keine Therapie“=0,5). Diese Präferenz der Studierenden des zehnten Semesters zu Gunsten der erwähnten AB-Applikation stand auch in Korrespondenz mit den Ergebnissen der Musterlösung im Vorher-Nachher-Vergleich (Differenz: +37,5 %) (Tabelle 9).

Semester			Zeitpunkt der Therapie-Wahl		Differenz [%]
			vorher	nachher	
6. Semester	adjuvante orale AB	Anzahl	28	25	-3,7
		Anteil Fälle %	35,0 %	31,3 %	
	chirurgische Therapie in LA	Anzahl	35	28	-8,8
		Anteil Fälle %	43,8 %	35,0 %	
	stationäre Aufnahme zur i.v. AB	Anzahl	34	35	+1,3
		Anteil Fälle %	42,5 %	43,8 %	
	chirurgische Therapie in ITN	Anzahl	37	44	+8,7
		Anteil Fälle %	46,3 %	55,0 %	
	kein Therapiebedarf	Anzahl	1	1	0
		Anteil Fälle %	1,3 %	1,3 %	
Gesamt	Anzahl Fälle	80	80	160	
10. Semester	adjuvante orale AB	Anzahl	32	33	+1,3
		Anteil Fälle %	40,0 %	41,3 %	
	chirurgische Therapie in LA	Anzahl	37	31	-7,5
		Anteil Fälle %	46,3 %	38,8 %	
	stationäre Aufnahme zur i.v. AB	Anzahl	37	42	+6,2
		Anteil Fälle %	46,3 %	52,5 %	
	chirurgische Therapie in ITN	Anzahl	33	40	+8,7
		Anteil Fälle %	41,3 %	50,0 %	
	kein Therapiebedarf	Anzahl	3	1	-2,5
		Anteil Fälle %	3,8 %	1,3 %	
Gesamt	Anzahl Fälle	80	80	160	
Goldstandard	adjuvante orale AB	Anzahl	2	0	-25
		Anteil Fälle %	25,0 %	0,0 %	
	chirurgische Therapie in LA	Anzahl	2	0	-25
		Anteil Fälle %	25,0 %	0,0 %	
	stationäre Aufnahme zur i.v. AB	Anzahl	5	8	+37,5
		Anteil Fälle %	62,5 %	100,0 %	
	chirurgische Therapie in ITN	Anzahl	5	8	+37,5
		Anteil Fälle %	62,5 %	100,0 %	
	Gesamt	Anzahl Fälle	8	8	16

Tabelle 9: Therapie-Wahl (adjuvante orale Antibiose (AB); chirurgische Therapie in Lokalanästhesie (LA); stationäre Aufnahme zur intravenösen Antibiose (i.v. AB); chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN); kein Therapiebedarf) des Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (Goldstandard) und Studierenden des sechsten und zehnten Semesters vor (vorher) und nach (nachher) Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung

Des Weiteren erfüllten beide Ausbildungsstufen ebenso hinsichtlich ihrer Tendenzen der chirurgischen Invasivität die Konformität zum, durch die Fachärzte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie vorgelegten, Goldstandard. So war bei den Gruppen nahezu gleichermaßen nach röntgenologischer Sichtung eine deutliche Neigung zur chirurgischen Behandlung in ITN zu verzeichnen (6. Semester: -8,8 % chirurgische Therapie in LA und +8,7 % chirurgische Therapie in ITN; 10. Semester: -7,5 % chirurgische Therapie in LA und +8,7 % chirurgische Therapie in ITN) (Tabelle 9). Die Signifikanz dieser Entwicklung wurde bereits zu Beginn dieses Abschnitts beschrieben.

Nebenbefundlich konnte eine verringerte Wahl der oralen Antibiose-Option nach Bildgebungsdiagnostik durch den Konsens der drei Fachärzte (Differenz: -25 %) bemerkt werden (Tabelle 9). Dieser Trend wurde durch die Ergebnisse der Studierenden des sechsten Semesters nur geringfügig (Differenz: -3,7 %) und durch die erfahreneren Kommilitonen gar nicht (Differenz: +1,3 %) widergespiegelt (Tabelle 9).

4.4.1 Auswertung der Fragen nach der erwartungsgemäß nötigen und schließlich ausschlaggebenden Diagnostik zur Therapie-Wahl

Zur Einschätzung der Erwartungshaltung sowie den tatsächlichen Auswirkungen der verschiedenen Bildgebungen auf die Therapie-Entscheidung wurden die Studierenden jeweils vor und nach dem Zugriff auf die Röntgendiagnostik befragt. Durch die Möglichkeit mehrere Optionen zu wählen, variierten die Zeitpunkte auch in der Gesamtanzahl der Antworten und wurden daher im Folgenden vorzugsweise prozentual mit Bezug auf die Anzahl der beantworteten Fragen (je Semester und Zeitpunkt n=80) verglichen.

Zuvor war jedoch miteinzubeziehen, dass unter Zusammenfassung der Studierenden zu den genannten Zeitpunkten jeweils eine unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Bildgebungen vorlag (Abbildung 22). Zu Beginn des Fragebogens waren die Meinungen zur Suffizienz der DVT (n=130) und PSA (n=100) noch nicht weit voneinander entfernt (Abbildung 22). Schließlich ausschlaggebend zur Therapiefindung war jedoch auch in diesem Fall mit auffälliger Mehrheit die DVT bei signifikantem Abfall der Wahl der PSA (McNemar-Test: $p < 0,001$) (DVT: n=134; PSA: n=39) (Abbildung 22). Dieses Resultat stand somit in Kongruenz zu den zuvor

beschriebenen Auswertungen zur Suffizienz der PSA zur Behandlungsplanung (siehe 4.2.1) sowie zur ausschlaggebenden Bildgebung zwecks Gradierung (siehe 4.3.1).

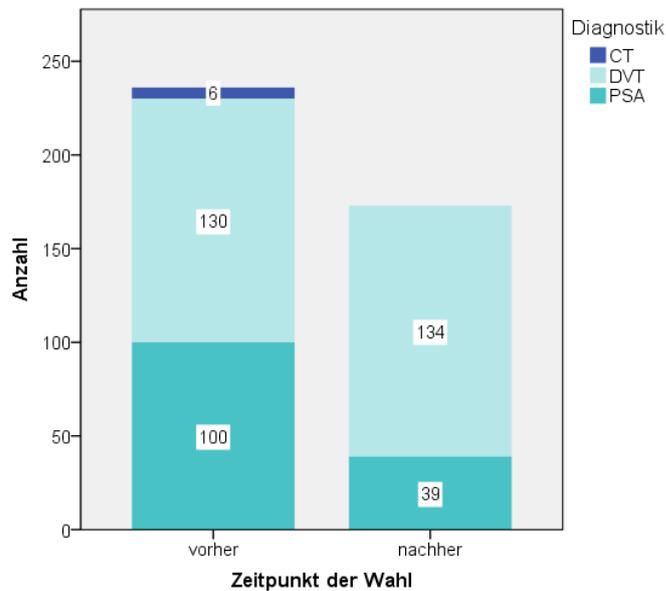


Abbildung 22: Gestapeltes Säulendiagramm: Antworten der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage nach der erwartungsgemäß nötigen (vorher, n=236) und schließlich ausschlaggebenden (nachher, n=173) röntgenologischen Bildgebung (Panoramasschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT); Computertomographie (CT)) zur abschließenden Therapie-Wahl

Zur Vollständigkeit kann noch erwähnt werden, dass auch die CT in sechs Fällen als notwendig zur Therapie-Wahl erachtet wurde (Abbildung 22). Dieser Wert konnte hingegen nicht mit den Antworten zur ausschlaggebenden Diagnostik (n=0) verglichen werden, da die dreidimensionalen Bildgebungen der vorliegenden Fälle ausschließlich als DVT vorlagen und somit keine CT-Option bei der postdiagnostischen Frage zur Verfügung stand.

Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangten die Fachärzte bezüglich der notwendigen und maßgebenden Bildgebung. In jedem Fall (n=8) wurde eine PSA für den therapeutischen Weg als notwendig erachtet, jedoch in 75 % (n=6) auch in Kombination mit einer DVT. Noch deutlicher fiel die Auswertung der postdiagnostischen Fragestellung auf. Die drei Fachärzte bescheinigten der PSA keine Signifikanz (n=0) bei der Entscheidungsfindung und wiesen damit im Umkehrschluss der DVT (n=8) eine klare Vormachtstellung in der Diagnostik zu.

Bei der Differenzierung der beiden Semester-Gruppen ergaben sich in Relation zur Gesamtbetrachtung nur geringfügige Auffälligkeiten (Tabelle 10). Die Probanden des sechsten Semesters machten im Vergleich häufiger von der Möglichkeit Gebrauch, mehrere Bildgebungen zugleich zu selektieren, sodass insbesondere in der

Auswertung der prädiagnostischen Fragen höhere Prozentwerte resultierten (Tabelle 10).

Im Fall der PSA war durch die Befundung beider Röntgendiagnostiken außerdem ein höherer Abfall der Auswahlquote im sechsten Semester (Differenz: -46,2 %) als bei den erfahreneren Kommilitonen (Differenz: -30 %) zu beobachten (Tabelle 10). Dies konnte in Gegenüberstellung zum zehnten Semester sowohl auf eine erhöhte Einschätzung der Notwendigkeit prädiagnostisch als auch eine verringerte Maßgeblichkeit in der postdiagnostischen Bewertung zurückzuführen sein (Tabelle 10).

Generell war bei der Interpretation dieser Ergebnisse zu berücksichtigen, dass aufgrund der Möglichkeit zu Mehrantworten eine Kombination der Optionen durch die Studierenden beabsichtigt sein konnte. Daraus resultierte gegebenenfalls eine andere Aussagekraft als durch isoliert ausgewählte Bildgebungen.

Semester			Zeitpunkt der Therapie-Wahl		Gesamt
			vorher	nachher	
6. Semester	PSA	Anzahl	54	17	-46,2
		Anteil Fälle %	67,5 %	21,3 %	
	DVT	Anzahl	69	70	+1,2
		Anteil Fälle %	86,3 %	87,5 %	
	CT	Anzahl	3	0	-3,8
		Anteil Fälle %	3,8 %	0,0 %	
Gesamt	Anzahl Fälle	80	80	160	
10. Semester	PSA	Anzahl	46	22	-30
		Anteil Fälle %	57,5 %	27,5 %	
	DVT	Anzahl	61	64	+3,7
		Anteil Fälle %	76,3 %	80,0 %	
	CT	Anzahl	3	0	-3,8
		Anteil Fälle %	3,8 %	0,0 %	
Gesamt	Anzahl Fälle	80	80	160	

Tabelle 10: Antworten der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters auf die Frage nach der erwartungsgemäß nötigen (vorher) und schließlich ausschlaggebenden (nachher) röntgenologischen Bildgebung (Panoramaschichtaufnahme (PSA); Digitale Volumentomographie (DVT); Computertomographie (CT)) zur abschließenden Therapie-Wahl

4.5 Auswertung des Wissens-Punktwertes mit Vergleich zur Musterlösung

4.5.1 Auswertung des Gesamt-Wissen-Punktwertes zur Prüfung der Nullhypothese

Zur Bewertung der von den Studierenden gegebenen Antworten wurden diese im binären Stil mit dem Konsens der Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie verglichen. Für jede Aufgabe konnten damit bei Übereinstimmung mit der Musterlösung Punkte erzielt werden. Bei fehlender Konformität der jeweiligen Antwort wurde kein Punkt vergeben; eine weitere Differenzierung hinsichtlich des Grades der Abweichung zum Goldstandard fand nicht statt.

Bei gleicher Gewichtung jeder möglichen Teilantwort ergab sich einen Maximal-Punktstand von 248 durch Vorlage des Ärzte-Konsens (Tabelle 11). Die beiden Ausbildungsstufen lagen mit 145,2 (6. Semester) und 145,3 (10. Semester) Punkten im Durchschnitt sehr dicht beieinander und erreichten mit rund 59 % der Maximalpunktzahl beide nur noch ein Ergebnis der Schulnote „ausreichend“ (Tabelle 11). Hervorzuheben war in dieser Untersuchung allerdings die signifikant höhere Varianz (Levene-Test: $p=0,026$) der Punktwerte der Studierenden des zehnten Semesters (Tabelle 11).

	Wissens-Punktwert gesamt					
	Anzahl	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Goldstandard	1	248,00	248,00	.	248	248
6. Semester	10	145,20	151,00	17,55	113	172
10. Semester	10	145,30	131,00	26,75	119	190

Tabelle 11: Gesamt-Wissens-Punktwert der beiden Semester (6. Semester; 10. Semester) im Vergleich zum Goldstandard durch den Konsens dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Abbildung 23 verdeutlicht diesen Sachverhalt durch die dargestellte Ausdehnung der Box, sowie durch die Lage des Medians in derselben darüber hinaus eine asymmetrische Datenverteilung in Bezug auf den Gesamt-Punktwert der erfahreneren Studierenden. Insbesondere zu Gunsten der Seite oberhalb des Medians von 131 scheinen die Werte hierbei verschoben zu sein (Tabelle 11, Abbildung 23).

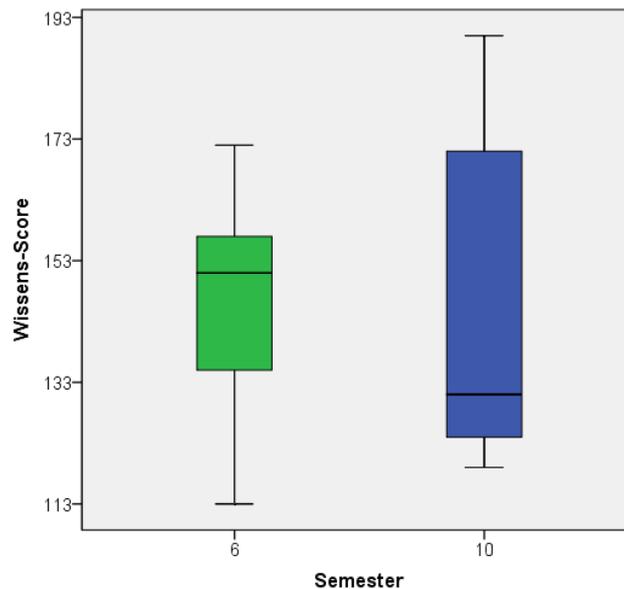


Abbildung 23: Box-Plot: Gesamt-Wissens-Punktwert des sechsten (6) und zehnten (10) Semesters

In Kongruenz mit der geringen Mittelwert-Differenz des Gesamt-Punktwert zeigte auch der Äquivalenztest eine statistische Ablehnung einer durchschnittlichen Differenz der Punktwerte der jeweiligen Semester um ≥ 25 . Mittels zwei einseitigen t-Test (engl. two-one-sided t-test; TOST) konnte mit einem p-Wert von 0,0315 signifikant der Verbleib der Mittelwert-Differenz innerhalb der Äquivalenzgrenze von < 25 dargelegt werden. Unsere Nullhypothese, also das Übersteigen der Äquivalenzgrenze von 25 beim Vergleich beider Semester in Bezug auf den Gesamt-Wissens-Punktwert, mussten wir somit, zu Gunsten einer Äquivalenz beider Ausbildungsstufen hinsichtlich der genannten Aspekte, verwerfen.

4.5.2 Auswertung der Teilaufgaben

Zum detaillierteren Vergleich der Korrektheit der von den beiden Semestern beantworteten Fragen 1 bis 6b (n=10) wurde nach der binären Gegenüberstellung zum Goldstandard eine Gewichtung zwecks Egalisierung ursprünglicher Maximalpunktzahl-Differenzen der verschiedenen Aufgaben durchgeführt (Tabelle 12).

Tabelle 12 verdeutlicht in diesem Zusammenhang die überwiegend geringen Unterschiede der beiden Ausbildungsgrade mit Hinblick die durchschnittliche Richtigkeit ihrer Antworten. Bei der Evaluation der erstmaligen Gradierung nach alleiniger Befundung des klinischen Bildes (q1_gew) konnte im Mittel ferner gar keine

Abweichung der beiden Gruppen ermittelt werden (Tabelle 12). Die größte Divergenz stellte sich bei den Fragen 3b und 5b mit einem Unterschied von jeweils 0,1 zu Gunsten des sechsten Semesters heraus. Diese Differenzen waren jedoch nach Rangsummenbildung durch den Mann-Whitney-U-Test, sowohl bezüglich der Frage nach weiteren diagnostischen Mitteln zur Behandlungsplanung nach Evaluation der PSA (q3b_gew; $p=0,111$) als auch der Erkundigung nach der ausschlaggebenden Diagnostik zur zweiten Gradierungs-Entscheidung (q5b_gew; $p=0,174$), nicht signifikant.

Die Antworten zur Befragung nach weiteren diagnostischen Mitteln zur Behandlungsplanung nach Evaluation der PSA (q3b_gew: Mittelwert=0,86) stellten sich im sechsten Semester zugleich als die am besten bewerteten dieses Kollektivs dar (Tabelle 12). Bei den Kommilitonen vor Abschluss ihres Studiums konnte als Pendant die Frage nach der ausschlaggebenden Diagnostik zur (zweiten) Therapiewahl (q6b_gew: Mittelwert=0,77) identifiziert werden (Tabelle 12). Am schlechtesten schnitten beide Gruppen (6. Semester: Mittelwert=0,30; 10. Semester: Mittelwert=0,35) bei der Evaluation der röntgenologischen Charakteristika in der PSA (q3a_gew) ab (Tabelle 12). Die Differenz zwischen der durchschnittlich am besten und der am schlechtesten bewerteten Frage war laut Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test in beiden Semestern statistisch auffällig (jeweils $p=0,005$). Sowohl in der beschriebenen Fragestellung nach Befundung der PSA (q3a_gew) als auch bei ihrem Äquivalent im dreidimensionalen Raum (q4_gew) lag das zehnte Semester im Mittel häufiger richtig als ihre unerfahreneren Kollegen (Tabelle 12). Eine Signifikanz blieb bei diesem Unterschied nach Mann-Whitney-U-Test jedoch in beiden Fällen (q3a_gew: $p=0,101$; q4_gew: $p=0,426$) aus.

	Semester						Mittelwert -differenz
	6			10			
	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	
q1_gew	10	,70	,12	10	,70	,13	0
q2a_gew	10	,76	,09	10	,72	,15	-0,04
q2b_gew	10	,78	,09	10	,75	,12	-0,03
q3a_gew	10	,30	,07	10	,35	,07	0,05
q3b_gew	10	,86	,04	10	,76	,20	-0,1
q4_gew	10	,36	,16	10	,42	,23	0,06
q5a_gew	10	,70	,18	10	,71	,23	0,01
q5b_gew	10	,85	,19	10	,75	,20	-0,1
q6a_gew	10	,66	,17	10	,65	,21	-0,01
q6b_gew	10	,83	,16	10	,77	,18	-0,06

Tabelle 12: Mittelwertvergleich aller gewichteten Fragen (q1_gew bis q6b_gew) zwischen dem sechsten (6) und zehnten (10) Semestern

Aufgrund der vergleichsweise größten Defizite der Studierenden bei der Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung bot sich eine Analyse der zugrundeliegenden Befund-Charakteristika an (Tabelle 13). Aufgrund multipler Testung wurde das Signifikanzniveau hierfür mittels Bonferroni-Korrektur auf $p < 0,008$ angepasst. Analog zu den beschriebenen Ergebnissen in Abbildung 13 (siehe Abschnitt 4.2) zeigten die Merkmale des fehlenden Knochenumbaus und persistierender Alveolen (Knochenumbau) sowie die Kortikalis-Destruktion (Kortikalis) durchschnittlich die größte Nähe zur Musterlösung in beiden Bildgebungen (Tabelle 13). Mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests konnte für den fehlenden Knochenumbau und persistierende Alveolen in der PSA ($p=0,001$) und die Destruktion der Kortikalis in der DVT ($p=0,001$) ein signifikanter Unterschied zu den jeweils verbleibenden Merkmalen aufgezeigt werden. Eine unauffällige Abweichung wiesen wiederum der Befund der Destruktion der Kortikalis in der PSA ($p=0,031$) und der des fehlenden Knochenumbaus in der DVT ($p=0,085$) auf.

Wenngleich Sequester von den Studierenden in beiden Bildgebungen am schlechtesten bewertet wurden (Abbildung 10, Tabelle 4), so wichen sie damit insbesondere in der DVT auffällig vom Konsens der Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ab (Tabelle 13). Diese Divergenz hinsichtlich Richtigkeit im Vergleich zu den anderen Charakteristika in der DVT konnte bei einem p-Wert von $< 0,001$ durch Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als statistisch auffällig bezeichnet werden.

Den Kontrast dazu bildete die Osteolysen-Bewertung. Diese gestaltete sich (zusammen mit der Kortikalis-Destruktion-Evaluation) in beiden Röntgendiagnostika am besten und gelang den Studierenden beider Semester dennoch besonders in der DVT maßgeblich erfolgreich (Tabelle 13). In dieser Bildgebung war ihre Nähe zum Goldstandard in Relation zu den übrigen röntgenologischen Merkmalen laut Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test folgerichtig signifikant verschieden ($p=0,002$).

Die deutlichsten Unterschiede zwischen beiden Ausbildungsstufen zeigten sich in diesem Kontext bei der Korrektheit der Osteosklerose-Befundung (Tabelle 13). Im Fall der PSA war dieser Differenz mittels Mann-Whitney-U-Test eine statistische Auffälligkeit zuzuschreiben ($p=0,017$). Bei der Evaluation im tomographischen Bildgebungsverfahren konnte dies nicht bestätigt werden ($p=0,138$).

Weiter zu erwähnen bleibt bei der Auswertung der Fragen-Punktwerte eine Entwicklung der Richtigkeit der Therapie-Wahl in Beeinflussung durch Sichtung der Röntgendiagnostik. So suggerieren die in Tabelle 12 zusammengefassten Mittelwerte in beiden Semestern eine Verschlechterung in der Wahl einer angemessenen Behandlungsstrategie nach Sichtung der röntgenologischen Bildgebungen. Dieser Diskrepanz stand allerdings laut t-Test für abhängige Stichproben in beiden Studierendenkollektiven keine statistische Auffälligkeit (6. Semester: $p=0,077$; 10. Semester: $p=0,096$) zu.

Dafür bestand hingegen für einen Zusammenhang aus einem hohen Punktestand bei der Gradierung nach erfolgter Röntgendiagnostik und einem hohen Punktwert bei der Therapie-Wahl nach erwähnter Befundung nach Pearson eine signifikante Korrelation von $p=0,039$. Nach jeweiliger Diagnostik erzielten die Studierenden, denen eine adäquate Einschätzung des Stadiums gelang, also auch ein besseres Ergebnis mit Hinblick auf die Wahl einer richtigen Behandlungsstrategie. Darüber hinaus trafen diejenigen Zahnmedizin-Studierenden, die nach alleiniger Sichtung der klinischen Situation einen höheren Punktwert bei Gradierung ($p=0,037$) und Therapie-Wahl ($p<0,001$) erreichten, im Zuge der Pearson-Korrelation auch nach Evaluation der röntgenologischen Bildgebungen bessere Entscheidungen hinsichtlich beider Parameter.

Auf gleiche Weise konnte eine signifikante Korrelation nach Pearson ($p=0,01$) zwischen der erfolgreichen Evaluation der röntgenologischen Charakteristika in der PSA zur gleichen Aufgabe in der DVT beobachtet werden. Eine bessere Befundung

der dreidimensionalen Bildgebung korrelierte nach Pearson zudem mit einem auffällig höheren Ergebnis in der postradiologischen Gradierung ($p=0,039$). Im Rahmen der PSA-Befundung ergab sich in diesem Kontext kein signifikanter Zusammenhang (Gradierung: $p=0,505$).

	Semester						Mittelwert -differenz
	6			10			
	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	
PSA_Knochenumbau	10	,48	,13	10	,48	,16	0
PSA_Spongiosa	10	,25	,16	10	,35	,17	0,1
PSA_Kortikalis	10	,46	,16	10	,36	,21	-0,1
PSA_Osteosklerose	10	,11	,15	10	,29	,20	0,18
PSA_Sequester	10	,28	,17	10	,38	,16	0,1
PSA_Osteolysen	10	,25	,19	10	,25	,14	0
DVT_Knochenumbau	10	,43	,34	10	,50	,24	0,07
DVT_Spongiosa	10	,20	,15	10	,25	,24	0,05
DVT_Kortikalis	10	,69	,21	10	,53	,32	-0,16
DVT_Osteosklerose	10	,19	,21	10	,44	,36	0,25
DVT_Sequester	10	,19	,18	10	,15	,11	-0,04
DVT_Osteolysen	10	,45	,29	10	,65	,29	0,2

Tabelle 13: Mittelwert-Vergleich der gewichteten Teilfragen (PSA_Knochenumbau bis DVT_Osteolysen) bei der Befundung von PSA (Panoramaschichtaufnahme) und DVT (Digitale Volumentomographie) zwischen dem sechsten (6) und zehnten (10) Semestern

4.5.3 Auswertung der Fälle

Tabelle 14 veranschaulicht die insgesamt homogen erscheinende Verteilung der erzielten Punktwerte pro Fall und je Semester nach Vergleich zum Konsens der Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Bei der größten Diskrepanz (Fall 2: Mittelwertdifferenz = -2) zwischen beiden Ausbildungsstufen herrschte dem Mann-Whitney-U-Test zufolge kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studierenden-Kollektiven (Tabelle 14).

	Semester						Mittelwert -differenz
	6			10			
	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	
1. Fall	10	18	4	10	18	4	0
2. Fall	10	20	5	10	18	5	-2
3. Fall	10	16	3	10	17	4	1
4. Fall	10	19	4	10	20	6	1
5. Fall	10	16	4	10	17	4	1
6. Fall	10	18	4	10	18	5	0
7. Fall	10	19	5	10	18	5	-1
8. Fall	10	20	4	10	21	4	1

Tabelle 14: Mittelwert-Vergleich der erreichten Punktwerte in allen acht Fällen (1. Fall bis 8. Fall) zwischen dem sechsten (6) und zehnten (10) Semester

Gemein hatten beide Semestergruppen stattdessen, dass sie unter anderem bei Fall fünf und acht durchschnittlich sowohl den geringsten (5. Fall: Mittelwert des 6. Semesters = 16, Mittelwert des 10. Semester = 17) als auch den höchsten (8. Fall: Mittelwert des 6. Semesters = 20, Mittelwert des 10. Semesters = 21) Punktwert im Vergleich zum Goldstandard erzielen konnten (Tabelle 14). Die Differenz zwischen dem erreichten Ergebnis des besten und schlechtesten Falls war laut t-Test für unabhängige Stichproben für das sechste Semester statistisch auffällig ($p=0,023$). Für die äquivalente Analyse des zehnten Semesters ließ sich dagegen keine Signifikanz zeigen ($p=0,089$).

Im Folgenden werden beide Fälle exemplarisch beschrieben.

Der fünfte Patient der Studie war zum Aufnahmezeitpunkt des klinischen Bildes und der weiteren Bildgebung 74 Jahre alt und erhielt dabei bislang acht Infusionen Zometa, also i.v. Zoledronat, im monatlichen Intervall seit 2013. Die Applikation erfolgte ursprünglich aufgrund seines Prostata-Karzinoms. In diesem Zusammenhang wurde er alle drei Monate zudem einer Hormontherapie mittels dem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten Triptorelin unterzogen. Als weiterer Risikofaktor ist Nikotinabusus zu nennen. Die MRONJ manifestierte sich bei diesem Patienten in Regio 34 des Unterkiefers (Abbildung 24).



Abbildung 24: Klinisches Bild des fünften Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 34

Nach alleiniger Begutachtung des klinischen Bildes (Abbildung 24) fanden die evaluierenden Fachärzte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ihren Konsens in der Wahl des ersten Stadiums nach AAOMS. Demzufolge würden Sie den Befund mittels chirurgischer Therapie in LA behandeln. Die Ärzte hielten bei der Selektion eines geeigneten diagnostischen Verfahrens die PSA für ausreichend zur Planung des Weiteren therapeutischen Procedere.

Hierbei unterschieden sich die Ergebnisse bereits von den Einschätzungen der Studierenden. Diese wählten zwar im Mittel auch überwiegend das erste Stadium auf Basis des klinischen Bildes (6. Semester: 70 %, n=7; 10. Semester: 50 %, n=5), tendierten aber mitunter auch stark (6. Semester: 30 %, n=3; 10. Semester: 50 %, n=5) zu den fortgeschrittenen Stadien zwei bis drei. Diese Tendenz manifestierte sich noch deutlicher bei der Angabe zur notwendigen Bildgebung zwecks definitiver Therapie-Entscheidung. Während sich der Konsens hier, wie erwähnt, auf die Aufnahme einer zweidimensionalen Diagnostik beschränkte, würden 90 % (n=9) der Studierenden des sechsten Semesters und 70 % (n=7) der Studierenden des zehnten Semesters in diesem Kontext auch eine DVT anfordern.



Abbildung 25: PSA (Panoramaschichtaufnahme) des fünften Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 34

Bei der Evaluation der röntgenologischen Charakteristika in der zweidimensionalen Diagnostik (Abbildung 25) beurteilten die Fachärzte die Verdichtung der Spongiosa, die Destruktion der Kortikalis sowie die Osteosklerose respektive den bienenwabenartigen Knochen mit der Bestnote an Sicht- und Bewertbarkeit. Die Erkennbarkeit von fehlendem Knochenumbau und persistierenden Alveolen wurde noch mit zwei, also adäquat sichtbar bei eingeschränkter Bewertbarkeit, benotet. Lediglich Sequester und Osteolysen konnten laut den Chirurgen nicht mehr suffizient bewertet werden und erhielten für diese Aufnahme daher die Note vier. Nach Sichtung der gewünschten Bildgebung (Abbildung 25) befanden die Ärzte es in Ihrem Konsens nicht für nötig ein weiteres diagnostisches Mittel zur Therapieplanung anzufordern.

Die Bewertungen der Charakteristika durch die Studierenden zeigte sich insgesamt recht homogen verteilt und variierte im Vergleich zum Goldstandard mit Neigung zu den Noten schlechterer Erkennbarkeit. Daraus erschloss sich die eindeutige Differenz als Wunsch nach einer weiteren Bildgebung. Wohingegen den Fachärzten die PSA genügte, würden 90 % (n=9) der Studierenden zu Beginn der klinischen Lehrjahre und 70 % (n=7) der Studierenden kurz vor Antritt ihres Staatsexamens eine tiefergehende Diagnostik in Form einer DVT präferieren.

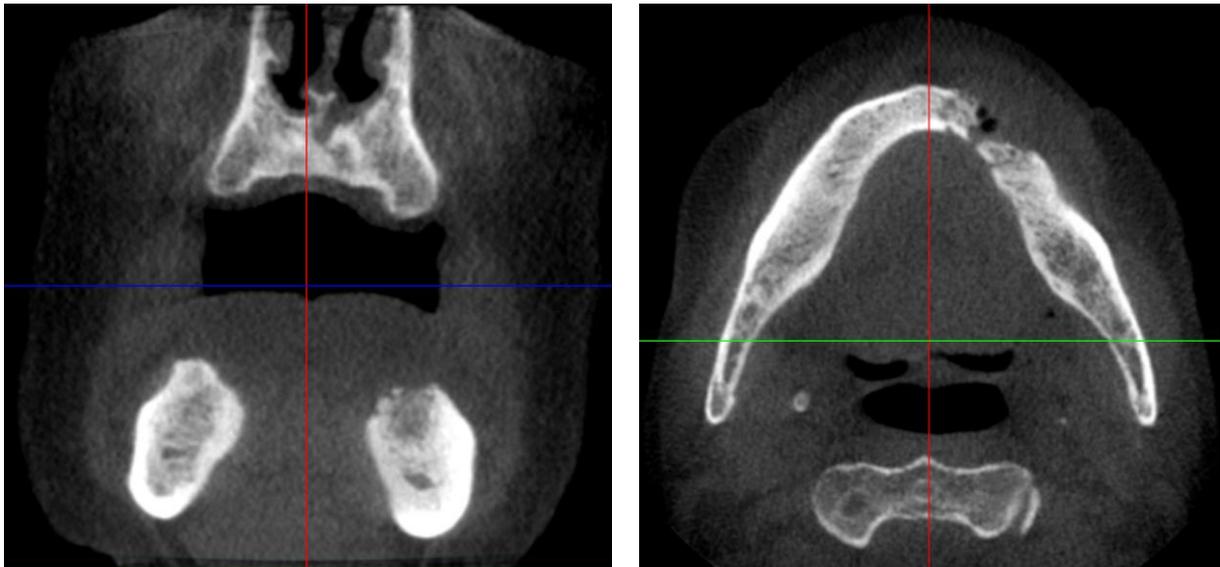


Abbildung 26: DVT (Digitale Volumentomographie) des fünften Falls in der koronaren (links) und axialen Schnittebene mit Manifestation der MRONJ in Regio 34

Die Evaluation der genannten Charakteristika in der nun tomographischen Röntgendiagnostik (Abbildung 26) war dagegen für die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen in allen Parametern zufriedenstellend und resultierte somit in jedem Fall mit der besten Bewertung mit Hinblick auf die Erkennbarkeit. In diesem Zusammenhang offenbarten die Studierenden insbesondere im Fall des fehlenden Knochenumbaus (Note eins: 6. Semester: 30 %, n=3; 10. Semester: 20 %, n=2), der Osteosklerose (Note eins: 6. Semester: 10 %, n=1; 10. Semester: 60 %, n=6) und der Osteolysen (Note eins: 6. Semester: 40 %, n=4; 10. Semester: 80 %, n=8) eine abweichende Auffassung.

Es war laut den Angaben der spezialisierten Mediziner eben auch die DVT, die die im Anschluss beschriebenen Änderungen sowohl in Bezug auf die Gradierung als auch die Therapie-Wahl bewirkte.

So wurden nach Abschluss der radiologischen Befunderhebung die fortgeschrittenen Stadien zwei bis drei, anstelle des noch initial gewählten ersten Stadiums, für angemessen gehalten. Darüber hinaus passten die Fachärzte gleichermaßen die Behandlungsstrategie zu Gunsten einer invasiveren Herangehensweise, durch chirurgische Therapie unter ITN in Kombination mit systemischer Antibiose unter stationären Kautelen, an. Obwohl sich die Studierenden nach der radiologischen Diagnostik insgesamt vermehrt für die Wahl der progressiven Stadien zwei bis drei entschieden, so stuften auch zu diesem Zeitpunkt noch 50 % (n=5) des sechsten Semesters und 30 % (n=3) des zehnten Semesters den Befund in das erste Stadium

ein. Außerdem entschieden sich in Kontrast zur Musterlösung nur 20 % (n=2) der Studierenden des ersten klinischen Semesters und 50 % (n=5) des letzten klinischen Semesters für die stationäre Aufnahme zur systemischen Antibiose bei ihrer Behandlungsplanung.

Der achte Patient des Fragebogens wurde mit 65 Jahren aufgrund des pathologischen Befundes in Regio 35 des Unterkiefers inklusive Fistelbildung aufgenommen (Abbildung 27). Zu diesem Datum stand er seit des Erstbefundes seines Multiplen Myeloms unter Zometa-Therapie. In dieser Zeit wurde das Plasmozytom zudem mit Bortezomib, einem Proteasom-Inhibitor, therapiert. Neben dieser elfjährigen Antiresorptiva-Behandlung sind darüber hinaus Cortison und Chemotherapeutika als weitere mögliche Medikamentenassoziationen, sowie der Diabetes mellitus Typ II des Patienten als Risikofaktor, zu nennen.



Abbildung 27: Klinisches Bild des achten Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 35

Das klinische Bild des Patienten zeigt neben einem Os liber (links) auch eine Fistelbildung auf und bewog die Ärzte zu einer Gradierung im Rahmen der Stadien zwei bis drei (Abbildung 27). Dementsprechend entschieden sie sich für die therapeutische Kombination aus chirurgischer Behandlung in Allgemeinanästhesie und i.v. AB-Applikation bei stationärer Aufnahme. Zudem gaben die Fachärzte für

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie im weiteren Verlauf an zur weiteren Behandlungsplanung sowohl eine PSA als auch eine DVT anfordern zu wollen.

Mit Fokus auf die Einstufung in ein Stadium nach AAOMS zeigten sich die Studierenden präradiologisch noch unentschieden zwischen dem ersten Stadium und den fortgeschrittenen Stufen zwei bis drei (Stadium zwei bis drei: 6. Semester: 50 %, n=5; 10. Semester: 60 %, n=6). Umso eindeutiger stellte sich die Auswertung der Frage nach der zu erwartenden Bildgebung für eine suffiziente Behandlungsplanung dar. 90 % (n=9) der Gruppe aus dem sechsten Semester und 70 % (n=7) des Kollektivs des zehnten Semesters wählten, ebenso wie der Fachärzte-Konsens auch, eine DVT als Mittel der Wahl für diese Aufgabe.

Die Routineaufnahme der zahnärztlichen Diagnostik (Abbildung 28) bewerteten die Mediziner in ihrem Konsens anschließend für alle Charakteristika der Pathologie mit der Note eins, also mit sowohl guter Sicht- als auch Bewertbarkeit. Dennoch empfand der Konsens der Chirurgen die Aufnahme nicht als genügend und wünschte sich zur definitiven Therapiefindung den Zugang zu einer dreidimensionalen Bildgebung in Form einer DVT des Patienten. Zu dem gleichen Schluss (DVT: 6. Semester: 100 %, n=10; 10. Semester: 80 %, n=8) kamen bei diesem Patienten-Fall auch das Kollektiv der Studierenden beider Gruppen.

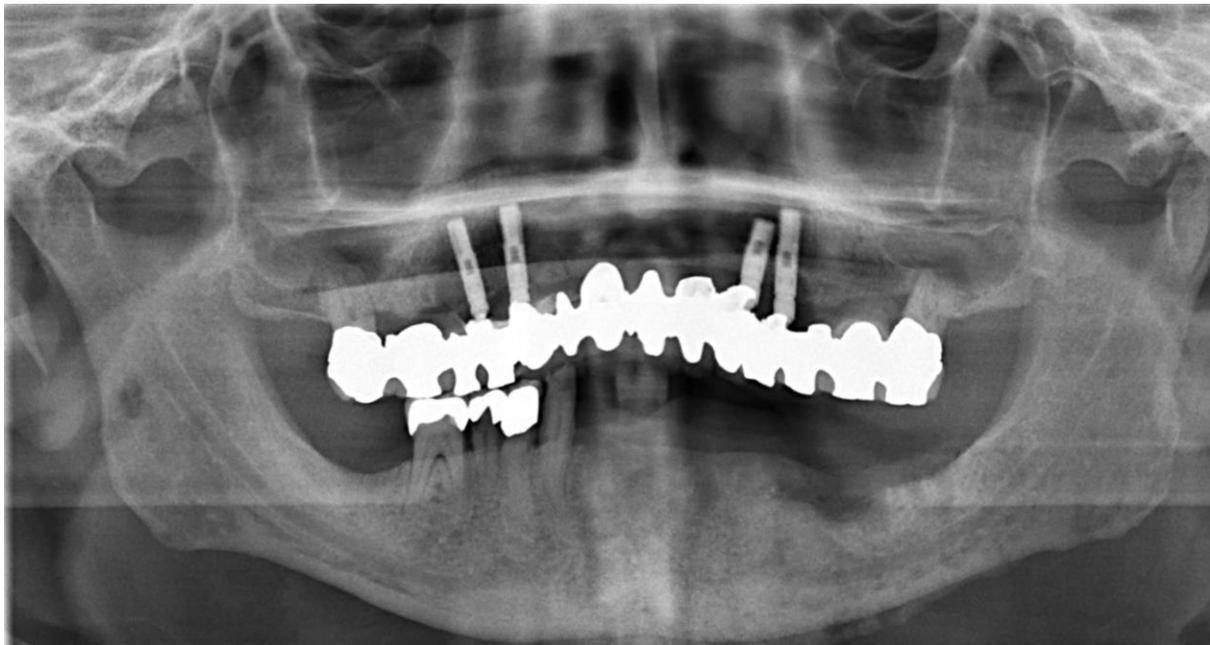


Abbildung 28: PSA (Panoramaschichtaufnahme) des achten Falls mit Manifestation der MRONJ in Regio 35

Bei der DVT (Abbildung 29) wiederholte sich das Zeugnis der Ärzte hinsichtlich der evaluierten Erkennbarkeit der einzelnen Merkmale mit dem genannten Resultat der jeweiligen Bestnoten-Bewertung.

Und auch die Studierenden schienen der Bildgebung in diesem Kontext, insbesondere in Relation zu den Ergebnissen des fünften Falls, mehr entnehmen zu können. So beurteilten diese sowohl den fehlenden Knochenumbau (6. Semester: 60 %, n=6; 10. Semester: 90 %, n=9), als auch die Osteosklerose (6. Semester: 40 %, n=4; 10. Semester: 40 %, n=4) und die Osteolysen (6. Semester: 80 %, n=8; 10. Semester: 90 %, n=9) deutlich besser als noch im Fall des fünften Patienten und standen damit in größerer Kongruenz zum Goldstandard.

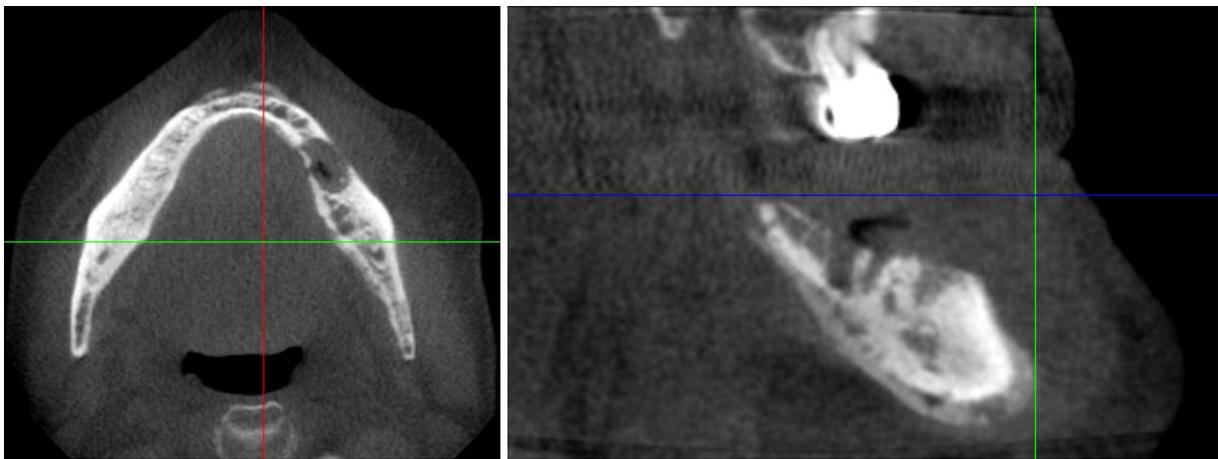


Abbildung 29: DVT (Digitale Volumentomographie) des achten Falls in der axialen (links) und sagittalen Schnittebene mit Manifestation der MRONJ in Regio 35

Die postradiologische Gradierung belief sich auf die Stadien zwei bis drei und glich damit der ursprünglichen Einschätzung der Ärzte. Auch die Therapie-Wahl war im Zuge der chirurgischen Variante unter ITN bei systemischer Antibiose unter stationärer Aufnahme unverändert. Sowohl für die Gradierung als auch für die Selektion einer angemessenen Behandlungsstrategie befand der Konsens der Fachärzte die DVT als entscheidend.

In diesem Fall strebten die Studierenden nach der röntgenologischen Diagnostik nicht nur deutlicher zu den fortgeschrittenen Stadien (6. Semester: 70 %, n=7; 10. Semester: 90 %, n=9), sondern stimmten auch in der Wahl der i.v. AB-Gabe bei stationärer Aufnahme (6. Semester: 70 %, n=7; 10. Semester: 70 %, n=7) bei ihrer Therapiefindung deutlich mehr mit der Musterlösung überein, als dies bei dem fünften Patientenfall geschah.

5 Diskussion

5.1 Diskussion des Studiendesigns

Im Vergleich zur internationalen Literatur lag in dieser Studie das Ziel nicht ausschließlich in einer Wissensabfrage, sondern darüber hinaus in der Prüfung der Anwendbarkeit des Gelernten auf Diagnostik und Therapie der Pathologie (36-39). Die Mehrzahl der Studien vollzog diese Wissensüberprüfung ebenfalls im Querschnitts-Design und mithilfe eines Fragebogens (36-39). Dabei wurde jedoch überwiegend Faktenwissen, wie die pharmakologischen und industriellen Namen der Antiresorptiva oder Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen hinsichtlich der MRONJ, kontrolliert (36-39). Einen Schritt weiter gingen Escobedo et al., die in ihren Studien von 2017 und 2018 des Weiteren auch konstruierte Fallbeispiele miteinbezogen (40, 41). Die Studierenden wurden in diesem Kontext gebeten, für verschiedene Therapie-Optionen von Zahnextraktionen über Implantationen zu endodontischen Behandlungen das geeignete Prozedere zu der jeweiligen Bisphosphonat-Applikation zu wählen (40, 41). Die Ergebnisse wurden anschließend mit einem Konsens aus Experten wie beispielsweise Fachärzten für Oralchirurgie, unter Miteinbeziehung der Leitlinienvorschläge durch die AAOMS des Jahres 2009, verglichen (40, 41).

Die vorliegende Arbeit lieferte mit klinischen und radiologischen Bildern von realen MRONJ-Erkrankten dagegen praxisnahe Möglichkeiten der diagnostischen und therapeutischen Evaluation und hebt sich dadurch von vergleichbaren Untersuchungen des studentischen Wissensstandes ab (36-41). Der Fragebogen orientierte sich dabei maßgeblich an einer Publikation von Eisenbeiß et al., in der ebenfalls die diagnostische Güte von PSA und DVT gegenübergestellt und deren Einfluss auf die Therapie-Entscheidung dargestellt werden sollte (24, 25). Das Probandenkollektiv des Versuchs bestand hier jedoch anstelle von Studierenden der Zahnmedizin in acht, bereits ausgebildeten, Fachärzten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (24, 25). Somit lag der Fokus in dem Fall auch nicht auf der Kontrolle des Wissensstandes, sondern auf der Beeinflussung der jeweiligen Therapie-Wahl durch die beiden Röntgendiagnostika (24, 25). Der Fragebogen wurde in dieser Studie wiederum um die postdiagnostische Erfragung der Gradierung erweitert, um neben dem Einfluss der röntgenologischen Bildgebung auf die Therapie-Wahl auch die gegebenenfalls veränderte Wahl des Stadiums offen zu legen. Die Auswahl der

Stadien entsprach der Einteilung nach AAOMS und die Optionen zur Therapie waren an die Vorschläge der S3-Leitlinie von Schiegnitz et al. angelegt (4, 10, 273). In Kombination mit den vollständigen röntgenologischen Datensätzen der Patienten-Fallbeispiele konnte für die Studierenden auf diese Weise ein, hinsichtlich Diagnostik und Therapie-Wahl, sehr realitätsnahes Setting erreicht werden, wie es nach unserem Kenntnisstand in der bisherigen Literatur einmalig ist (36-41).

Aufgrund der limitierten Aussagekraft eines zweidimensionalen klinischen Bildes wurde sich im Sinne einer Simplifizierung bei der Erfragung der Gradierung für eine Fusion der Stadien zwei und drei zu einer Auswahl-Option entschieden. Dennoch ist zu diskutieren, ob ein Studienaufbau mit diesem Anspruch an Praxisnähe nicht zu hohe Anforderungen an die Studierenden stellt. Zumal er sich an einen Fragebogen anlehnt, der erfahrenen Fachärzten vorgelegt wurde, die nicht nur mehrjährige klinische Erfahrung mit der Erkrankung, sondern auch mit der Befundung dreidimensionaler Röntgenbildgebung, vorzuweisen haben. Die Studierenden werden dagegen primär in der Interpretation der PSA ausgebildet und auch graduierte Zahnärzte müssen für die Anwendung einer DVT laut der Richtlinie „Fachkunde und Kenntnisse im Strahlenschutz bei dem Betrieb von Röntgeneinrichtungen in der Medizin oder Zahnmedizin“ ihre Fachkunde im Strahlenschutz nach dem Studium durch einen anerkannten Kurs um den entsprechenden Baustein erweitern. Auf der anderen Seite ist die zunehmende klinische Relevanz der DVT, sowie deren hohe diagnostische Güte für MRONJ, zu unterstreichen (19, 25, 33, 236). Des Weiteren kommen die Mainzer Studierenden im Rahmen der Vorlesung „Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten“ mehrfach mit Patientenfällen der MRONJ in Berührung. Diese werden in diesem Kontext, analog zum Studienaufbau, überwiegend mithilfe des klinischen Bildes und der anschließenden Röntgendiagnostik beider Verfahren vorgestellt. Als Kompromiss zwischen Simplifizierung und realistischer Diagnostik wäre außerdem eine Auswahl einzelner Schnittbilder des dreidimensionalen Datensatzes denkbar gewesen. Mit Fokus auf eine möglichst wirklichkeitsnahe Arbeitsumgebung wurde sich jedoch dagegen entschieden.

Anstelle des Querschnittsdesigns wäre ferner auch die mehrfache Untersuchung des gleichen Probandenkollektivs im Rahmen einer Längsschnittstudie möglich gewesen. Da die Lehrveranstaltungen für den Themenkomplex in den verschiedenen Semestern weder hinsichtlich des Inhalts noch der Durchführung maßgeblich voneinander abwichen, wären allerdings keine auffälligen Differenzen der Ergebnisse erwartbar

gewesen. Dennoch ergab sich aus dem gewählten Design die Limitation, dass individuelle Wissens-Entwicklungen der Probanden nicht nachvollziehbar sind.

Das Probandenvolumen dieser Studie mit insgesamt 20 Studierenden fiel bei der Durchsicht verwandter Untersuchungen mit einer Bandbreite zwischen 38 und 225 Probanden vergleichsweise reduziert aus, wenngleich aber eine vorherige Power-Analyse die Suffizienz der Fallzahl bestätigte (36-41). Außerdem erscheint der Arbeitsaufwand der Probanden in diesem Studiendesign mit insgesamt 80 Teilfragen und der entsprechenden Befundung der vorliegenden Diagnostik für alle acht Patientenfälle vergleichsweise deutlich höher als in bisherigen Untersuchungen zur isolierten Wissensabfrage der Zahnmedizin-Studierenden (36-41). Aufgrund der limitierten Vorlage von suffizienten Patienten-Dokumentationen im Rahmen von Aufnahmen klinischer und röntgenologischer Bilder in engem zeitlichem Zusammenhang, wurde zur Abbildung eines breiten Spektrums der Pathologie mithilfe einer erhöhten Fallzahl ein Ausgleich gefunden werden. Da die vorliegenden Patientenfälle hinsichtlich klinischer Manifestation und röntgenologischer Erscheinung stets nur partiell ausschlaggebende Differenzen aufwiesen, wurden insgesamt acht Dokumentationen ausgewählt. Unter der Voraussetzung eines umfangreicheren Patienten-Pools ist für die Zukunft zu diskutieren, ob die Menge der zu evaluierenden Patientenfälle zu Gunsten der Probanden-Anzahl gegebenenfalls reduziert werden kann.

Die Fragen wurden insgesamt im geschlossenen Format gestellt; meist kam dabei der Multiple-Choice-Stil mit Einfachauswahl zum Einsatz. Im Fall der Therapie-Wahl und der dazu jeweils nötigen, beziehungsweise ausschlaggebenden, Diagnostik war es außerdem möglich, mehrere richtige Antworten zu selektieren. Dieser Fragestil eröffnete die Chance einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse durch die korrekte Antwort-Auswahl trotz insuffizientem Hintergrundwissen. Um das Auslesen von Distraktoren bei der Antwort-Findung zu erschweren, wurde daher bei der Erfragung der adäquaten Therapie der Weg einer Mehrfachwahl eingeschlagen. Auf diese Weise musste die Invasivität der Behandlung selbstständiger eingeschätzt werden und eine leitliniengetreue Therapie-Kombination beruht idealerweise mit höherer Wahrscheinlichkeit auf dem entsprechenden Fachwissen. Dennoch kann auch dieser Selektions-Typ die genannten Limitationen des Multiple-Choice-Stils nur eingeschränkt aufheben. Zudem birgt diese Methode bei einer rein binären Auswertung die Problematik partiell richtige Antworten nicht zu repräsentieren. So

wurde eine Antwort-Kombination mit einer falschen Selektion im Vergleich zur Lösung trotz zwei korrekt ausgewählten Optionen insgesamt als falsch beurteilt. Eine Wertung unter Inklusion des Grades der Korrektheit könnte zwar in diesem Kontext Abhilfe schaffen, aber gleichzeitig auch die Problematik der Distraktoren-Eliminierung verstärken. Dies wäre zukünftig auf Verhältnismäßigkeit zu prüfen.

Insgesamt stellt der Multiple-Choice-Stil trotz seiner Einschränkungen eine objektive und gängige Methode der Wissens-Prüfung dar, die im Vergleich zu offenen Fragen unter anderem mit einer effizienten qualitativen Vergleichbarkeit punktet. Dennoch wurde in der einschlägigen Literatur auch wiederholt auf das zuletzt genannte, freiere, Befragungsformat zurückgegriffen (36-41). Vor dem Hintergrund des hohen Anspruchs an Fachwissen und Bearbeitungszeit des Fragebogens dieser Studie ermöglichte der umfassend geschlossene Fragen-Stil eine angemessene Balance.

Zur Einschätzung der diagnostischen Güte beider Bildgebungsmethoden evaluierten die Studierenden die Datensätze der Patientenfälle jeweils anhand röntgenologischer Charakteristika der Erkrankung auf einer Ordinalskala von eins bis vier. Die Noten waren dabei für den Probanden innerhalb einer Legende definiert und berücksichtigten neben einer Abstufung der Sichtbarkeit auch Qualitäts-Unterschiede des vorliegenden Materials. So kann bei etwaigen Mängeln, beispielsweise Artefakten oder Bewegungsunschärfen, eine Harmonisierung der Evaluations-Ergebnisse erreicht werden. Guggenberger et al. bevorzugten 2014 nach retrospektiver Analyse von 22 DVT-Datensätzen zudem die qualitative Auswertung zur Diagnostik einer ONJ gegenüber einer quantitativen Untersuchung mittels Knochendichtemessung (29). Dennoch bleibt eine humane, qualitative Begutachtung stets subjektiv, sodass auch die Legende keine trennscharfe Definition der Noten bewirken kann. Die röntgenologischen Charakteristika wurden in der Fachliteratur wiederholt erwähnt und für diese Studie in sechs Befunden zusammengefasst (19, 251-254). Diese umfassten neben einem fehlenden Knochenumbau und persistierenden Alveolen auch eine Verdichtung der Spongiosa, eine Destruktion der Kortikalis, eine Osteosklerose respektive einem bienenwabenartigen Knochen, sowie Sequester und Osteolysen. Wenngleich diese Merkmale im Allgemeinen als unspezifisch gelten, so betonen Groetz et al. beispielsweise, dass sich insbesondere das Erscheinungsbild der persistierenden Alveole bei Manifestation einer MRONJ zu anderen Pathologien wie der klinisch verwandten Osteoradionekrose unterscheidet (252). Und obwohl sich Ruggiero et al. in ihrem Positionspapier der AAOMS von 2014 ausdrücklich auf eine

primär klinische Gradierung stützen, um eine Überschätzung durch unspezifische Befunde zu vermeiden, postulieren Bedogni et al. wiederum die Anwendung einer rein röntgenologischen Diagnostik (2, 274, 275). Letztlich ermöglicht erst die radiographische Bildgebung eine adäquate Einschätzung der Nekrosen-Ausdehnung, sodass auch unter Annahme einer eingeschränkten diagnostischen Aussagekraft der Charakteristika deren Evaluation als Leitschiene für eine strukturierte Befundung durch die unerfahrenen Studierenden dienen kann (19). Darüber hinaus ermöglicht dieser Fragenstil die Überprüfung einer erfolgreichen Wissensanwendung bezüglich der genannten Merkmale durch die Probanden sowie eine objektivierbare Vergleichbarkeit beider Bildgebungen.

Die Auswertung dieser Studie erfolgte analog zur verwandten Literatur durch die Gegenüberstellung zu einer konsensbasierten Musterlösung durch erfahrene Spezialisten auf dem Gebiet der MRONJ (36-41).

5.2 Diskussion der Studienergebnisse

5.2.1 Vergleichende Auswertung von PSA und DVT

Die Gegenüberstellung der beiden Bildgebungen unter Zusammenfassung beider Ausbildungsstufen und der sechs röntgenologischen Charakteristika ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) bei einem Wertungs-Mittelwert von 2,63 in Bezug auf die PSA und 2,26 hinsichtlich der DVT bei einer gleichartigen Standardabweichung von jeweils rund 0,42. Bei weiterer Unterteilung resultierte eine durchschnittliche Bewertung der PSA von 2,85 und der DVT von 2,45 durch das sechste Semester, sowie von 2,42 der PSA und 2,08 der DVT durch das zehnte Semester. Diese Differenzen spiegeln damit die Ergebnisse von Kämmerer et al. von 2,52 für die PSA und 2,00 für die DVT wider und werden also am geeignetsten durch die Beurteilungen des zehnten Semesters dieser Arbeit repräsentiert (24, 25).

Eine Vergleichsarbeit von Treister et al. erhärtete bereits 2010 den Verdacht auf eine Überlegenheit der DVT zur zweidimensionalen Routinediagnostik der PSA (25, 33). Dazu wurden sieben Patienten mit der Kiefernekrosen neben der klinischen Untersuchung sowohl einer PSA als auch einer DVT unterzogen. Die erhobenen röntgenologischen Charakteristika umfassten dabei Osteosklerose, Destruktion der Kortikalis, Osteolysen, bienenwabenartige Veränderungen, Sequestrierung, Mund-

Antrum-Verbindungen und persistierende Alveolen. Von einer Kommunikation zum Sinus maxillaris abgesehen wurden also alle Veränderungen thematisiert, die es auch in dieser Studie zu evaluieren galt. Diese Merkmale wurden laut Treister et al. sowohl hinsichtlich Wiedergabequalität als auch deren Ausdehnung in der dreidimensionalen Bildgebung aussagekräftiger abgebildet (33).

Dennoch herrschte zur Vorteilhaftigkeit einer dreidimensionalen Bildgebung in der Vergangenheit nicht Einigkeit unter den wissenschaftlichen Autoren. Chiandussi et al. konnten 2006 beispielsweise keinen signifikanten Zugewinn durch die CT-Bildgebung bei asymptomatischen Kiefernekrose-Patienten im Vergleich zur PSA feststellen, wenngleich sie der Tomographie insgesamt eine genauere Darstellung des pathologischen Ausmaßes zugestanden (276). Konträr dazu hoben Stockmann et al. 2010 eine stark verbesserte diagnostische Güte der CT und MRT hervor und kritisierten wiederum gleichzeitig sowohl bei der PSA als auch bei der CT und MRT eine insuffiziente Abschätzung der klinischen Ausdehnung durch diese Bildgebungen (255). Bedogni et al. befürworteten 2008 andererseits den verstärkten Einsatz der computertomographischen Technik, nachdem sie hinsichtlich des erwähnten klinischen Ausmaßes eine signifikante Korrelation zwischen histopathologischer und röntgenologischer Ausdehnung ausmachen konnten (269). Cankaya et al. bestätigten diesen Zusammenhang 2011 in einem Tiermodell auch für die DVT (28)

Gleichwohl Cardoso et al. im Jahr 2017 durch eine Korrelation zwischen radiologischen Auffälligkeiten in der PSA und Stadien-Progression erneut die Bedeutung der zweidimensionalen Bildgebung im Kontext des MRONJ-Screenings unterstrichen, zeugt die Literatur mittlerweile, insbesondere für die initialen Phasen des Krankheitsverlaufs, überwiegend von einer Überlegenheit dreidimensionaler Verfahren wie DVT, CT und MRT bei der MRONJ-Diagnostik (20, 27, 28, 30, 31, 269, 277-280).

Wie bereits beschrieben, bewerteten die Studierenden des zehnten Semesters die Charakteristika in beiden Bildgebungen durchschnittlich mit einer besseren Note als ihre unerfahreneren Kommilitonen. In Bezug auf die Evaluation im zweidimensionalen Raum wird diesem Unterschied auch eine statistische Auffälligkeit ($p=0,037$) zugesprochen. Dieses Bild zu Gunsten des zehnten Semesters bestätigt sich ebenfalls bei der binären Überprüfung auf Korrektheit der Antworten. Eine Signifikanz blieb für

diese Unterschiede jedoch in beiden Bildgebungen (q3a_gew: $p=0,101$; q4_gew: $p=0,426$) aus.

Des Weiteren schnitt die Aufgabe der Charakteristika-Bewertung in der PSA nach Vergleich zur Musterlösung bei beiden Ausbildungsstufen insgesamt sogar am schlechtesten ab (6. Semester: Mittelwert=0,30; 10. Semester: Mittelwert=0,35). Direkt darauf folgte die Evaluation in der DVT (6. Semester: Mittelwert=0,36; 10. Semester: Mittelwert=0,42). Dabei ist anzufügen, dass die korrekte Evaluation der Charakteristika im zweidimensionalen Raum durch die Studierenden laut Pearson auch mit der richtigen Einschätzung der Parameter in der DVT einherging ($p=0,01$).

Es lässt sich also zusammenfassen, dass es den Studierenden überwiegend nicht gelang, die oben genannten Charakteristika korrekt einzuschätzen und zudem in diesem Bereich kein auffälliger Lernzuwachs durch die klinischen Semester zu verzeichnen ist. Dennoch muss hinsichtlich der Richtigkeit der Antworten auch erwähnt werden, dass sich bei diesem Aufgabentyp mit einmalig vier Auswahlmöglichkeiten pro Charakteristikum die Probleme der rein binären Auswertung bei einer, trotz ausführlicher Legende, für den Probanden unter Umständen diffizilen Skalierungs-Trennung und erwähnt hohem Fachkenntnis-Niveau akkumulieren. Da in diesem Zusammenhang also auch bei erfahreneren Probanden eine erhöhte Streuung der Ergebnisse zu erwarten ist, wäre im studentischen Kontext mit niedriger Fallzahl zukünftig gegebenenfalls eine Beschränkung auf die binäre Abfrage der Präsenz der jeweiligen Charakteristika zu überlegen. Andernfalls wäre auch eine abweichende Auswertung unter Berücksichtigung des Abstandes zur Musterlösung möglich.

Es ist außerdem anzufügen, dass, trotz der unerheblichen Differenzen zwischen den Ausbildungsgraden bei der Beurteilung der Bildgebungen, die Antworten des zehnten Semesters bei der Diagnostik der DVT eine höhere Standardabweichung aufweisen als die Erklärungen der unerfahreneren Kollegen. Im Rahmen der zweidimensionalen Begutachtung weist die Lage des Medians im Boxplot wiederum auf eine asymmetrische Verteilung der Daten des zehnten Semesters hin. Diese Beobachtungen könnten als Hinweise für eine tatsächliche Überlegenheit der erfahreneren Studierenden in diesem Aufgabenbereich interpretiert werden, die aufgrund der Limitationen dieser Studie jedoch nicht offenbart wurde.

Analog zu den summierten Ergebnissen bestätigte auch die Evaluation der jeweiligen röntgenologischen Merkmale die Vormachtstellung der DVT gegenüber der dentoradiologischen zweidimensionalen Routinediagnostik. Durchschnittlich erhielt jedes Charakteristikum bei der dreidimensionalen Befundung eine bessere Note als in der Vergleichsdiagnostik. Während diese Differenzen mit Hinblick auf die Evaluation der Kortikalis-Destruktion (Mittelwert PSA: 2,18; Mittelwert DVT: 1,70) und der Osteolysen (Mittelwert PSA: 2,34; Mittelwert DVT: 1,73) am ausgeprägtesten erschienen, konnte oppositär dazu im Falle des fehlenden Knochenumbaus und persistierender Alveolen (Mittelwert PSA: 2,42; Mittelwert DVT: 2,22) sowie der Spongiosa-Verdichtung (Mittelwert PSA: 2,81; Mittelwert DVT: 2,64) nur ein geringer Unterschied ausgemacht werden. Das Ausmaß dieser Gegensätze spiegelte sich parallel in der Richtigkeit der ausgewählten Bewertungen der vier genannten Merkmale wider.

Die besten Benotungen erhielten semester- und diagnostikübergreifend im Mittel erneut die Charakteristika der Kortikalis-Destruktion und der Osteolysen. In beiden Bildgebungen erreichten neben der Beurteilung des fehlenden Knochenumbaus und persistierender Alveolen jedoch zusätzlich nur die Bewertung der Kortikalis-Destruktion die größte Nähe zum konsensbasierten Goldstandard. In Bezug auf die Evaluation der Osteolysen gelang den Studierenden diese Leistung nur bei der Befundung in der DVT ($p=0,002$). Die auffällig korrekte Einschätzung konnte bezüglich des fehlenden Knochenumbaus und persistierender Alveolen ($p=0,001$) in der PSA sowie der Kortikalis-Destruktion in der DVT ($p=0,001$) mit einer Signifikanz untermauert werden. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Auswertung in Relation zur Musterlösung lässt sich schlussfolgern, dass die Differenzen der Merkmals-Bewertung zwischen den beiden Bildgebungen primär im Falle der goldstandard-nahen Charakteristika „fehlender Knochenumbau und persistierende Alveolen“ und „Destruktion der Kortikalis“ tatsächlich auf diagnostischen Unterschieden fußten. Diese These wird, hinsichtlich der Evaluation der Kortikalis-Destruktion, dadurch bestärkt, dass bei diesem Merkmal durchschnittlich eine geringere Streuung der Benotungen in der DVT als in der PSA auszumachen war. Abseits der Osteolysen-Befundung gestaltete sich die Datenanalyse in diesem Kontext für alle anderen Charakteristika gegenläufig. Unter Annahme dieser Vermutung gründeten die beobachteten Unterschiede zwischen den röntgenologischen Verfahren bei den Bewertungen der Osteolysen und der Spongiosa-Verdichtung daher also mutmaßlich nicht auf signifikanten Darstellungsdifferenzen dieser Kennzeichen durch

die zwei Bildgebungen, sondern vorzugsweise auf den limitierten Fähigkeiten zur adäquaten Erkennung und Einschätzung seitens der Studierenden. Obwohl die Destruktion der Kortikalis im Rahmen der Studie von Kämmerer et al. durchschnittlich schlechter benotet wurde als die übrigen Charakteristika, so konnte für dieses Merkmal in Kongruenz zu dieser Arbeit ebenfalls eine auffallend verbesserte Einschätzung bei der Befundung in der DVT beobachtet werden (24, 25). Im Gegensatz zu dieser Studie führte die Befundung des fehlenden Knochenumbaus und persistierender Alveolen in den Untersuchungen von Kämmerer et al. und Treister et al. ebenfalls zu einer Diskrepanz in der Notenvergabe zwischen den Bildgebungen (24, 25, 33).

Am schwersten fiel den Studierenden beider Semester weiter die Evaluation der Sequester in beiden Bildgebungen. Dies lässt sich neben dem durchschnittlich größten Abstand zur Musterlösung auch in der im Mittel schlechtesten Benotung (Mittelwert PSA: 3,34; Mittelwert DVT: 2,97) aller röntgenologischer Charakteristika ablesen. Im dreidimensionalen Raum kann diese Abweichung zum Konsens der Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durch eine statistische Auffälligkeit ($p < 0,001$) unterstrichen werden. In Übereinstimmung mit den Bewertungen dieser Arbeit, gehörten Sequester auch bei den Beurteilungen durch die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen in der Studie von Kämmerer et al. zu den Merkmalen mit der durchschnittlich schlechtesten Benotung (24, 25). Zusätzlich werden sie in der Literatur häufig mit einer deutlich verbesserten Darstellung in der DVT oder CT in Relation zur PSA in Zusammenhang gebracht (24, 25, 269, 278, 280). Dies konnte die Auswertung der Studierenden-Antworten nicht bestätigen.

Die signifikantesten Unterschiede in der Korrektheit der Merkmalsbewertung zwischen den Ausbildungsstufen der Studierenden manifestierten sich zu Gunsten des zehnten Semesters, vor allem in der PSA, bei der Begutachtung der Osteosklerose (PSA: $p = 0,017$; DVT: $p = 0,138$). Die geringsten Differenzen ergaben sich wiederum bei der Bewertung der Spongiosa-Verdichtung sowie des fehlenden Knochenumbaus und persistierender Alveolen.

Die beschriebenen, partiell abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Untersuchung von Kämmerer et al. könnten multifaktoriellen Ursprungs sein. Obwohl der Studienaufbau in vielerlei Hinsicht übereinstimmt, handelte es sich bei den Probanden der Vergleichsstudie um Fachärzte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (24, 25). Deren Fortbildung auf dem Bereich der klinischen- und dreidimensionalen

Röntgendiagnostik der MRONJ ragte aufgrund ihrer regelmäßigen Konfrontation mit dieser Pathologie nicht nur über das Fachwissen von Studierenden, sondern mutmaßlich auch über die Expertise praktizierender Zahnärzte hinaus. Dies wird auch durch die, vor allem in der Befundung der DVT, geringeren Streuung der Notenvergaben deutlich (24, 25). Die beiden Arbeiten sind demnach trotz ihrer Parallelitäten vor allem bezüglich der anspruchsvollen röntgenologischen Fragestellungen nur begrenzt vergleichbar.

Dem ist hinzuzufügen, dass auch in der wissenschaftlichen Literatur zu dieser Thematik bislang Diskrepanzen hinsichtlich der unterschiedlichen Erkennbarkeit von MRONJ-spezifischen Charakteristika in den verschiedenen Bildgebungsverfahren vorliegen (24, 25, 269, 278, 280, 281). Wohingegen die Beurteilung von Osteosklerosen und Periostreaktionen in der Studie von Kämmerer et al. im Mittel nur geringfügige Abweichungen zwischen den Röntgentechniken aufzeigten, hoben andere Autoren gerade deren Bedeutung als Kennzeichen einer verbesserten Darstellung durch dreidimensionale Abbildungen hervor (24, 25, 269, 278, 280, 281). Sowohl Bedogni et al. als auch Bianchi et al. und Obinata et al. unterstrichen in ihren Vergleichsarbeiten das Vermögen einer aufschlussreicheren Darstellung von Periostreaktionen und Sequestern durch die CT gegenüber der PSA (269, 278, 280). Obinata et al. betonte in diesem Zusammenhang außerdem die differentialdiagnostische Bedeutung der periostalen Reaktion sowie der Osteosklerose vor dem Hintergrund der Abgrenzung zur klinisch und radiologisch verwandten Osteoradionekrose (280). Japanische Forscher um Taguchi et al. erkannten neben Osteosklerosen auch die Verdichtung der Spongiosa häufiger in der CT als in der zweidimensionalen Diagnostik (281). Einige Autoren beobachteten für die CT oder die DVT außerdem eine ausgeprägtere Sichtbarkeit von Osteolysen oder einer Verdickung der Kortikalis und der Lamina dura (30, 280).

Dennoch bietet die Literatur auch einige kongruente Anhaltspunkte für die klinische Wichtigkeit der korrekten Beurteilung der röntgenologischen Charakteristika. Bei erneuter Bezugnahme auf die Untersuchung von Treister et al. gelang der DVT in den meisten Fällen die Aufzeichnung von Veränderungen, die in der PSA verborgen blieben (33). Während der anwendungsbezogene Nutzen über die Kenntnis einer Mund-Antrum-Verbindung oder Sequestrierung durch den potenziellen Bedarf eines chirurgischen Eingriffs gesichert ist, wird in diesem Zusammenhang noch über die klinische Relevanz anderer Charakteristika diskutiert (33). So könnte die frühzeitige

Erkennung einer Osteosklerose beispielsweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer MRONJ nach Zahnextraktion prognostizieren (33). Treister et al. konnten in einer retrospektiven Studie von 2009 zudem eine Korrelation zwischen osteosklerotischen Veränderungen, sowie persistierenden Alveolen, und der klinischen MRONJ-Diagnose aufzeigen (282). Damit bestätigten sie die Arbeit von Groetz und Al-Nawas, die bereits 2006 ein signifikanten Zusammenhang zwischen persistierenden Alveolen in der röntgenologischen Bildgebung und dem Auftreten einer MRONJ *post extractionem* vermuteten (252). Und auch in einer neueren, retrospektiven Vergleichsstudie zwischen medikamenten-induzierten und medikamenten-unabhängigen Osteomyelitiden in der PSA von Shin et al. aus dem Jahr 2019 wurden persistierende Alveolen und Sequester häufiger bei Patienten unter antiresorptiver Medikation entdeckt (283). Soundia et al. wiederum fanden Sequester in 90 % der DVT-Datensätze von Probanden im Initialstadium der MRONJ, die im Verlauf der Studie noch eine Knochenexposition entwickeln sollten und postulierten dieses Röntgencharakteristikum daher als potenzielles Indiz für eine Progression der Erkrankung bei asymptomatischen Patienten (32). Weiter beschrieben sowohl Gaêta-Araujo et al. als auch Obinata et al. Osteosklerosen signifikant öfter in den DVT-Datensätzen von MRONJ-Patienten im Vergleich zu denen von Osteomyelitis- oder Osteoradionekrose-Erkrankten und hoben damit die differentialdiagnostische Aussagekraft der röntgenologischen Befundung hervor (27, 280). Gaêta-Araujo et al. schlagen in diesem Kontext darüber hinaus vor in den früheren Stadien ein radiologisches Staging der klinischen Gradierung vorzuziehen (27).

Summa summarum deutet die Fachliteratur in Bezug auf MRONJ auf eine diagnostische Überlegenheit der dreidimensionalen Bildgebungen wie DVT oder CT gegenüber der PSA hin (20, 27, 30, 31, 255, 269, 278-281). Dies gilt insbesondere für die Früherkennung der Pathologie im Initialstadium (20, 27, 30-32, 279). Nicht zuletzt aufgrund der jüngst erweiterten Indizien zur potenziellen klinischen Relevanz der charakteristischen Merkmalsbestimmung und dem limitierten Lernfortschritt der Studierenden dieser Untersuchung bei voraussichtlich zunehmender Bedeutung von sowohl der DVT als auch der MRONJ in der Praxis, erscheint ein Ausbildungsfokus auf die DVT-gestützte (Früh-)Erkennung der Erkrankung in Zukunft sinnvoll (18, 20, 23, 27, 30-32, 241, 255, 269, 278-281, 283).

5.2.1.1 Auswertung der Frage nach Suffizienz der Panoramaschichtaufnahme zur Behandlungsplanung

In Übereinstimmung mit der vergleichsweise schlechteren Benotung der Aufnahme gegenüber der DVT genügten 93,13% der Studierenden die PSA nach deren Befundung nicht zur Behandlungsplanung. Kongruent zur besseren Einschätzung dieser Bildgebung durch das zehnte Semester, würden die Probanden dieser Ausbildungsstufe in Relation zu ihren unerfahreneren Kommilitonen häufiger (+6,2%) keine weiterführende Diagnostik anfordern. Diese Tendenz zeigte sich ebenfalls bei der Auswertung der deckungsgleichen Frage der Studie von Kämmerer et al. (24, 25). In dem Fall wünschten sich mit 79% in gleicher Weise die Mehrheit der Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eine weitere Bildgebung vor Planung der adäquaten Behandlung (24, 25).

5.2.1.2 Auswertung der Frage nach der ausschlaggebenden Diagnostik zur Stadien-Wahl

Zusätzlich bekräftigt wurden diese Beobachtungen durch die Auswertung der Erfragung der für die post-diagnostische Stadien-Wahl ausschlaggebende Bildgebung. Die aussagekräftige Bevorzugung der DVT durch die Studierenden (80%), wurde dabei nur noch von der eindeutigen Wahl des Fachärzte-Konsensus (100%) übertroffen.

Obwohl beide Semester in den beiden zuletzt diskutierten Fragen in Relation zu den anderen Aufgaben hinsichtlich der Musterlösung am weitesten voneinander divergierten, kann dem, aufgrund ihrer insignifikanten Differenzen bei der korrekten röntgenologischen Diagnostik, keine größere Bedeutung beigemessen werden.

5.2.1.3 Auswertung der Fragen nach der erwartungsgemäß nötigen und schließlich ausschlaggebenden Diagnostik zur Therapie-Wahl

In Bezug auf die Wahl der adäquaten Diagnostik zur Therapie-Wahl herrschte Parallelität zwischen den Antworten der Studierenden und dem Vergleich zum Goldstandard einerseits, wie auch zur publizierten Literatur auf der anderen Seite. Wohingegen sowohl die Probanden wie auch der Fachärzte-Konsens prädiagnostisch

auch der PSA eine ausreichende Suffizienz zur Behandlungs-Wahl beimaßen, ist in diesem Kontext zu unterstreichen, dass dies in über 75% der Fälle in Kombination mit der Selektion der DVT geschah. Diese Verknüpfung wurde prädiagnostisch mit 41% ebenfalls mehrheitlich (PSA: 24%, DVT:25%) von den acht Ärzten um Kämmerer et al. gewählt (24, 25).

Nach Sichtung beider Diagnostika entschieden sich wiederum 100% der Fachärzte für die DVT als ausschlaggebende Komponente für die Therapie-Wahl und auch unter den Studierenden erlitt die PSA einen signifikanten Abfall ($p < 0,001$) zu Gunsten der dreidimensionalen Option. Auch diese Verschiebung (DVT: 42%; PSA+DVT: 17%; PSA: 11%) lässt sich analog in der Literatur nachvollziehen (24, 25). Dem deutlich kleineren Wert für die ausschließliche Wahl der DVT (42%) in der Arbeit von Kämmerer et al. ist anzufügen, dass 30% der Probanden sich nicht auf eine der verfügbaren Optionen festlegten. Ähnliche Werte lieferten die Ergebnisse einer Studie von Shimamoto et al. aus dem Jahr 2017, die den Einfluss der DVT-Bildgebung auf die Diagnostik, Therapie-Wahl und Prognose bei MRONJ-Patienten mit Stadium 0 untersuchte (31). 82,6% der Oralchirurgen gaben dabei an durch die DVT maßgebliche Informationen zur Therapie-Wahl erhalten zu haben, nachdem diese zu Beginn der Studie eine DVT nur in 62,6% der Fälle für nötig hielten (31).

5.2.2 Einfluss der röntgenologischen Diagnostik auf die Gradierung und die Therapie-Wahl

5.2.2.1 Auswertung der Gradierung vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung

Bei einer zusammenfassenden Auswertung wies der Fachärzte-Konsens den zu befundenen Fällen zu 81,25% die fortgeschrittenen Stadien zwei bis drei zu. Dieser Anteil korrelierte mit den publizierten Raten anderer Einrichtungen, sodass die Fallauswahl damit hinsichtlich Lokalisation und Ausprägung der Erkrankung ein realitätsnahes Bild zu zeichnen scheint (282, 284). In diesem Kontext ist hinzuzufügen, dass die Studierenden die Befunde insgesamt unterbewerteten. Diese Tendenz verstärkte sich zudem bei Beobachtung des sechsten Semesters (Initialstadium: 6. Semester = 34,38 %; 10. Semester = 28,75 %).

Durch die Befundung der Bildgebungen fand sowohl bei der Gradierung der Fachärzte wie auch bei den Studierenden eine Verschiebung zu den progressiven Stadien zwei bis drei statt. Da die Studierenden des sechsten und zehnten Semesters die Fälle jedoch prä-diagnostisch deutlich öfter in das Stadium 0 (Studierende: 11,3%; Goldstandard: 0%) einstuften, führte der Erkenntnis-Gewinn trotz insgesamt progredienter Einteilung nicht zu einem signifikanten Zuwachs der korrekten Stadien-Gruppe zwei bis drei ($p=0,233$). Dennoch zeigte sich zusammenfassend ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen der prä- und postdiagnostischen Stadien-Evaluation der Studierenden ($p=0,024$). Wenngleich die erfahreneren Studierenden im Vergleich zu den Kommilitonen des sechsten Semesters sowohl vor als auch nach Befundung beider Bildgebungen durchschnittlich häufiger die fortgeschrittenen Stadien zwei bis drei wählten, war diese Differenz ($p=0,356$) und folgerichtig auch die Unterschiede in der Korrektheit der Gradierung zwischen den Semestern nicht signifikant.

Allerdings konnte laut Pearson eine signifikante Korrelation ($p=0,039$) zwischen einer korrekten Evaluation der dreidimensionalen Bildgebung und der richtigen postdiagnostischen Stadien-Wahl aufgezeigt werden. Dass dieser Zusammenhang nicht auch zur adäquaten Einschätzung der röntgenologischen Charakteristika in der PSA gefunden wurde ($p=0,505$), stand in Korrespondenz mit den Angaben der Studierenden zur beschriebenen ausschlaggebenden Diagnostik zur Stadien-Wahl (DVT: 80%).

Die Resultate dieser Studie hinsichtlich der diagnostischen Unterlegenheit der PSA gegenüber der DVT bilden die Erkenntnisse der fachspezifischen Publikationen ab (26-33, 254, 285-287). Diese attestieren der DVT die höhere diagnostische Güte zudem mit Nachdruck in Bezug auf Früherkennung der Pathologie sowie der Differentialdiagnostik (26-33, 254, 285-287). So postulierten beispielsweise Klingelhöffer et al. die Unzulänglichkeiten der zweidimensionalen Routine-Bildgebung in der frühzeitigen Diagnose aufgrund der Abwesenheit eines signifikanten Zusammenhangs zwischen radiologischen Merkmalen und einer antiresorptiven Medikation in Patienten vor Manifestierung der MRONJ (254). Im Jahr 2018 fanden in der DVT wiederum zwei Forschergruppen um Goller-Bulut et al. und Soundia et al. Hinweise auf aussichtsreiche Indikatoren zur Identifikation von MRONJ-Patienten vor Exposition des Kieferknochens in der Mundhöhle und zur Abgrenzung dieser Fälle von dentalen Foci (32, 287). Eine Untersuchung von Gaêta-Araujo et al. offenbarte überdies 2020 eine weitere Stärke der Volumetomographie unter

differentialdiagnostischen Gesichtspunkten (27). Bei dem Vergleich zur zweidimensionalen Bildgebung gelang es den Probanden in der DVT deutlich häufiger (PSA: 75%; DVT: 90%) die MRONJ aus einem Kollektiv von osteologischen Pathologien, wie Osteoradionekrosen und Osteomyelitiden, korrekt zu identifizieren (27).

5.2.2.2 Auswertung der Therapie-Wahl vor und nach Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung

Bezüglich der Therapie-Wahl konnte bereits bei der Fusion der prä- und postdiagnostischen Aussagen eine studentische Favorisierung geringer Invasivität (chirurgische Therapie in ITN: 48,1%) gegenüber den vergleichsweise radikaleren Behandlungsstrategien des Fachärzte-Konsensus (chirurgische Therapie in ITN: 81,3%) festgestellt werden. Die daraus resultierenden Fehler hinsichtlich einer adäquaten Behandlungsplanung in Relation zum Goldstandard betrafen beide Ausbildungsstufen. Hierbei ist jedoch zu betonen, dass die Interpretation der Ergebnisse dieses Aufgabentyps eine andere Perspektive erfordert als beispielsweise die Auswertung der Gradierungs-Wahl. Während dem Fragebogen zur Stadien-Evaluation die offizielle Definition der jeweiligen Stufen nach AAOMS angefügt war, mussten die Probanden bei der Therapie-Wahl zum einen auf ihr gelerntes Wissen zurückgreifen und dieses darüber hinaus noch im Sinne eines Lerntransfers korrekt anwenden können.

In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass die Auswertung der Aussagen des Fachärzte-Konsensus auf eine kongruente Anwendung der Leitlinien-Empfehlungen von Schiegnitz et al. schließen lässt (10). Nachdem dieses Schreiben zum Beispiel für progrediente Befunde eine umfassende operative Behandlung nahelegt, korrelieren auch in der Musterlösung dieser Studie die Auswahl fortgeschrittener Stadien mit der chirurgischen Therapie in Allgemeinanästhesie (jeweils 81,25% der Fälle) (10). Ebenso empfehlen die Autoren der Leitlinie diese Behandlungswahl unter i.v. Antibiose durchzuführen (10). Auch dieser Vorschlag wurde anhand der vorliegenden Daten von dem Fachärzte-Konsensus umgesetzt (chirurgischen Therapie in Allgemeinanästhesie: 81,3%; stationäre Aufnahme zur i.v. Antibiose: 81,3%).

Wie auch im Falle der Gradierung führte die Sichtung der röntgenologischen Bildgebung auch bei der Therapie-Wahl durchschnittlich zu einer - im Vergleich zu Kontrollgruppe - verbesserten Einschätzung der Studierenden. So gewann die chirurgische Behandlung in ITN mit einer postdiagnostischen Steigerung um 4,7 % signifikant ($p=0,038$) Zulauf. 30 % der Studierenden des sechsten und zehnten Semesters revidierten ihre Wahl nach der Röntgendiagnostik zu Gunsten dieser Therapie-Option. Konsequenterweise erfolgt diese Entwicklung primär auf Kosten der operativen Alternative in Form der chirurgischen Behandlung unter LA (-4,9 %). Diese Beobachtungen verliefen parallel zu den Ergebnissen von Kämmerer et al. (24, 25). Deren Auswertung ergab eine Änderung in der Behandlungsstrategie in Richtung der invasiveren Alternativen in 10,9 % der Fälle zu einem postdiagnostischen Gesamt-Anteil von 86,1 % für die Kombination aus chirurgischer Herangehensweise mit systemischer Antibiose unter stationären Kautelen (24, 25). Auch andere Quellen stellten wiederholt die exaktere Abbildung des pathologischen Ausmaßes und der röntgenologischen Veränderungen durch die DVT unter Beweis und beleuchteten dessen Verbindung zu einer adäquaten Therapie-Entscheidung (26, 28, 30, 31, 33). So maßen beispielsweise Cankaya et al. eine signifikante Kongruenz zwischen der Ausdehnung in den dreidimensionalen Datensätzen und dem histopathologischen Umfang im Tierversuch (28). Olutayo et al. leiteten in einer Vergleichsstudie beider Bildgebungen aus der DVT-exklusiven Entdeckung von röntgenologischen Kennzeichen und der realitätsgetreuen Abbildung des nekrotischen Knochens ebenfalls den größeren Nutzen zur chirurgischen Behandlungsplanung ab (30). Die Ergebnisse von Shimamoto et al. deuteten zudem auf die Bedeutung der volumetomographischen Diagnostik gegenüber dem klinischen und zweidimensionalen Bild bei der Therapie-Wahl von MRONJ-Patienten mit Stadium 0 hin (31). Auch in diesem Kontext beeinflusste der Zusatz der DVT-Diagnostik die Behandlungswahl der Oralchirurgen und die Abgrenzung zu dentalen Erkrankungen auf signifikante Art und Weise (31).

Dennoch ist trotz positiven Tendenzen bei den beschriebenen Optionen in beiden Semestern eine statistisch unauffällige Verschlechterung (6. Semester: $p=0,077$; 10. Semester: $p=0,096$) des therapie-bezogenen Wissens-Punktwertes zu nennen. Dies resultierte aus der hundertprozentigen, postdiagnostischen Wahl der invasivsten Behandlungsmöglichkeiten in Form der Kombination aus chirurgischer Therapie in ITN und der systemischen Antibiose unter stationären Kautelen durch den Fachärzte-

Konsens. Während in der prädiagnostischen Musterlösung auch noch zu 25% für die konservative Herangehensweise plädiert wurde, konnten der Umfang der Diskrepanzen zum Goldstandard nach der Röntgendiagnostik nicht durch die richtigen Entwicklungen der Studierenden-Evaluation ausgeglichen werden. Es lässt sich also summieren, dass sich die Entscheidungsfähigkeit der auszubildenden Zahnmediziner zur adäquaten Therapie-Wahl trotz relativer Verschlechterung zur Musterlösung durch die Diagnostik der röntgenologischen Bildgebung verbessert hat.

Aufgrund der laut Pearson signifikanten Korrelation ($p=0,039$) zwischen der Fähigkeit zur korrekten postdiagnostischen Gradierung und der anschließend richtigen Behandlungswahl, lässt sich außerdem unter Vorbehalt ableiten, dass die Studierenden mithilfe der bildgebenden Verfahren besser in der Lage waren das Therapiemaß adäquat einzuschätzen. Auch wenn dieser Zusammenhang prädiagnostisch nicht gezeigt werden konnte, bedarf diese These weiterführender Untersuchung.

Des Weiteren waren zwischen beiden Ausbildungsstufen mit Fokus auf die Therapie-Wahl weder hinsichtlich der Rohdaten noch der binären Auswertung auffällige Differenzen zu vermerken. Einzig die Studierenden des erfahreneren Semesters zeigten postdiagnostisch eine Goldstandard-konforme, aber statistisch unauffällige ($p=0,3$), Neigung zur i.v. AB-Applikation unter stationärer Aufnahme (+6,2 %).

5.2.3 Auswertung des Gesamt-Wissens-Punktwertes durch Vergleich zur Musterlösung

Die Analyse der Gesamt-Wissen-Punktwertes fasste die bereits beschriebenen Abweichungen der beiden Ausbildungsstufen zur Musterlösung und zueinander zusammen. Auf diese Weise erschien die erreichte Leistungsquote von durchschnittlich 59 % der Maximalpunktzahl (248) nicht außerordentlich beachtlich und außerdem verdeutlichte sowohl der Mittelwertvergleich (6. Semester: 145,2; 10. Semester: 145,3) wie auch der Äquivalenz-Test ($p=0,0315$) die Abwesenheit eines signifikanten Lernzuwachses der Studierenden bei den abgefragten Inhalten durch die Absolvierung der klinischen Semester. Diese Erkenntnis führte zur Bestätigung der Alternativhypothese dieser Studie und untermauerte die kompromittierenden Ergebnisse hinsichtlich des studentischen Wissens zu dieser Pathologie in der bisher

publizierten Literatur (36-41). Dabei war in der Vergangenheit vor allem die korrekte Erkennung der pharmakologischen und industriellen Namen von Bisphosphonaten, deren Indikationen und Risikofaktoren beziehungsweise Präventionsmaßnahmen von Interesse für die Versuchsleiter (36-41). Beinhaltete das Studiendesign darüber hinaus praktische Fragestellungen, waren diese vornehmlich auf die zahnärztliche Behandlung von Patienten unter antiresorptiver Medikation ausgerichtet (37, 40, 41). So wurden die Studierenden beispielsweise in den Arbeiten von Escobedo et al. und Rosella et al. um die Einschätzung der adäquaten Invasivität bei hypothetischen Fallbeispielen mit verschiedener Antiresorptiva-Applikation sowie unterschiedlich langen Intervallen der Medikationen gebeten (37, 41). Diese Fragen im zumeist geschlossenen Stil offenbarten mitunter große Wissenslücken der Probanden (37, 41). Im Vergleich zur konsensbasierten Musterlösung aus fünf Experten ergab die Auswertung von Escobedo et al. eine Quote von durchschnittlich 40,46 % korrekten Antworten in diesem Bereich (41). In der gleichen Fragestellung bewies die Forschergruppe eine Verbesserung der Therapie-Einschätzungen der Studierenden um 13,58 % durch die Implementierung einer vertiefenden Lehre verteilt auf das zweite, vierte und fünfte Jahr des Studiums (41).

Die Evaluation studentischer Fähigkeiten zur Transferleistung ihres Wissens in dieser Thematik zu Gradierung und kieferchirurgischer Therapie-Wahl auf Basis röntgenologischen Befunden in zweierlei Bildgebungen fand nach unserem Kenntnisstand bislang nicht statt. Das erschwert den aussagekräftigen Vergleich dieser Arbeit hinsichtlich der Gesamtauswertung der Antworten-Richtigkeit zu anderen Studien zur Erforschung des studentischen Wissensstandes auf diesem Gebiet.

Diesbezüglich ist erneut darauf hinzuweisen bei der Beurteilung der studentischen Leistungen in dieser Untersuchung die dichotome Auswertung und das, insbesondere im Vergleich zu anderen Studiendesigns dieser Thematik, hohe Anforderungsprofil dieser Arbeit zu berücksichtigen (siehe 5.1 Diskussion des Studiendesigns) (36-41).

Des Weiteren können der signifikante Varianz-Anstieg ($p=0,026$) des Gesamt-Wissens-Punktwertes des zehnten Semesters sowie auch dessen asymmetrische Distribution zu Gunsten höherer Punktwerte zum Anlass genommen werden, Vermutungen über eine unbemerkte Überlegenheit der erfahreneren Studierenden anzustellen. Diese Auffälligkeiten ließen sich ebenfalls im Rahmen der Befundung der beiden Bildgebungen beobachten (höhere Varianz der Evaluationen in der DVT und

asymmetrische Datenverteilung bei der PSA). Und obwohl dieses Kollektiv der Probandengesamtheit auch bei der Gradierung häufiger zu den fortgeschritteneren Stadien tendierte und die Befunde damit durchschnittlich weniger oft unterbewertet als die Kommilitonen des sechsten Semesters, so bedarf es in jedem Fall weiterer Untersuchungen zur Formulierung aussagekräftiger Thesen zu einem potenziellen Lernzuwachs.

6 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war die Evaluation von Zahnmedizin-Studierenden unterschiedlichen Ausbildungsstandes hinsichtlich ihrer Fähigkeiten einer spezifischen, kieferchirurgischen Therapie-Wahl von MRONJ-Erkrankungen auf Basis klinischer und röntgenologischer Bildgebungen. Außerdem wurde das Vermögen zur adäquaten Stadien-Einstufung sowie der Einfluss der Röntgendiagnostik in Form von Panoramaschichtaufnahmen und Datensätzen der DVT auf Gradierung und Therapie-Entscheidung überprüft. Die Befragung fand zur Erörterung eines Lernzuwachses im ersten und letzten Jahr der klinischen Ausbildung statt und wurde mittels eines Vergleiches zu der Musterlösung dreier Fachärzte für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bezüglich deren Richtigkeit kontrolliert.

Bei der Benotung von sechs röntgenologischen Charakteristika zeigte sich bei den Studierenden durchschnittlich eine signifikant ($p < 0,001$) bessere Bewertung der DVT gegenüber der PSA (PSA: 2,62, DVT: 2,26). Diese Ergebnisse stimmen mit der Auswertung von Kämmerer et al. überein (24, 25). Obwohl die Studierenden des zehnten Semesters dabei beide Bildgebungen, teilweise statistisch auffällig (PSA: $p = 0,037$), besser beurteilten, blieb eine signifikante Differenz in Bezug auf die Richtigkeit der Befunde aus. Tatsächlich offenbarten die Studierenden im Vergleich zu anderen Aufgaben bei der Befundung beider Bildgebungsverfahren ihre größten Schwächen.

Während die Auszubildenden der Zahnmedizin die Befunde bei der Gradierung unterbewerteten und ebenso bei der Therapie-Wahl zu wenig invasiv agierten, zeigten sich beidseits signifikante Differenzen durch die zwischenzeitliche Befundung der röntgenologischen Bildgebungen. So revidierten 30 % der Probanden ihre Therapie-Entscheidung nach der entsprechenden Diagnostik zu Gunsten der invasivsten Behandlungsalternative in Form der chirurgischen Therapie in ITN. Diese Option war laut Musterlösung in 81,25 % der Fälle zutreffend und erhielt durch die Bildgebungen auch bei den Studierenden einen signifikanten Zulauf ($p = 0,038$) von 4,7 %. Dazu übereinstimmend zeichnete auch die Auswertung der Fragen nach der Suffizienz der PSA zur Behandlungsplanung und der ausschlaggebenden Diagnostik zur Stadien- und Therapie-Wahl das eindeutige Bild einer übergeordneten klinischen Relevanz der DVT als diagnostisches Werkzeug in dem Umgang mit dieser Pathologie. Diese

Erkenntnis konnte bislang mehrfach in der Literatur bestätigt werden (24-33, 254, 285-287). Darüber hinaus unterstrichen mehrere Arbeiten in den letzten Jahren das Potenzial der DVT im Bereich der Früherkennung und Differentialdiagnostik durch die Erweiterung der relevanten röntgenologischen Charakteristika um weitere Indizes (26-33, 254, 285-287).

Insgesamt wurden dabei die Ergebnisse der vorhandenen Literatur zum studentischen Kenntnisstand in dieser Materie bestätigt (36-41). Bei einer durchschnittlichen Leistung von 59% der maximal zu erreichenden Punktzahl ließen darüber hinaus Mittelwertvergleich (6. Semester: 145,2; 10. Semester: 145,3) und Äquivalenz-Test ($p=0,0315$) Hinweise auf einen signifikanten Unterschied beider Ausbildungsgrade vermissen. Dennoch sind die diagnostischen Möglichkeiten in diesem Umfang und die darauf fußenden Transferansprüche an die Studierenden zur Wahl einer kieferchirurgischen Behandlungsstrategie nach unserem Wissen bislang einzigartig und erschweren somit die detaillierte Gegenüberstellung zu anderen Arbeiten dieser Thematik (36-41).

Vor diesem Hintergrund und der mutmaßlich noch zunehmenden klinischen Bedeutsamkeit von sowohl der DVT als auch der MRONJ in der Zahnmedizin, erscheint eine suffiziente Ausbildung der Studierenden in diesen Bereichen sinnvoll und wichtig (18, 20, 28). Diese Studie beleuchtete dabei erneut den studentischen Aufholbedarf in diesem Kontext, wengleich vor allem die DVT die Entscheidungen der Probanden insgesamt positiv beeinflussten (36-41). Des Weiteren konnte trotz teilweise antagonistischer Indizien kein signifikanter Wissenszuwachs durch die klinische Ausbildung bestätigt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse und da die Implementierung eines MRONJ-Seminars zur Vertiefung des studentischen Wissensstandes in der Vergangenheit bereits positive Resultate erzielen konnte, erscheint der weitere Ausbau der Lehre in dem Zusammenhang dieser Erkrankung sowie der (dreidimensionalen) Röntgendiagnostik folgerichtig (41).

7 Literaturverzeichnis

1. Mallya SM, Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiol Clin North Am.* 2018;56(1):77-89.
2. 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.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
4. Salvatore L, Ruggiero TBD, John Fantasia, Reginald Goodday, Tara Aghaloo, Bhoomi Mehrotra, Felice O’Ryan. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2014.
5. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, et al. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2019;27(2):383-94.
6. 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.
7. Mehrotra B. Antiresorptive Therapies for the Treatment of Malignant Osteolytic Bone Disease. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):561-6.
8. Watts N, Bilezikian J, Camacho P, Greenspan S, Harris S, Hodgson S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice.* 2010;16(Supplement 3):1-37.
9. Hanley DA, McClung MR, Davison KS, Dian L, Harris ST, Miller PD, et al. Western Osteoporosis Alliance Clinical Practice Series: Evaluating the Balance of Benefits and Risks of Long-Term Osteoporosis Therapies. *Am J Med.* 2017;130(7):862 e1- e7.
10. Eik Schiegnitz BA-N, Sebastian Hoefert, Sven Otto, Christoph Pautke, Oliver Ristow, Pit Voss, Knut A. Grötz. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). AWMF2018.

11. 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.
12. Hallmer F, Bjornland 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.
13. Ulmner M, Jarnbring F, Törring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2014;72(1):76-82.
14. 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.
15. 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.
16. 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 research.* 2012;32(8):3527-34.
17. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):509-16.
18. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104.
19. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):479-87.
20. Berg BI, Mueller AA, Augello M, Berg S, Jaquier C. Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel).* 2016;4(3):29.
21. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(7):603-8.
22. Shah N, Bansal N, Logani A. Recent advances in imaging technologies in dentistry. *World J Radiol.* 2014;6(10):794-807.

23. Suomalainen A, Pakbaznejad Esmaeili E, Robinson S. Dentomaxillofacial imaging with panoramic views and cone beam CT. *Insights Imaging*. 2015;6(1):1-16.
24. Kammerer PW, Thiem D, Eisenbeiss C, Dau M, Schulze RK, Al-Nawas B, et al. Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;121(4):419-24.
25. Eisenbeiß CN. Diagnostik der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose mittels Digitaler Volumentomographie und der Panoramaschichtaufnahme im Vergleich [Med. Diss.]: Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2013.
26. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs*. 2009;189(1-4):284-8.
27. Gaêta-Araujo H, Vanderhaeghen O, Vasconcelos KdF, Coucke W, Coropciuc R, Politis C, et al. Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? *Oral Diseases*. 2020.
28. Cankaya AB, Erdem MA, Isler SC, Demircan S, Soluk M, Kasapoglu C, et al. Use of Cone-Beam Computerized Tomography for Evaluation of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in an Experimental Rat Model. *International Journal of Medical Sciences*. 2011;8(8):667-72.
29. Guggenberger R, Koral E, Zemmann W, Jacobsen C, Andreisek G, Metzler P. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. *Skeletal Radiol*. 2014;43(12):1669-78.
30. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde FV, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res*. 2010;1(2):e3.
31. Shimamoto H, Grogan TR, Tsujimoto T, Kakimoto N, Murakami S, Elashoff D, et al. Does CBCT alter the diagnostic thinking efficacy, management and prognosis of patients with suspected Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws? *Dentomaxillofacial Radiology*. 2017;46(xxxx):20170290.
32. Soundia A, Hadaya D, Mallya SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(6):537-44.

33. Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(5):753-64.
34. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiodt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:177-87.
35. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol.* 2012;23(1):193-200.
36. Franchi S, Bruccoli M, Boffano P, Dosio C, Benech A. Medical students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2019.
37. Rosella D, Papi P, Pompa G, Capogreco M, De Angelis F, Di Carlo S. Dental students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Eur J Dent.* 2017;11(4):461-8.
38. de Lima PB, Brasil VL, de Castro JF, de Moraes Ramos-Perez FM, Alves FA, dos Anjos Pontual ML, et al. Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer.* 2015;23(12):3421-6.
39. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Minano F, Gomez-Garcia F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. *J Eval Clin Pract.* 2010;16(5):878-82.
40. Escobedo M, Garcia-Consuegra L, Junquera S, Olay S, Ascani G, Junquera L. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A survey of knowledge, attitudes, and practices among dentists in the principality of Asturias (Spain). *J Stomatol Oral Maxi.* 2018;119(5):395-400.
41. Escobedo MF, Garcia-Consuegra L, Gay S, Alvarez L, Olay S, Ascani G, et al. Influence of the teaching program on the learning in knowledge and practice of osteonecrosis of the jaws produced by antiresorptives in dental students of the Principality of Asturias (Spain). *J Clin Exp Dent.* 2017;9(12):e1402-e7.
42. Migliorati CA. Bisphosphanates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4253-4.

43. 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.
44. 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.
45. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(5):959-63.
46. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):4037-8.
47. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(53).
48. 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.
49. Rugani P, Luschin G, Jakse N, Kirnbauer B, Lang U, Acham S. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):401-7.
50. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grotz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer.* 2009;115(8):1631-7.
51. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, et al. Incidence and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in Advanced Cancer Patients after Treatment with Zoledronic Acid or Denosumab: A Retrospective Cohort Study. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(12):1850-5.
52. Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA, Thomas C, Thuroff 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.
53. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1099-106.
54. Loyson T, Van Cann T, Schoffski 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.

55. 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. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341-7.
56. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2773-83.
57. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4483-92.
58. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677-92.
59. 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.
60. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(3):603-9.
61. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983;41(5):283-8.
62. Bras J, de Jonge HK, van Merkesteyn JP. Osteoradionecrosis of the mandible: pathogenesis. *Am J Otolaryngol*. 1990;11(4):244-50.
63. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19(1):80-100.
64. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother*. 2005;39(4):668-77.
65. Ebetino FH, Hogan AML, Sun ST, Tsoumpra MK, Duan XC, Triffitt JT, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*. 2011;49(1):20-33.
66. van Beek ER, Lowik CW, Ebetino FH, Papapoulos SE. Binding and antiresorptive properties of heterocycle-containing bisphosphonate analogs: structure-activity relationships. *Bone*. 1998;23(5):437-42.

67. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(6):551-70.
68. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Grundker C, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(3):680-6.
69. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001;142(12):5050-5.
70. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1059-66.
71. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-45.
72. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2006;103(20):7829-34.
73. 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.
74. Santini D, Vespasiani Gentilucci U, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Ann Oncol.* 2003;14(10):1468-76.
75. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res.* 2007;86(11):1022-33.
76. 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.
77. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995;10(10):1478-87.

78. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest.* 1989;83(6):1930-5.
79. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):42-9.
80. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997;12(10):1700-7.
81. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-809.
82. Singer FR, Bone HG, 3rd, Hosking DJ, Lyles KW, Murad MH, Reid IR, et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4408-22.
83. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: A double-blind, randomized dose–response study. *Cancer.* 2001;91(7):1191-200.
84. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer.* 2006;14(5):408-18.
85. Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6258s-63s.
86. Berenson JR, Yellin O, Boccia RV, Flam M, Wong SF, Batuman O, et al. Zoledronic acid markedly improves bone mineral density for patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone loss. *Clin Cancer Res.* 2008;14(19):6289-95.
87. Huang S, Lin H, Zhu X, Chen X, Fan L, Liu C. Zoledronic acid increases bone mineral density and improves health-related quality of life over two years of treatment in Chinese women with postmenopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol.* 2014;65(2):96-104.
88. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1221-7.
89. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Cocks K, Bell SE, Szubert AJ, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple

myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9757):1989-99.

90. Yuasa T, Kimura S, Ashihara E, Habuchi T, Maekawa T. Zoledronic acid - a multiplicity of anti-cancer action. *Curr Med Chem*. 2007;14(20):2126-35.

91. Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weissinger F, Tony HP, Wilhelm M. Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood*. 2000;96(2):384-92.

92. Mariani S, Muraro M, Pantaleoni F, Fiore F, Nuschak B, Peola S, et al. Effector $\gamma\delta$ T cells and tumor cells as immune targets of zoledronic acid in multiple myeloma. *Leukemia*. 2005;19(4):664.

93. Hatoum HT, Lin SJ, Guo A, Lipton A, Smith MR. Zoledronic acid therapy impacts risk and frequency of skeletal complications and follow-up duration in prostate cancer patients with bone metastasis. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):55-62.

94. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2005;4(1):31-7.

95. Heikkila P, Konttinen Y. MMP. inhibition and downregulation by bisphosphonates. *Ann NY Acad Sci*. 1999;878:453-65.

96. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int*. 1999;9 Suppl 2(8):S66-80.

97. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf*. 1996;14(3):158-70.

98. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):346-7.

99. Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Paterson WG, Meddings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(3):634-40.

100. Patel DV, Horne A, House M, Reid IR, McGhee CN. The incidence of acute anterior uveitis after intravenous zoledronate. *Ophthalmology*. 2013;120(4):773-6.

101. Patel DV, Bolland M, Nisa Z, Al-Abuwsfi F, Singh M, Horne A, et al. Incidence of ocular side effects with intravenous zoledronate: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):499-503.

102. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1997;234(1):137-42.

103. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-19.
104. 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.
105. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1221-8.
106. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(5):615-22.
107. Iranikhah M, Wilborn TW, Wensel TM, Ferrell JB. Denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastasis from solid tumor. *Pharmacotherapy*. 2012;32(3):274-84.
108. Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Ann Pharmacother*. 2009;43(9):1445-55.
109. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9.
110. 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.
111. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao 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.
112. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
113. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer:

- results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):39-46.
114. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(1):97-104.
115. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1564-71.
116. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4431-7.
117. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, von Moos R, Fallowfield L, Mathias SD, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer*. 2013;119(4):832-8.
118. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(30):4875-82.
119. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
120. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res*. 2012;18(16):4415-24.
121. Lopez-Pousa A, Martin Broto J, Garrido T, Vazquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(6):419-30.
122. FDA Approves Amgen's XGEVA® (denosumab) For The Treatment Of Giant Cell Tumor Of Bone [press release]. 2013.
123. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, Group EGW. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3(suppl_3):iii124-37.

124. Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien zu minimieren. [press release]. 2014.
125. Kaplon H, Muralidharan M, Schneider Z, Reichert JM. Antibodies to watch in 2020. *MAbs*. 2020;12(1):1703531.
126. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(3):419-28.
127. Hadaya D, Gkouveris I, Soundia A, Bezouglaia O, Boyce RW, Stolina M, et al. Clinically relevant doses of sclerostin antibody do not induce osteonecrosis of the jaw (ONJ) in rats with experimental periodontitis. *J Bone Miner Res*. 2019;34(1):171-81.
128. Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/beta-catenin signaling within and from osteocytes. *Bone*. 2013;54(2):244-9.
129. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412-20.
130. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532-43.
131. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Seminars in oncology*. 2006;33:S1-S7.
132. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86(3):353-64.
133. Keating GM. Bevacizumab: a review of its use in advanced cancer. *Drugs*. 2014;74(16):1891-925.
134. Gotink KJ, Verheul HM. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1-14.
135. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(2):120-4.
136. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, Vardas E, Tzerbos F, Labropoulos S. Osteonecrosis of the jaw in a patient with chronic myelogenous leukemia receiving imatinib-a case report with clinical implications. *Forum Clin Oncol*. 2013;4:29-33.
137. Abel Mahedi Mohamed H, Nielsen CEN, Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in

- combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(2):157-63.
138. Patel V, Sproat C, Kwok J, Tanna N. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(5):e257-e60.
139. Marino R, Orlandi F, Arecco F, Gandolfo S, Pentenero M. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J.* 2015;60(4):528-31.
140. 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.* 2016;102(Suppl. 2):S74-S7.
141. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *Br Dent J.* 2015;219(5):203-7.
142. Elice F, Rodeghiero F. Side effects of anti-angiogenic drugs. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S50-3.
143. Eguia A, Bagan-Debon L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(1):e71-e83.
144. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA.* 2018;320(13):1360-72.
145. Chan ES, Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2013;71 Suppl 1:S5-8.
146. Henien M, Carey B, Hullah E, Sproat C, Patel V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(6):e283-e7.
147. Kezic A, Popovic L, Lalic K. mTOR Inhibitor Therapy and Metabolic Consequences: Where Do We Stand? *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:2640342.
148. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(2):255-7.
149. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(8):e302-4.
150. Omarini C, Filieri ME, Depenni R, Grizzi G, Cascinu S, Piacentini F. Osteonecrosis of the Jaw in a Breast Cancer Patient Treated with Everolimus and a Single Dose of Zoledronic Acid. *Breast J.* 2017;23(5):610-1.
151. Berti-Couto SA, Vasconcelos AC, Iglesias JE, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Diabetes mellitus and corticotherapy as risk factors for alendronate-

- related osteonecrosis of the jaws: a study in Wistar rats. *Head Neck*. 2014;36(1):84-93.
152. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*. 2012;41(2):183-90.
153. Cassoni A, Romeo U, Terenzi V, Della Monaca M, Rajabtok Zadeh O, Raponi I, et al. Adalimumab: Another Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? *Case Rep Dent*. 2016;2016:2856926.
154. Keribin P, Guerrot D, Jardin F, Moizan H. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient Presenting With Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder Treated With Rituximab: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(12):2599-605.
155. Polk BI, Rosenwasser LJ. Biological Therapies of Immunologic Diseases: Strategies for Immunologic Interventions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(2):247-59.
156. McCoy KD, Le Gros G. The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses. *Immunol Cell Biol*. 1999;77(1):1-10.
157. 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 Oncol*. 2015;51(12):e100-1.
158. Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):6958-62.
159. Nicolatou-Galitis O, Galiti D, Moschogianni M, Sachanas S, Edwards BJ, Migliorati CA, et al. Osteonecrosis of the jaw in a patient with acute myeloid leukemia, who received azacitidine. *J Cancer Metastasis Treat*. 2016;2:220-3.
160. DeSesa CR, Appugounder S, Haberland C, Johnson MP. Osteonecrosis of the Jaw in Association With Chemotherapy in the Setting of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(2):292-301.
161. Planchard D, Mazieres J, Riely GJ, Rudin CM, Barlesi F, Quoix EA, et al. Interim results of phase II study BRF113928 of dabrafenib in BRAF V600E mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):8009-.
162. Luke JJ, Ott PA. New developments in the treatment of metastatic melanoma—role of dabrafenib—trametinib combination therapy. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2014;6:77.
163. 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.

164. Bramati A, Girelli S, Farina G, Dazzani MC, Torri V, Moretti A, et al. Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab.* 2015;33(1):119-24.
165. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, Galitis E, Labropoulos S, Tsimpidakis A, et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(6):699-706.
166. 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. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1871-82.
167. 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. *J Bone Miner Res.* 2013;28(7):1631-40.
168. Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol.* 2009;144(5):667-76.
169. Moreira MS, Katayama E, Bombana AC, Marques MM. Cytotoxicity analysis of alendronate on cultured endothelial cells and subcutaneous tissue. a pilot study. *Dent Traumatol.* 2005;21(6):329-35.
170. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(3):232-40.
171. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral oncology.* 2009;45(2):164-72.
172. Infante-Cossio P, Lopez-Martin JC, Gonzalez-Cardero E, Martinez-de-Fuentes R, Casas-Fernandez-Tejerina A. Osteonecrosis of the maxilla associated with cancer chemotherapy in patients wearing dentures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(7):1587-92.
173. 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.

174. Dayisoylu EH, Senel FC, Ungor C, Tosun E, Cankaya M, Ersoz S, et al. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(11):1475-80.
175. Kuroshima S, Kovacic BL, Kozloff KM, McCauley LK, Yamashita J. Intra-oral PTH administration promotes tooth extraction socket healing. *J Dent Res.* 2013;92(6):553-9.
176. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2473-4.
177. 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.
178. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(4):570-8.
179. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Troltsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(9):1515-25.
180. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H. Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):271-84.
181. Bouvier M, Hylander WL. Effect of bone strain on cortical bone structure in macaques (*Macaca mulatta*). *J Morphol.* 1981;167(1):1-12.
182. Matsuura T, Tokutomi K, Sasaki M, Katafuchi M, Mizumachi E, Sato H. Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone collagen: relevance to clinical dentistry. *Biomed Res Int.* 2014;2014:769414.
183. Burr DB, Martin RB, Schaffler MB, Radin EL. Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *J Biomech.* 1985;18(3):189-200.
184. O'Brien FJ, Brennan O, Kennedy OD, Lee TC. Microcracks in cortical bone: how do they affect bone biology? *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3(2):39-45.
185. Chai Y, Maxson RE, Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn.* 2006;235(9):2353-75.

186. Wehrhan F, Amann K, Möbius P, Weber M, Preidl R, Ries J, et al. BRONJ-related jaw bone is associated with increased Dlx-5 and suppressed osteopontin—implication in the site-specific alteration of angiogenesis and bone turnover by bisphosphonates. *Clinical oral investigations*. 2015;19(6):1289-98.
187. Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):61-70.
188. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):1055-61.
189. 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.
190. Guarneri V, Miles D, Robert N, Dieras 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 Res Treat*. 2010;122(1):181-8.
191. Misso G, Porru M, Stoppacciaro A, Castellano M, De Cicco F, Leonetti C, et al. Evaluation of the in vitro and in vivo antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid. *Cancer Biol Ther*. 2012;13(14):1491-500.
192. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsionis 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.
193. Tardast A, Sjoman R, Loes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci*. 2015;23(3):310-4.
194. Iwamoto J, Yago K, Sato Y, Matsumoto H. Teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in an elderly Japanese woman with severe osteoporosis. *Clin Drug Investig*. 2012;32(8):547-53.
195. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2396-405.

196. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *Journal of Oral Implantology*. 2007;33(6):371-82.
197. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(2):322-6.
198. Gerard DA, Carlson ER, Gotcher JE, Pickett DO. Early inhibitory effects of zoledronic acid in tooth extraction sockets in dogs are negated by recombinant human bone morphogenetic protein. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(1):61-6.
199. Lopes RN, Rabelo GD, Rocha AC, Carvalho PA, Alves FA. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1288-95.
200. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111(2):153-63.
201. 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.
202. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2008;30(9):1224-30.
203. Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):127-34.
204. Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(6):e429-35.
205. 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.
206. Voss PJ, Poxleitner P, Schmelzeisen R, Stricker A, Semper-Hogg W. Update MRONJ and perspectives of its treatment. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2017;118(4):232-5.

207. 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.
208. Mucke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(5):907-13.
209. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014;50(11):1049-57.
210. Fliefel R, Troeltsch M, Kuhnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-85.
211. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1073-80.
212. Schubert M, Klatte I, Linek W, Muller B, Doring K, Eckelt U, et al. The Saxon Bisphosphonate Register - Therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncology.* 2012;48(4):349-54.
213. 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 medical weekly.* 2012;142(2526).
214. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci.* 2010;25(1):101-13.
215. Grötz KA, Al-Nawas B. Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose. *Der MKG-Chirurg.* 2016;9(3):207-17.
216. Otto S, Pautke C, Arens D, Poxleitner P, Eberli U, Nehrbass D, et al. A Drug Holiday Reduces the Frequency and Severity of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Minipig Model. *J Bone Miner Res.* 2020.
217. Pasler FA. *Zahnärztliche Radiologie : 11 Tabellen.* 5., aktualis. Aufl. ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2008.
218. Fuhrmann A. *Zahnärztliche Radiologie.* Stuttgart u.a.: Thieme; 2013.

219. Behfar L. Fehlpositionierungsbedingte „Verzerrungen“ der Panoramaschichtaufnahme [Med. Diss.]: Universität Hamburg; 2005.
220. Hallikainen D. History of panoramic radiography. *Acta Radiol.* 1996;37(3 Pt 2):441-5.
221. Paatero YV. Pantomography in Theory and Use. *Acta Radiologica.* 1954;41(4):321-35.
222. Paatero YV. Stereoscopy in ortho-radial pantomography of the jaws. *Acta radiol.* 1959;51(6):449-52.
223. Paatero YV. Pantomography and orthopantomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1961;14:947-53.
224. Manson-Hing LR. Pantomography today. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972;34(5):832-7.
225. Tronje G, Welander U, McDavid WD, Morris CR. Image distortion in rotational panoramic radiography. VI. Distortion effects in sliding systems. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1982;23(2):153-60.
226. Dove SB, McDavid WD, Welander U, Tronje G. Preliminary evaluation of a digital system for rotational panoramic radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(5):623-32.
227. McDavid WD, Dove SB, Welander U, Tronje G. Electronic system for digital acquisition of rotational panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(4):499-502.
228. Welander U, McDavid W, Tronje G, Morris C. An analysis of different planes within the image layer in rotational panoramic radiography. *Dentomaxillofacial Radiology.* 1987;16(2):79-84.
229. McDavid WD, Welander U, Brent Dove S, Tronje G. Digital imaging in rotational panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 1995;24(2):68-75.
230. Mouyen F, Benz C, Sonnabend E, Lodter JP. Presentation and physical evaluation of RadioVisioGraphy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1989;68(2):238-42.
231. Svenson B, Stahlacke K, Karlsson R, Falt A. Dentists' use of digital radiographic techniques: Part II - extraoral radiography: a questionnaire study of Swedish dentists. *Acta Odontol Scand.* 2019;77(2):150-7.
232. Choi J-W. Assessment of panoramic radiography as a national oral examination tool: review of the literature. *Imaging Sci Dent.* 2011;41(1):1-6.

233. Rushton VE, Horner K, Worthington HV. Routine panoramic radiography of new adult patients in general dental practice: relevance of diagnostic yield to treatment and identification of radiographic selection criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;93(4):488-95.
234. Taguchi A, Ohtsuka M, Nakamoto T, Naito K, Tsuda M, Kudo Y, et al. Identification of post-menopausal women at risk of osteoporosis by trained general dental practitioners using panoramic radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007;36(3):149-54.
235. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Martini PT, Andreis IA. A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results. *Eur Radiol.* 1998;8(9):1558-64.
236. De Vos W, Casselman J, Swennen GR. Cone-beam computerized tomography (CBCT) imaging of the oral and maxillofacial region: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(6):609-25.
237. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical Cone-Beam Algorithm. *Journal of the Optical Society of America a-Optics Image Science and Vision.* 1984;1(6):612-9.
238. Lascala CA, Panella J, Marques MM. Analysis of the accuracy of linear measurements obtained by cone beam computed tomography (CBCT-NewTom). *Dentomaxillofac Radiol.* 2004;33(5):291-4.
239. Mischkowski RA, Pulsfort R, Ritter L, Neugebauer J, Brochhagen HG, Keeve E, et al. Geometric accuracy of a newly developed cone-beam device for maxillofacial imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(4):551-9.
240. Schulze R, Heil U, Gross D, Bruellmann DD, Dranischnikow E, Schwanecke U, et al. Artefacts in CBCT: a review. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011;40(5):265-73.
241. Kiljunen T, Kaasalainen T, Suomalainen A, Kortensniemi M. Dental cone beam CT: A review. *Phys Med.* 2015;31(8):844-60.
242. Cohnen M, Kemper J, Mobes O, Pawelzik J, Modder U. Radiation dose in dental radiology. *Eur Radiol.* 2002;12(3):634-7.
243. Ludlow JB, Davies-Ludlow LE, Brooks SL, Howerton WB. Dosimetry of 3 CBCT devices for oral and maxillofacial radiology: CB Mercuray, NewTom 3G and i-CAT. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(4):219-26.
244. Loubele M, Bogaerts R, Van Dijck E, Pauwels R, Vanheusden S, Suetens P, et al. Comparison between effective radiation dose of CBCT and MSCT scanners for dentomaxillofacial applications. *European Journal of Radiology.* 2009;71(3):461-8.

245. Pauwels R, Beinsberger J, Collaert B, Theodorakou C, Rogers J, Walker A, et al. Effective dose range for dental cone beam computed tomography scanners. *Eur J Radiol.* 2012;81(2):267-71.
246. Ludlow JB, Timothy R, Walker C, Hunter R, Benavides E, Samuelson DB, et al. Effective dose of dental CBCT-a meta analysis of published data and additional data for nine CBCT units. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015;44(1):20140197.
247. Ludlow JB, Ivanovic M. Comparative dosimetry of dental CBCT devices and 64-slice CT for oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(1):106-14.
248. Dolekoglu S, Fisekcioglu E, Ilguy M, Ilguy D. The usage of digital radiography and cone beam computed tomography among Turkish dentists. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011;40(6):379-84.
249. Walter C, Schmidt JC, Dula K, Sculean A. Cone beam computed tomography (CBCT) for diagnosis and treatment planning in periodontology: A systematic review. *Quintessence Int.* 2016;47(1):25-37.
250. Patel S, Durack C, Abella F, Shemesh H, Roig M, Lemberg K. Cone beam computed tomography in Endodontics - a review. *Int Endod J.* 2015;48(1):3-15.
251. Kubo R, Arijii Y, Taniguchi T, Nozawa M, Katsumata A, Arijii E. Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Radiology.* 2018;34(2):151-60.
252. Groetz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(10):1571-2.
253. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):75-84.
254. Klingelhöffer C, Klingelhöffer M, Müller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofacial Radiology.* 2016;45(5):20160065.
255. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):311-7.

256. Deveci H, Uğar Çankal DA. Physicians' awareness and knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2019;11(4).
257. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;127(2):117-35.
258. Al-Eid R, Alduwayan T, Bin Khuthaylah M, Al Shemali M. Dentists' knowledge about medication-related osteonecrosis of the jaw and its management. *Heliyon*. 2020;6(7):e04321.
259. Rahman Z, Nayani S, Anstey H, Murphy M. A survey evaluating the awareness of MRONJ within the Birmingham GMP community. *Oral Surgery*. 2019;12(1):22-9.
260. Vinitzky-Brener I, Ibáñez-Mancera N-G, Aguilar-Rojas A-M, Álvarez-Jardón A-P. Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws among Mexican dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(1):e84.
261. Miranda-Silva W, Montezuma MA, Benites BM, Bruno JS, Fonseca FP, Fregnani ER. Current knowledge regarding medication-related osteonecrosis of the jaw among different health professionals. *Supportive Care in Cancer*. 2020:1-8.
262. Al-Samman AA, Al-Ani RS. Across-sectional survey on medication-related osteonecrosis of the jaws' knowledge and awareness in a sample of dental society. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47(6):926-31.
263. El Osta L, El Osta B, Lakiss S, Hennequin M, El Osta N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2825-31.
264. Raj DV, Abuzar M, Borromeo GL. Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health. *Gerodontology*. 2016;33(1):135-43.
265. Tanna N, Steel C, Stagnell S, Bailey E. Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *Br Dent J*. 2017;222(2):121-5.
266. Sturrock A, Preshaw PM, Hayes C, Wilkes S. General dental practitioners' perceptions of, and attitudes towards, improving patient safety through a multidisciplinary approach to the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in the North East of England. *BMJ Open*. 2019;9(6):e029951.

267. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(6):1095-105.
268. Yoo JY, Park YD, Kwon YD, Kim DY, Ohe JY. Survey of Korean dentists on the awareness on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Investig Clin Dent.* 2010;1(2):90-5.
269. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(3):358-64.
270. Sirona Dental Systems GmbH. ORTHOPHOS XG PLUS - Operating instructions.
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwia67Cby7fkAhWk8aYKHQSADB8QFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fmanual.sironacom%2Fpdf%2F5992602pdf&usq=AOvVaw3k0EirCUXGS6jimFtV7pFU2010>.
271. J. MORITA Mfg. Corp. Broschuere 3D Accuitomo 80.
https://www.linudent.de/fileadmin/user_upload/LinuDent/Downloads/Broschuere_3D_Accuitomo_80.pdf.
272. KaVo Dental GmbH. 3D eXam Wartungshandbuch. In: GmbH KD, editor.
https://embedwidencdnnet/download/kavokerr/jtsumxgvlw/3D-Exam_Service_dep.pdf?u=a0aubk2014.
273. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):2-12.
274. Schiodt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(2):204-13.
275. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18(6):621-3.
276. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(4):236-43.

277. Cardoso CL, Barros CA, Curra C, Fernandes LM, Franzolin SO, Junior JS, et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent*. 2017;2017:3190301.
278. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(2):249-58.
279. Guo Y, Wang D, Wang Y, Peng X, Guo C. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2016;122(2):e69-e76.
280. Obinata K, Shirai S, Ito H, Nakamura M, Carrozzo M, Macleod I, et al. Image findings of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws comparing with osteoradionecrosis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017;46(5):20160281.
281. Taguchi A, Akiyama H, Koseki T, Shimizutani K. Recognition of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw among oral and maxillofacial radiologists: results from a questionnaire-based survey in Japan. *Oral Radiology*. 2013;29(2):98-104.
282. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*. 2009;15(1):88-92.
283. Shin JW, Kim J-E, Huh K-H, Yi W-J, Heo M-S, Lee S-S, et al. Clinical and panoramic radiographic features of osteomyelitis of the jaw: A comparison between antiresorptive medication-related and medication-unrelated conditions. *Imaging Science in Dentistry*. 2019;49(4):287-94.
284. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753-61.
285. Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Santos EC, et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(5):695-703.
286. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage

of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):804-11.

287. Goller-Bulut D, Ozcan G, Avci F. Changes in dimension of neurovascular canals in the mandible and maxilla: A radiographic finding in patients diagnosed with MRONJ. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(3):e282-e9.

8 Anhang

Patient 1

1.1. Stadieneinteilung vor Röntgendiagnostik

Stadieneinteilung nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)

Stadium	Definition
0	unspezifische klinische oder radiologische Zeichen einer MRONJ ohne Knochenexposition
1	freiliegender nekrotischer Knochen ohne Entzündungszeichen der umgebenden Gewebe oder Schmerzen
2	freiliegender nekrotischer Knochen mit Entzündungszeichen der umgebenden Gewebe oder Schmerzen
3	freiliegender nekrotischer Knochen mit verkomplizierenden Faktoren wie pathologischer Fraktur, extraorale Fistel, Mund-Antrum-Verbindung, Ausdehnung über den Alveolarknochen Hinaus (bspw. bis an den Unterkieferrand oder das Jochbein)

In welchem Schweregrad nach der Einteilung der AAOMS würden Sie den Befund einteilen? (siehe Foto) *

0

1

2-3

1.2. Therapie-Wahl vor Röntgendiagnostik

a) Welche Therapie würden Sie anhand des klinischen Befundes (siehe Foto) wählen? (mehrere Antworten möglich) *

adjuvante orale Antibiotikatherapie (AB)

chirurgische Therapie in Lokalanästhesie

stationäre Aufnahme zur i.v. AB-Therapie

chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN)

kein Therapiebedarf

b) Welche röntgenologische Diagnostik halten Sie für nötig zur abschließenden Therapiewahl? (mehrere Antworten möglich) *

OPTG

DVT

CT

Abbildung 30: Erste Seite des Fragebogens zur Diagnostik klinischer und röntgenologischer Bilder von Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose

1.3. Panoramaschichtaufnahme (OPTG)

a) Sind folgende Befunde in Regio 14 zu erkennen und wenn ja, wie gut sind sie zu erkennen? *

(1 = klar sichtbar und kann bewertet werden; 2 = adäquat sichtbar, aber kann nicht gut bewertet werden; 3 = nicht adäquat sichtbar; 4 = nicht sichtbar/sehr schlechte Qualität)

	1	2	3	4
Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verdichtung der Spongiosa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Destruktion der Kortikalis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Osteosklerose/ bienenwabenartiger Knochen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sequester	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Osteolysen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

b) Würden Sie zur Behandlungsplanung weitere diagnostische Mittel anfordern? *

- Nein
- DVT
- CT

1.4. DVT

a) Sind folgende Befunde in Regio 14 zu erkennen und wenn ja, wie gut sind sie zu erkennen? *

(1 = klar sichtbar und kann bewertet werden; 2 = adäquat sichtbar, aber kann nicht gut bewertet werden; 3 = nicht adäquat sichtbar; 4 = nicht sichtbar/sehr schlechte Qualität)

	1	2	3	4
Fehlender Knochenumbau und persistierende Alveole	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verdichtung der Spongiosa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Destruktion der Kortikalis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Osteosklerose/ bienenwabenartiger Knochen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sequester	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Osteolysen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Abbildung 31: Zweite Seite des Fragebogens zur Diagnostik klinischer und röntgenologischer Bilder von Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose

1.5. Stadieneinteilung nach Röntgendiagnostik

Stadieneinteilung nach der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)

Stadium	Definition
0	unspezifische klinische oder radiologische Zeichen einer MRONJ ohne Knochenexposition
1	freiliegender nekrotischer Knochen ohne Entzündungszeichen der umgebenden Gewebe oder Schmerzen
2	freiliegender nekrotischer Knochen mit Entzündungszeichen der umgebenden Gewebe oder Schmerzen
3	freiliegender nekrotischer Knochen mit verkomplizierenden Faktoren wie pathologischer Fraktur, extraorale Fistel, Mund-Antrum-Verbindung, Ausdehnung über den Alveolarknochen Hinaus (bspw. bis an den Unterkiefertrand oder das Jochbein)

a) In welchem Schweregrad nach der Einteilung der AAOMS würden Sie den Befund nach bekanntem OPTG/ DVT einteilen? *

- 0
- 1
- 2-3

b) welche Diagnostik (OPTG/DVT) war ausschlaggebend? *

- OPTG
- DVT

1.6. Therapiewahl nach Röntgendiagnostik

a) Welche Therapie würden Sie nach bekanntem OPTG/DVT wählen? (mehrere Antworten möglich) *

- adjuvante orale Antibiotikatherapie (AB)
- chirurgische Therapie in Lokalanästhesie
- stationäre Aufnahme zur i.v. AB-Therapie
- chirurgische Therapie in Intubationsnarkose (ITN)
- kein Therapiebedarf

b) Welche Diagnostik (OPTG/DVT) war ausschlaggebend? (mehrere Antworten möglich) *

- OPTG
- DVT

Abbildung 32: Dritte Seite des Fragebogens zur Diagnostik klinischer und röntgenologischer Bilder von Patienten mit einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose

Danksagung

Aus Datenschutzgründen gelöscht.

Lebenslauf