

Aus dem Zentrum für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. Dr. Christian Linz

**Unterschiede hinsichtlich des Schleimhautprofils
und der medikamentösen Therapie bei Patient*innen
unter Antiresorptiva-Therapie oder Patient*innen mit
vergleichbarem Risikoprofil ohne Antiresorptiva-
Therapie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Annick Pfeiffer
aus Münster

promoviert am 06. Februar 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. M. L. A. Zirk
2. Gutachter: Professor Dr. med. J. O. Semler

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. M. L. A. Zirk
Herr Dr. med. dent. Niclas Meinke
Frau Angela Ernst

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die auf der Krankenstation der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Uniklinik Köln durchgeführten Untersuchungen habe ich gemeinsam mit Herrn Dr. med. dent. Niclas Meinke vorgenommen.

Die Befundung und sonographischen Messungen der Mundschleimhaut fanden alle durch Herrn Dr. med. dent. Niclas Meinke statt und wurden parallel von mir dokumentiert. Die erhobenen Datensätze wurden zunächst von Herrn Dr. med. dent. Niclas Meinke und mir gemeinsam sortiert und in Microsoft Excel ausgewertet. Die anschließende statistische Auswertung in IBM SPSS Statistics²⁷ wurde von mir mit Hilfe von Frau Angela Ernst durchgeführt. Frau Ernst unterstützte mich bei der Darstellung und Sortierung meiner Daten in SPSS sowie bei der Auswahl von passenden Tests und der Erstellung von Grafen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 21.09.2024

Unterschrift:

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Dissertation unterstützt und begleitet haben. Ohne ihre Hilfe und Ermutigung wäre dieses Werk nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Zirk für die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation in dem Zentrum für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Köln. Er hat mich stets mit seiner Expertise, Geduld und konstruktiver Kritik unterstützt und mir wertvolle wissenschaftliche Impulse gegeben.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an Dr. med. dent. Niclas Meinke für die gute Zusammenarbeit bei den Untersuchungen der Patient*innen. Seine fachliche und persönliche Unterstützung war für mich von großem Wert.

Für die emotionale Unterstützung, die Ratschläge und das Verständnis während der stressigen Phasen möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Freunden danken.

Nicht zuletzt danke ich meinem Partner, Lennart, für die Geduld, die unermüdliche Motivation und das immer offene Ohr für meine Sorgen und Ideen. Sein Rückhalt hat mir besonders in schwierigen Momenten geholfen, durchzuhalten und mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1 Ziel dieser Arbeit	10
2.2 Bisphosphonate	11
2.2.1 Indikationen und Wirkungen	11
2.2.2 Aufbau	12
2.2.3 Pharmakokinetik	14
2.2.4 Wirkweise	15
2.2.5 Unerwünschte Nebenwirkungen	15
2.3 Denosumab	18
2.3.1 Indikation und Wirkungen	18
2.3.2 Aufbau	18
2.3.3 Pharmakokinetik	19
2.3.4 Wirkweise	19
2.3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen	20
2.4 Knochengewebe	22
2.4.1 Osteoprogenitorzellen	22
2.4.2 Osteoblasten	22
2.4.3 Osteozyten	22
2.4.4 Osteoklasten	22
2.4.5 Hydroxylapatit	23
2.4.6 Knochenumbau	23
2.5 Ossäre Erkrankungen	24
2.5.1 Osteoporose	24
2.5.2 Ossäre Metastasen	24
2.5.3 Multiples Myelom	25
2.6 Osteonekrose des Kieferknochens	25
2.6.1 Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose	25
2.6.1.1 Nomenklatur und Definition	26
2.6.1.2 Diagnostik	27
2.6.1.3 Therapie	27

2.6.1.4	Risikoprofil und Prävalenz	29
3.	MATERIAL UND METHODEN	31
3.1	Methoden	31
3.1.1	Patient*innen	31
3.1.2	Vorgehen	32
3.1.3	Intraorale Schleimhautmessung	32
3.1.4	Statistische Analyse	32
3.2	Materialien	34
3.2.1	Apparaturen	34
3.2.2	Software	34
3.2.3	Patient*innendaten	35
4.	ERGEBNISSE	41
4.1	Grunddaten	41
4.1.1	Alter und Geschlecht	43
4.1.2	Schleimhautdickenmessung	43
4.1.3	Grunderkrankungen	44
4.2	Schleimhautdicken	45
4.2.1	Schleimhautdicken Kohorte 1 und 2	45
4.2.2	Schleimhautdicken Kohorte 1	48
4.3	Antiresorptiva	51
4.3.1	Präparate Kohorte 1	51
4.3.2	Zusammenhang von Grunderkrankungen mit jeweiligem Antiresorptiva-Präparat	54
4.3.3	Zusammenhang von Schleimhautdicken mit jeweiligem Antiresorptiva-Präparat	57
4.4	Zusammenhang von Unterkiefer-Schleimhautdicken mit besonderen intraoralen Befunden – Kohorte 1	59
5.	DISKUSSION	61
5.1	Grunddaten	61
5.2	Schleimhautdicken	62
5.2.1	Schleimhautdicken Kohorte 1 und 2	62
5.2.2	Schleimhautdicken Kohorte 1	63
5.3	Antiresorptiva	63

5.3.1	Präparate Kohorte 1	63
5.3.2	Zusammenhang von Grunderkrankungen mit dem jeweiligen antiresorptiven Präparat	64
5.3.3	Zusammenhang von Schleimhautdicken mit dem jeweiligen antiresorptiven Präparat	64
5.4	Zusammenhang von Unterkiefer-Schleimhautdicken mit besonderen intraoralen Befunden – Kohorte 1	66
5.5	Limitationen der Studie	66
5.5.1	Limitationen bei der Datenerhebung	66
5.5.2	Limitationen im Studiendesign	67
5.6	Schlussfolgerung	68
6.	LITERATURVERZEICHNIS	69
7.	ANHANG	78
7.1	Abbildungsverzeichnis	78
7.2	Tabellenverzeichnis	79
7.3	Lebenslauf	80

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
=	Gleich
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ADP	Adenosindiphosphat
AR-ONJ	antiresorptive drug related osteonecrosis of the jaw
ATP	Adenosintriphosphat
BP	Bisphosphonat
BRONJ	Bisphosphonate-related necrosis of the jaw
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
CA	Karzinom
Ca ²⁺	Calcium
CHMP	Comitee for Medicinal Products for Human Use
CT	Computertomographie
CTX	Beta-CrossLabs
DRONJ	Denosumab-related osteonecrosis of the jaw
DVT	Dentale Volumentomographie
FFPS	Farnesylpyrophosphat-Synthase
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
ggf.	gegebenenfalls
GTP	Guanosintriphosphat
HMG-Co A	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym
i.v.	intravenös
IBM	International Business Machines Corporation
ID	Identifizier
IgG2	Immunglobulin G2
IORN	infizierte Osteoradionekrose
IPP	Iso-Pentenyl-Diphosphat
m	männlich
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRONJ	medication-related osteonecrosis of the jaw
MSH	Mundschleimhaut
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
n	Anzahl

N	Stickstoff
NH ₂	Aminogruppe
O	Sauerstoff
Ø	Durchschnitt
o.g.	oben genannten
OH	Wasserstoffmonoxid
OK	Oberkiefer
OP	Operation
OPG	Osteoprotegerin, Orthopantomographie
p	Signifikanzwert
P	Phosphat
p.o.	peroral
PDGF	Platelet-derived growth factor
PP	Pyrophosphat
R1	Rest 1
R2	Rest 2
RANKL	Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors-Kappa-B-Ligand
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
TGF-Beta	Transforming growth factor beta
UK	Unterkiefer
USA	United States of America
usw.	und so weiter
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ) ist eine seltene und ernstzunehmende Erkrankung, die durch antiresorptive Therapien verursacht wird und zu schwerwiegenden Schäden führen kann. Frühes Erkennen ist entscheidend, um die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern. Bisphosphonate und Denosumab sind gängige antiresorptive Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen und insgesamt zu einer verringerten Osteoklastenaktivität führen. Sie werden beispielsweise zur Behandlung von Osteoporose, Multiplem Myelom oder ossären Metastasen verwendet. Ihre Wirkmechanismen und Nebenwirkungen unterscheiden sich, wobei beide das Risiko, eine Kiefernekrose zu entwickeln, erhöhen. Die Diagnose erfolgt anhand klinischer Symptome und bildgebender Verfahren, während die Behandlung von der Stadieneinteilung abhängt und konservative Maßnahmen sowie chirurgische Eingriffe umfassen kann. Die Prävalenz und das Risikoprofil für MRONJ werden durch Faktoren wie Art, Dosis und Dauer der Medikation, diverse Grunderkrankungen und lokale Risikofaktoren beeinflusst.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Schleimhautprofilen und -dicken auf das Auftreten von MRONJ im Zusammenhang mit verschiedenen medikamentösen Therapien zu untersuchen. Es wird vermutet, dass es keine Unterschiede in der Schleimhautdicke zwischen Patient*innen mit und ohne antiresorptiver Therapie gibt, und dass Patient*innen mit dünnem oder dickem Schleimhauttypen das gleiche Risiko haben, eine MRONJ zu entwickeln.

Dazu wurden 92 Patient*innen in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie an der Uniklinik Köln im Zeitraum von Juli 2018 bis Juni 2021 untersucht. Zur Analyse der Schleimhautdicken wurden zwei Kohorten definiert. Kohorte 1 umfasst die Patient*innen, die Antiresorptiva einnehmen und an einer MRONJ erkrankt sind, und Kohorte 2 stellt die gesunde Kontrollgruppe dar. Die Patient*innen wurden zu ihrer Krankengeschichte befragt und die Schleimhautdicke wurde bei jedem Patienten/jeder Patientin an vier verschiedenen Stellen sonographisch ermittelt.

Es wurde festgestellt, dass Patient*innen mit MRONJ im 1. Quadranten signifikant dünnere Schleimhaut haben als jene ohne. Im Unterkiefer war die MRONJ-Häufigkeit höher, was mit der geringeren Schleimhautdicke und Durchblutung erklärt werden kann. Die meisten Patient*innen der Kohorte 1 erhielten Xgeva® oder Zometa®. Eine dünnere Mundschleimhaut wurde häufiger bei Patient*innen beobachtet, die Zometa® einnehmen, als bei Patient*innen, die Xgeva® einnehmen. Mit den erhobenen Daten kann nicht sicher bestätigt werden, dass dünnere Schleimhautbiotypen mit einem erhöhten MRONJ-Risiko verbunden sind. Weitere Untersuchungen und Forschung sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

2. Einleitung

Die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose (MRONJ – medication-related osteonecrosis of the jaw) ist eine seltene, aber schwerwiegende Erkrankung, die sowohl den Ober- als auch den Unterkiefer betreffen kann¹. Sie tritt als Nebenwirkung einer antiresorptiven Therapie auf und wird häufig erst sehr spät erkannt, was meist zu einer aufwendigen und langen Behandlung führt. Diese führt allerdings nicht immer zur vollständigen Genesung. Somit hat die MRONJ eine höhere Rezidivrate als andere Knochenerkrankungen des Kiefers². Die betroffenen Patient*innen leben mit schweren funktionellen Einschränkungen, welche sowohl die Kaufunktion als auch die Sprech- und Schluckfunktion betreffen können. Insgesamt wird häufig eine verminderte Lebensqualität der Betroffenen beschrieben².

Eine wichtige Rolle spielt das frühzeitige Erkennen der MRONJ, um den Therapieerfolg zu steigern und eingreifen zu können, bevor sich bereits große Nekrosen gebildet haben.

Deshalb sollten sich Patient*innen vor antiresorptivem Therapiebeginn zur zahnärztlichen Kontrolluntersuchung und ggf. Behandlung vorstellen. Dies führte erwiesenermaßen zu einem geringeren Risiko, an einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose zu erkranken¹. Ebenso ist die regelmäßige zahnärztliche Kontrolle auch während und nach der antiresorptiven Therapie dringend empfohlen¹.

2.1 Ziel dieser Arbeit

Osteonekrosen der Kiefer treten sowohl bei Therapien mit antiresorptiven Medikamenten als auch nach Strahlentherapien auf. Da in den vergangenen Jahren bereits viele Veröffentlichungen zu verschiedenen Risikofaktoren erschienen sind, ist es Ziel dieser Arbeit, herauszufinden, ob die Schleimhautprofile und -dicken hinsichtlich verschiedener medikamentöser Therapien einen Einfluss auf das Auftreten einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose haben. Durch die Messung der oralen Schleimhautdicke in Zusammenhang mit dem jeweiligen antiresorptiven Medikament könnte das Risikoprofil an einer MRONJ zu erkranken eines jeden Patienten/einer jeden Patientin neu eingestuft und bewertet werden.

Es wird postuliert, dass es keine Unterschiede bei der Schleimhautdicke in den Gruppen Patient*innen unter Antiresorptiva Therapie und Patient*innen mit vergleichbarem Risikoprofil ohne Antiresorptiva Therapie gibt.

Außerdem wird postuliert, dass Patient*innen mit dünnem Schleimhautbiotypen das gleiche Risiko haben, an einer Kiefernekrose zu erkranken wie Patient*innen mit dickem Schleimhauttypen.

2.2 Bisphosphonate

2.2.1 Indikationen und Wirkungen

Bisphosphonate gehören zu den antiresorptiven Pharmaka, welche den Knochen- und Kalziumstoffwechsel beeinflussen³. Sie werden zur Prävention und Therapie von Krankheiten eingesetzt, welche von einer negativen Knochenbilanz und einer erhöhten Knochenresorption gekennzeichnet sind. Sie werden von Osteoklasten aufgenommen, hemmen die Aktivität der Osteoklasten und verhindern somit den Abbau von Knochensubstanz. Bisphosphonate werden vor allem zur Verringerung des Risikos skelettbezogener Komplikationen bei Patient*innen zur Behandlung von Osteoporose, Langzeitbehandlung von Tumoren mit ossären Metastasen sowie bei Patient*innen mit bösartigen Knochenerkrankungen oder anderen malignom-assoziierten Osteolysen eingesetzt⁴.

Sie können oral, subkutan oder intravenös mit unterschiedlichen Dosen und Frequenzen verabreicht werden⁴.

Zu den häufig verschriebenen Bisphosphonaten gehören unter anderem Alendronat, Ibandronat, Pamidronat, Risedronat und Zoledronat⁴. Eine Übersicht zu den häufig verschriebenen Bisphosphonaten, ihrer Verabreichungsart und den Indikationen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Wirkstoff, Verabreichungsart und Indikation von häufig verschriebenen Bisphosphonaten^{5 16}

Wirkstoff	Verabreichungsart	Indikationen
Alendronat	p.o.	• Osteoporose
Risedronat	p.o.	• Osteoporose • Morbus Paget
Zoledronat	i.v.	• Osteoporose • Ossäre Metastasen • Multiples Myelom • Maligne Hyperkalzämie und Osteolysen
Ibandronat	p.o. i.v.	• Osteoporose • Ossäre Metastasen • Maligne Hyperkalzämie und Osteolysen
Clodronat	p.o. i.v.	• Ossäre Metastasen • Maligne Hyperkalzämie und Osteolysen
Pamidronat	i.v.	• Ossäre Metastasen • Multiples Myelom • Maligne Hyperkalzämie und Osteolysen
Etidronat	p.o.	• Osteoporose • Morbus Paget

Abkürzungen: p.o., peroral; i.v., intravenös

2.2.2 Aufbau

Bisphosphonate sind synthetische Pyrophosphatanaloga. körpereigenes Pyrophosphat macht einen Bestandteil unserer menschlichen Knochenmatrix aus^{6 7}. Dadurch können sich Bisphosphonate stark an das Hydroxylapatit des Knochens binden⁷. Sie bestehen in ihrer Grundstruktur aus zwei Phosphatgruppen, welche über eine Kohlenstoffgruppe verbunden sind. Zusätzlich haben sie zwei Seitenketten mit funktionellen Gruppen (Reste R1 und R2), die ihre spezifischen Eigenschaften bestimmen. Eine Hydroxylgruppe an der R1 Position erhöht beispielsweise die Knochenaffinität. Des Weiteren kann die R2-Seitenkette eine nicht-stickstoffhaltige oder eine stickstoffhaltige Gruppe binden^{8 9}. Es werden also nicht-stickstoffhaltige Bisphosphonate erster Generation (wie Clodronat und Etidronat),

stickstoffhaltige Bisphosphonate zweiter Generation (wie Alendronat und Pamidronat) und stickstoffhaltige Bisphosphonate der dritten Generation (wie Zoledronat und Ibandronat) unterschieden⁷. Sie differenzieren sich maßgeblich in ihrer antiresorptiven Wirkung. Die stickstoffhaltige Seitenkette hat eine etwa 10.000-fach höhere antiresorptive Wirkung als ein nicht-stickstoffhaltiges Bisphosphonat^{8 7}.

Da die Struktur der Bisphosphonate nicht hydrolysierbar ist, reichern sie sich bei wiederholter Verabreichung im Knochen an⁷.

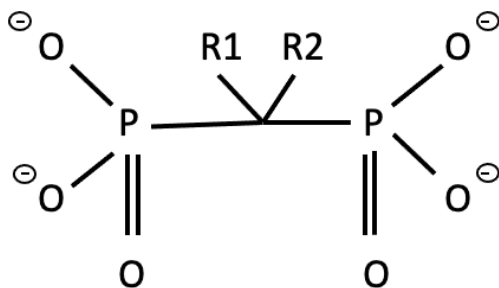


Abbildung 1: Grundstruktur eines Bisphosphonats, eigene Darstellung

Abkürzungen: O, Sauerstoff; P, Phosphat; R1, Rest 1; R2, Rest 2

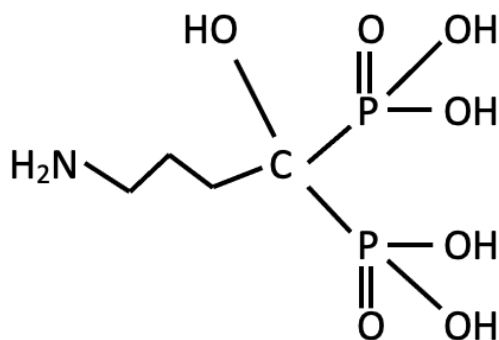


Abbildung 2: Chemische Struktur Alendronat (Aminobisphosphonat 2. Generation), eigene Darstellung

Abkürzungen: OH, Wasserstoffmonoxid; O, Sauerstoff; P, Phosphat; C, Kohlenstoff; NH₂, Aminogruppe

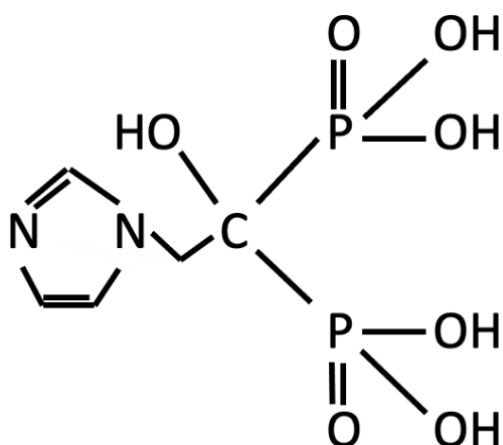


Abbildung 3: Chemische Struktur Zoledronat (Aminobisphosphonat 3. Generation), eigene Darstellung

Abkürzungen: N, Stickstoff; C, Kohlenstoff; OH, Wasserstoffmonoxid; P, Phosphat; O, Sauerstoff

2.2.3 Pharmakokinetik

Alle oral aufgenommenen Bisphosphonate werden bis zu 99 % über den Magen-Darm-Trakt wieder ausgeschieden. Sie können im Darm schlecht resorbiert werden und bilden mit Calcium unlösliche Komplexe¹⁰. Je nachdem, ob sie zusammen mit kalzium- oder magnesiumhaltigen Lebensmitteln oder mit magensaftresistenzsteigernden Pharmaka (wie beispielsweise Protonenpumpen-Inhibitoren) eingenommen werden, kann die Absorption verringert oder erhöht werden¹⁰.

Nach einer intravenösen Verabreichung von Bisphosphonaten steigt die Blutplasmakonzentration rapide an. Nach einigen Stunden (24 Stunden) sinkt die Konzentration allerdings wieder auf 1 % ab¹¹. Dies liegt an der Fähigkeit von Bisphosphonaten, zweiwertige Ionen wie Calcium (Ca^{2+}) zu binden und somit schnell aus dem Blutkreislauf ausgeschieden zu werden. Die Bisphosphonate werden an aktiven Knochenoberflächen adsorbiert und unterliegen folglich der osteoklastischen Knochenresorption¹². Sie verteilen sich auf den Knochen und die extrazelluläre Flüssigkeit⁸. Der Rest der Bisphosphonate wird innerhalb von 24 Stunden durch glomeruläre Filtration unverändert über die Niere ausgeschieden⁸.

Durch die Bindung an Hydroxylapatit auf der Knochenoberfläche kommen etwa 20-50 % der resorbierten Menge der Bisphosphonatmoleküle mit den Osteoklasten in Kontakt. Die Osteoklasten nehmen die Moleküle schließlich auf und die Bisphosphonate können ihre Wirkung entfalten⁹. Wenn die Bisphosphonatmoleküle durch Transzytose wieder aus dem

Osteoklasten freigesetzt werden, gelangen sie erneut in den Blutkreislauf und können sich später wieder im Knochen anreichern⁸.

Je nach der Halbwertszeit des jeweiligen Produktes verbleiben die Bisphosphonate für Monate bis Jahre im Knochengewebe⁸.

2.2.4 Wirkweise

Bisphosphonate bestehen aus kleinen Molekülen, welche über Hydroxylapatit-Bindungsstellen auf der Knochenoberfläche binden. Sobald die Osteoklasten beginnen, den mit Bisphosphonat besetzten Knochen zu resorbieren, nehmen die Osteoklasten die Pharmaka durch Endozytose in sich auf¹². Die nicht-stickstoffhaltigen Bisphosphonate blockieren die Funktion der Osteoklasten, indem sie zu Adenosintriphosphat (ATP)-Analoga metabolisiert werden und somit die Apoptose dergleichen auslösen^{12 13 14}.

Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate hemmen Schlüsselenzyme des Mevalonat/Cholesterin-Biosyntheseweges. Das wichtigste Enzym ist die Farnesylpyrophosphat-Synthase (FFPS) in den Osteoklasten¹⁴. Die Bisphosphonate binden durch ihre Stickstoffgruppe an das aktive Zentrum der FFPS und hemmen diese. Dadurch wird die Isoprenoid-Biosynthese gehemmt, welche für die posttranslationale Prenylierung von Guanosintriphosphat (GTP)-bindenden Proteinen benötigt wird. Die Osteoklasten können ihre Funktion nun nicht mehr ausführen, da die GTP-bindenden Proteine für intrazelluläre Signalvorgänge wesentlich sind¹⁵.

2.2.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

An sich sind Bisphosphonate gut verträglich und haben selten Nebenwirkungen¹⁶.

Die Profile der unterschiedlichen unerwünschten Nebenwirkungen von oral und intravenös verabreichten Bisphosphonaten unterscheiden sich in vielen Punkten¹³.

Durch die Hemmung der FPP-Synthase kommt es zu einer Kumulation von Iso-Pentenyl-Diphosphat (IPP) in Osteoklasten. In Monozyten führt das angehäuften IPP zu systemischen Entzündungsreaktionen, indem die Proliferation verschiedener Zellen und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine angeregt wird¹³. Dies führt dann zu grippeähnlichen Symptomen wie Schüttelfrost, Knochenschmerzen und Fieber¹⁶. Diese Akute-Phase-Reaktion tritt bei erneuter oder langfristiger Gabe nicht bzw. kaum mehr auf, da eine längere Hemmung der Isoprensynthese zum Herabsetzen des Mevalonsäurestoffwechsels führt und somit zur verminderten Sezernierung von IPP¹⁶.

Dieser Stoffwechselvorgang im Zytoplasma der Osteoklasten wird in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

Die Bisphosphonate erster Generation entziehen der Synthese von Isopentenyl-Pyrophosphat die benötigte Energie, indem sie zusammen mit Adenosinmonophosphat ein nicht wasserlösliches Adenosintriphosphat-Analogon bilden. Die Aminobisphosphonate zweiter

Generation greifen bei dem Umbau von Dimethylallylpyrophosphat zu Geranyl-Pyrophosphat ein und hemmen diese. Die Aminobisphosphonate dritter Generation verhindern zusätzlich noch den nächsten Schritt. Nämlich die Umwandlung von Geranylpyrophosphat zu Farnesylpyrophosphat¹⁶.

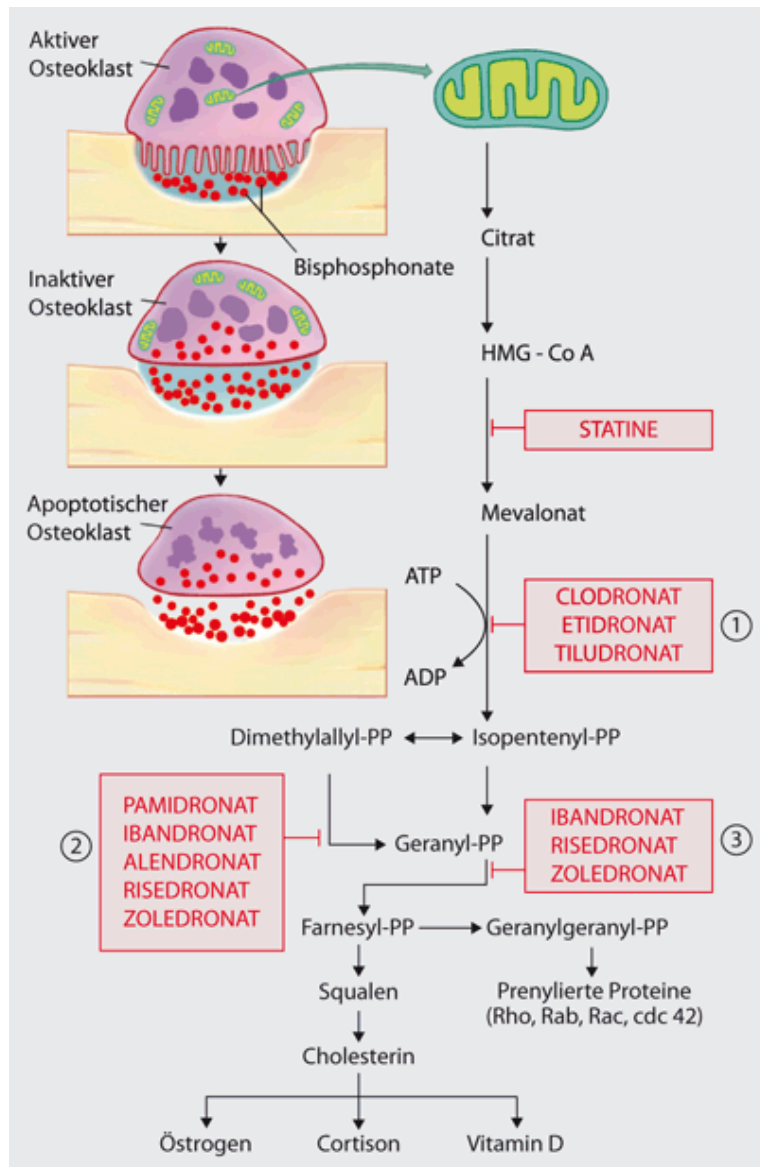


Abbildung 4: Darstellung der Aufnahme von Bisphosphonaten 1., 2. und 3. Generation im Osteoklasten auf zellulärer Ebene. Aus: Bartl R, Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual (2006). Springer-Verlag, Berlin New York Heidelberg¹⁶. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature BV.

Abkürzungen: HMG-Co A, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A; ATP, Adenosintriphosphat; ADP, Adenosindiphosphat; Dimethylallyl-PP, Dimethylallyl-Pyrophosphat; Isopentenyl-PP, Isopentenyl-Pyrophosphat; Geranyl-PP, Geranyl-Pyrophosphat; Farnesyl-PP, Farnesyl-Pyrophosphat; Geranylgeranyl-PP, Geranylgeranyl-Pyrophosphat

Bei der oralen Gabe von Bisphosphonaten kommt es durch die Reizung der Schleimhäute häufig zu Beschwerden und Entzündungen des oberen Magen-Darm-Trakts. Hier sind in der Literatur von Übelkeit und Erbrechen über Dyspepsie bis hin zur Ösophagitis viele Nebenwirkungen zu finden¹³.

Bei schneller intravenöser Verabreichung größerer Mengen von Clodronat oder Epidronat ist es in der Vergangenheit zu akutem Nierenversagen gekommen. Der Zusammenhang ist meist die Komplexbildung im Blut, die dann über eine glomeruläre Schädigung zum Nierenversagen führt. Diese Gefahr ist aber nur bei einer vorliegenden Hyperkalzämie mit Exsikkose gegeben¹⁶. Bisphosphonate werden deshalb nur sehr langsam und in verdünnter Konzentration verabreicht. Eine geringe Erhöhung der Proteinausscheidung wird bei fast allen Bisphosphonaten beobachtet, welche durch ihr membrantoxisches Potenzial verursacht werden kann¹⁶.

Zu den häufigsten okulären Nebenwirkungen gehören in erster Linie Bindehautentzündungen. Selten kommt es zu schwerwiegenden Erscheinungen wie einer Uveitis oder Skleritis¹³.

Des Weiteren wurden Nebenwirkungen wie Hypokalzämien, Muskel- und Skelettschmerzen beobachtet¹⁶.

Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers wurde erstmals 2003 von Marx beschrieben¹⁷. Er dokumentierte bei 36 Patient*innen, die eine Bisphosphonattherapie mit Pamidronat oder Zoledronat erhielten, eine schmerzhaft Freilegung des Knochens¹⁷. Sie tritt häufig im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen wie etwa einer Zahnextraktion oder der Insertion eines Implantates auf. Allerdings gibt es ebenfalls Berichte über idiopathisch auftretende Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen^{4 17}.

2.3 Denosumab

2.3.1 Indikation und Wirkungen

Aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen der Bisphosphonate wurde nach therapeutischen Alternativen mit ähnlicher Wirkung und weniger Nebenwirkungen gesucht. Denosumab hat sich als neues, klinisch wirksames Medikament etabliert und erhielt erstmals seine Zulassung für die Behandlung von Osteoporose und ossärer Metastasen solider Tumore¹⁸. Im Dezember 2009 gab das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency seine Zustimmung zu der klinischen Nutzung (European Medicines Agency, 2009).

Prolia® (Amgen, Thousand Oaks, California, USA) wurde als erster humaner monoklonaler Antikörper zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen und der Osteoporose bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko im Jahre 2010 zugelassen^{18 19 20}. Es wird subkutan alle 6 Monate eine Dosis von 60 mg verabreicht²⁰. Zusätzlich sollten Patient*innen mit Vitamin D und Calcium Präparaten versorgt werden. Ein weiteres Denosumab Präparat wurde Ende 2010 zugelassen, welches unter dem Namen Xgeva® (Amgen, Thousand Oaks, California, USA) bei der Behandlung von ossären Metastasen solider Tumore zum Einsatz kommt²¹. Das genaue Anwendungsgebiet lautet wie folgt: „Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall“ (European Medicines Agency)²¹. Des Weiteren wurde Denosumab im Januar 2018 auch zur Prävention skelettbezogener Komplikationen von Multiplen Myelomen zugelassen²¹. Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg und wird alle 4 Wochen subkutan injiziert. Ergänzend sollen auch hier Calcium und Vitamin D substituiert werden²¹.

Diverse Studien belegen, dass das Risiko, an einer Wirbel-, Nicht-Wirbel- und Hüftfrakturen zu leiden, bei Osteoporose-Patient*innen, welche alle 6 Monate mit einer subkutanen Injektion von Prolia® therapiert werden, signifikant sinkt^{22 23 24}. Die Knochenumsatzmarker konnten in der zulassungsrelevanten FREEDOM-Studie bei den Patient*innen, die Denosumab verabreicht bekommen haben, gesenkt werden²³. Auch in anderen Studien wurde bei dem Wechsel des antiresorptiven Medikaments nachgewiesen, dass sich der CTX-Serumspiegel bei Denosumab-Gabe signifikant stärker senkte als bei einem Wechsel auf ein oral verabreichtes Bisphosphonat²⁵.

2.3.2 Aufbau

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, welcher mithilfe von biotechnologischen Methoden hergestellt wird²⁰.

2.3.3 Pharmakokinetik

Anders als Bisphosphonate reichert sich Denosumab nicht im Knochen an, sondern zirkuliert im Blut und Extrazellularraum¹⁸. Die Plasmahalbwertszeit beträgt durchschnittlich 26 Tage²⁶. Deshalb lässt die Wirkung der RANKL-Inhibitoren (Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors-Kappa-B-Ligand) bereits 6 Monate nach Absetzen des Präparats nach³. Die Wirkung der Osteoklasten-Inhibition beginnt etwa 6 Stunden nach subkutaner Injektion¹⁹. Die Clearance ist nicht von der renalen Clearance abhängig, da sie über das retikuloendotheliale System und den Immunglobulin-Clearance-Weg erfolgt^{18 27}.

2.3.4 Wirkweise

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher eine andere Wirkweise hat als Bisphosphonate^{18 28}. Er zielt auf den Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors-Kappa-B-Liganden (RANKL) ab und bindet selektiv und mit hoher Affinität an diesen. RANKL ist ein Zytokin, welches von Osteoblasten sezerniert wird und welches den Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktor-Kappa-B-Rezeptors (RANK-Rezeptor) aktiviert²³. Dieser Rezeptor befindet sich auf den Oberflächen der Osteoklasten und ihren Vorläufern¹⁸. Dadurch, dass Denosumab an den RANKL bindet, verhindert es die Aktivierung von RANK auf der Oberfläche der Osteoklasten samt ihrer Vorstufen. Damit wird der Signalweg gestört und die Kommunikation unter den Zellen behindert. Die Hemmung der Protein-Protein-Interaktion zwischen RANKL und RANK behindert die Funktion, die Bildung und das Überleben der Osteoklasten. Dadurch werden die Knochenresorption und das Wachstum von ossären Metastasen bzw. Tumoren verringert^{27 28 29}.

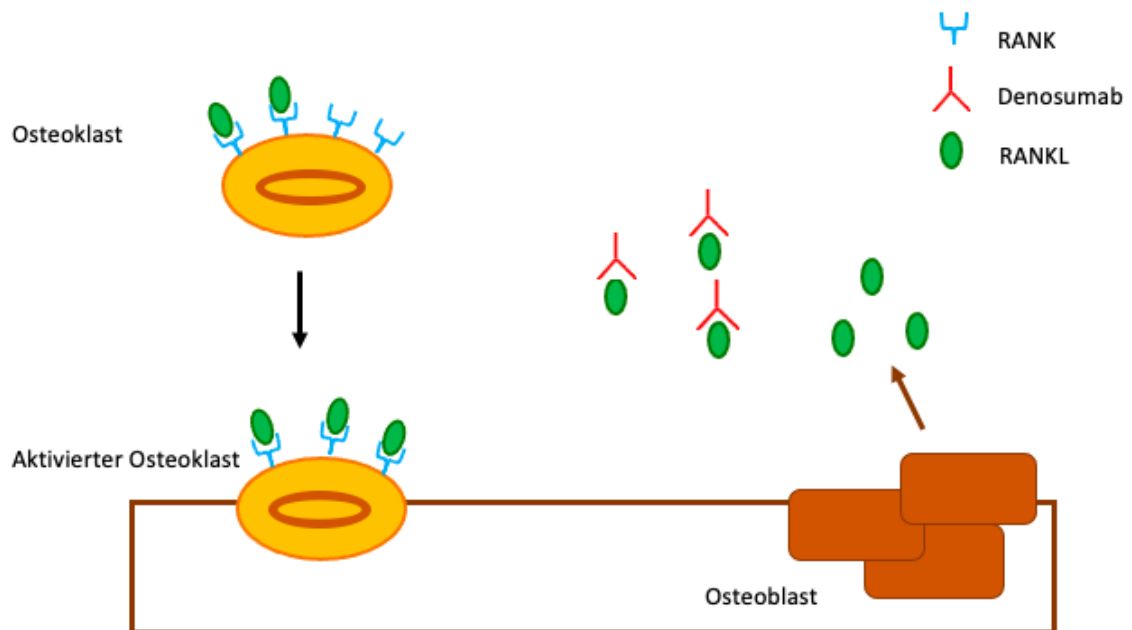


Abbildung 5: Schematische Darstellung von Osteoklasten und Osteoblasten, eigene Darstellung

Es sind Osteoklasten dargestellt, welche an ihren RANK-Rezeptoren bereits RANKL gebunden haben und somit zum aktiven Osteoklasten werden. Außerdem sieht man die Freisetzung von RANKL durch Osteoblasten, an welchen Denosumab selektiv und mit hoher Affinität bindet. Dadurch kann RANKL nicht mehr an den RANK-Rezeptor binden und der Signalweg ist unterbrochen.

Abkürzungen: RANK, Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors-Kappa-B; RANKL, Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors-Kappa-B-Ligand

2.3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

Zu den allgemeinen Nebenwirkungen bei der Einnahme von Xgeva® gehören Diarrhö, Dyspnoe, Muskel- und Knochenschmerzen, Hypokalzämie und Kiefernekrosen sowie gelegentlich auch bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes (Zellulitis)³⁰. Bei der Verabreichung von Prolia® werden sehr häufig Knochen-, Gelenk- oder Muskelschmerzen und Schmerzen in den Extremitäten genannt. Häufig treten Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Verstopfungen oder Hautausschlag auf. Seltener werden bei der

Verabreichung von Prolia® eine Infektion der Ohren, Fieber oder allergische Reaktionen beobachtet³¹.

Denosumab wurde ursprünglich als alternatives antiresorptives Präparat zu den herkömmlichen Bisphosphonaten zugelassen. In dem Rote-Hand-Brief der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft aus dem Jahr 2014 wurde sowohl für die Therapie mit Xgeva® vor Hypokalzämien und Medikamenten-assoziierten Osteonekrosen der Kieferknochen gewarnt³². In dem Jahr 2010 wurde dann auch erstmals in Zusammenhang mit RANKL-Inhibitoren eine Denosumab-assoziierte Osteonekrose der Kieferknochen festgestellt³³.

In seltenen Einzelfällen kam es bei der Therapie mit Prolia® zu atypischen Femurfrakturen³⁴. Nach dem Absetzen von Prolia® wird in einigen Studien von multiplen Wirbelkörperfrakturen berichtet. Dies ist auf den schnellen Knochendichteverlust auf prätherapeutische Werte nach Absetzen von Denosumab zurückzuführen. Anders als bei Bisphosphonaten liegt dies an der nur kurzen Verweildauer im Plasma und der fehlenden Anreicherung im Knochen³⁵.

Für das Verständnis über die Entstehung einer Kiefernekrose sind der Knochenaufbau und -umbau unerlässlich.

2.4 Knochengewebe

Das Knochengewebe besteht aus verschiedenen Knochenzellen wie den Osteoprogenitorzellen, -blasten, -zyten und -klasten. Des Weiteren besteht der menschliche Knochen aus einer speziell mineralisierten Extrazellulärmatrix, von der Kollagenfibrillen und Hydroxylapatitkristalle den Hauptbestandteil ausmachen¹⁶.

Die Grundsubstanz kann also in einen organischen und einen anorganischen Bestandteil eingeteilt werden. Die Kollagene (vor allem Typ I), Glykoproteine und Proteoglykane machen den organischen Bestandteil aus. Der anorganische Teil wird von Hydroxylapatit und verschiedenen Ionen – wie Citrat-, Carbonationen und Magnesium – gebildet^{16 36}.

2.4.1 Osteoprogenitorzellen

Osteoprogenitorzellen entstehen aus mesenchymalen Stammzellen und stellen die Vorläuferzellen der Osteoblasten dar. Sie werden von verschiedenen Proteinen und Hormonen (wie Vitamin D und Parathormon) gesteuert^{16 36}.

2.4.2 Osteoblasten

Osteoblasten sind die Knochenzellen, die die Knochengrundsubstanz produzieren und die Mineralisation des Osteoids, also die Entstehung von Hydroxylapatit, steuern können. Sie sitzen dem Knochen auf und sind noch nicht in ihm eingemauert. Sie produzieren Osteoid (organische Knochengrundsubstanz) und schichten dieses auf die mineralisierte Matrix. Da die Osteoblasten als einzige Knochenzellen einen Rezeptor für Parathormon besitzen, können sie den Osteoklastenhaushalt beeinflussen und überwachen somit auch den Knochenumbau^{16 36 37}.

2.4.3 Osteozyten

Osteozyten sind in die Knochenmatrix eingebaute Osteoblasten. Um sie herum wurde von anderen Osteoblasten eine Schicht Osteoid produziert. Sie liegen in Knochenhöhlen (sog. Lacunae ossea) in der mineralisierten Knochensubstanz verteilt^{16 36}.

2.4.4 Osteoklasten

Osteoklasten sind die Zellen im Knochen, welche den Knochen um- und abbauen. Sie werden auch als mehrkernige Fresszellen bezeichnet. Sie liegen, ähnlich wie Osteozyten, im Knochen, verteilt in sogenannten Howship-Lakunen, und resorbieren die verkalkte Matrix³⁶.

2.4.5 Hydroxylapatit

Hydroxylapatit bildet den Hauptbestandteil der anorganischen Knochensubstanz. Es handelt sich hierbei um eine kristalline Form des Calciumphosphats, welches sich als Apatitkristalle parallel zur Längsachse der Kollagenfibrillen anlagert. Dadurch werden diese druckfest gemacht^{36 37}.

2.4.6 Knochenumbau

Der Knochenumbau ist ein komplexer Vorgang, bei dem alter Knochen durch neuen Knochen ersetzt wird. Dieser Prozess läuft in 120 Tageszyklen ab und kann in sechs Phasen eingeteilt werden. Die Phasen werden wie folgt eingeteilt: Ruhe, Aktivierung, Resorption, Umkehrung, Bildung und Abschluss^{16 38}.

Am Knochenumbau sind sowohl Osteoblasten (Aufbau) als auch Osteoklasten (Abbau) beteiligt. Der menschliche Knochen befindet sich im ständigen Umbau, dem sogenannten Remodeling. Je nachdem, ob der Auf- und Abbau in der Kompakta oder der Spongiosa stattfindet, gibt es unterschiedliche Mechanismen des Umbaus³⁸.

Reguliert wird der Knochenumbau durch verschiedene Faktoren. Zunächst gibt es die Regulierung über mechanische Belastung, welche zur Zunahme der Knochenmasse – oder bei fehlender Belastung – zur Abnahme der Knochenmasse führen kann.

Des Weiteren kann der Transmembranrezeptor RANK, welcher auf Osteoklasten und deren Vorstufen sitzt, mit Osteoblasten interagieren und diese somit steuern. Das dafür benötigte membranständige Protein RANKL liegt auf der Oberfläche der Osteoblasten. Es kann für die Differenzierung zu aktiven Osteoklasten sorgen und somit deren Apoptose verhindern. Dieser Vorgang wirkt sich somit negativ auf die Knochenbilanz aus³⁸.

Ein weiteres Protein, das von Osteoblasten gebildet wird, ist das Osteoprotegerin (OPG), welches als Genregulation zum RANK/RANKL-System fungiert. Es bindet an den RANKL und verhindert die Osteoklastenbildung und wirkt sich positiv auf die Knochenbilanz aus. Das RANK/RANKL/OPG-System ist somit ein wichtiger Mediator der Osteoklastenbildung³⁷.

Außerdem sind in der Knochenmatrix verschiedene Wachstumsfaktoren eingebaut, welche beim Abbau durch Osteoklasten freigesetzt werden. Diese stimulieren dann die Osteoblasten, welche vermehrt Osteoid produzieren. Dieser Mechanismus wird häufig als „negative Rückkopplung“ durch Osteoklasten bezeichnet³⁸.

Neben den bereits aufgezählten Regulationsmechanismen gibt es auch verschiedene Hormone, die den Knochenumbau beeinflussen. Dazugehören Parathormon, Calcitriol und Sexualhormone. Hervorzuheben ist hier vor allem das Östrogen, da es die Osteoklastenaktivität hemmt und die Osteoprotegerin-Sezernierung erhöht³⁸.

2.5 Ossäre Erkrankungen

Die Einsatzgebiete der antiresorptiven Medikamente sind sehr unterschiedlich. Sie werden zur Hemmung des Knochenstoffwechsels – vor allem des Abbaus – unter anderem bei Osteoporose, ossären Metastasen oder Multiplem Myelom verabreicht.

2.5.1 Osteoporose

Osteoporose ist eine das gesamte Skelett betreffende Erkrankung. Es kommt zu verringerter Knochenmineraldichte und einer Verschlechterung der Knochenstruktur, wodurch pathologische Frakturen entstehen können³⁹. Betroffen sind meist Frauen höheren Alters⁴⁰. Neben der Empfehlung zu mehr Bewegung und ggf. der Einnahme von Vitamin-D- und Kalzium-Präparaten, gibt es auch pharmakologische Therapiemöglichkeiten. Hier kommen bei jüngeren Patient*innen Östrogen-Präparate und bei älteren Patient*innen orale Bisphosphonate oder Denosumab zur Hemmung der gesteigerten Osteoklastenaktivität zum Einsatz^{39 40 41}.

2.5.2 Ossäre Metastasen

Ossäre Metastasen solider Tumore (insbesondere Prostata- und Mammakarzinom) sind bösartige Raumforderungen im Knochengewebe, sogenannte osteolytische oder osteosklerotische Metastasen. Durch den normalen Knochenumsatz (Auf- und Abbau des Knochens) wird das Tumorwachstum noch mehr angeregt. Die Tumorzellen behindern die eigentliche Knochenphysiologie und produzieren verschiedene Wachstumsfaktoren (TGF-Beta, FGF, PDGF, usw.). Diese Freisetzung führt zur Stimulierung der Osteoklastenaktivität und somit zum Wachstum der metastatischen Läsion⁴². Zur Therapie – Hemmung der Osteoklasten – werden intravenöse Bisphosphonate oder Denosumab als monoklonaler Antikörper eingesetzt. So kann die Lebensqualität durch die Verminderung von Schmerz, pathologischen Frakturen und weiteren Skelettläsionen erhöht werden^{43 42}.

2.5.3 Multiples Myelom

Das Multiple Myelom ist ein B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, welches sich durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark auszeichnet. Die entarteten Plasmazellen setzen abnorme monoklonale Antikörper frei. Durch diese Myelomzellen werden die Osteoblasten in ihrer Aktivität gehemmt und die Osteoklastenaktivität wird erhöht. Bei den Erkrankten kommt es unter anderem aufgrund der Osteolyse zu Spontanfrakturen und Hyperkalzämien. Zusätzlich können Anämien oder Komplikationen der Nierenfunktion auftreten⁴⁴. Das Multiple Myelom kann aber auch lange Zeit unentdeckt bleiben. Eine Therapie erfolgt häufig mithilfe von hochdosierten Chemotherapeutika, Immunmodulatoren und bei o.g. Symptomen zusätzlich mit der Gabe von knochenaktiven Substanzen wie Bisphosphonaten oder Antiresorptiva zusammen mit Calcium und Vitamin-D-Präparaten^{44 45}.

2.6 Osteonekrose des Kieferknochens

Die Osteonekrose des Kieferknochens (auch avaskuläre Nekrose oder aseptische Nekrose) beschreibt eine Erkrankung, bei der Teile eines Knochens oder der gesamte Knochen absterben. Im Hals-/Kopfbereich sind Ober- und Unterkiefer die am häufigsten betroffenen Knochen⁴⁶. Dies ist wahrscheinlich auf die erhöhte Remodellierungsrate im Kiefer zurückzuführen^{19 47}. Der Untergang des Knochens ist in allen Fällen auf eine verminderte Blutversorgung und eine damit verbundene unzureichende Sauerstoff- und Nährstoffversorgung zurückzuführen. Die Osteonekrose kann spontan, nach einer Zahnextraktion, einer Implantat-Insertion oder nach einem anderen traumatischen Ereignis auftreten³. Häufig tritt sie durch eine Bestrahlung im Rahmen einer Tumorthherapie oder bei der Verabreichung von diversen Antiresorptiva auf. Bei der sogenannten infizierten Osteoradionekrose (IORN) kommt es durch Strahlentherapie zu einer Minderdurchblutung des Knochens, welcher anschließend ein reduziertes Abwehrvermögen aufweist. Bei kleinen Traumata oder Zahnextraktionen kommt es somit schneller zur Infektion des Knochens⁴⁸. Die Osteonekrose ist nicht mit der Osteomyelitis zu verwechseln, welche primär die Infektion durch Bakterien oder Pilze beschreibt. Kommt es im Rahmen der Osteomyelitis zu einer unzureichenden Blutversorgung, kann diese zu einer Osteonekrose führen⁴⁸.

2.6.1 Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose

Die Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose ist eine schwerwiegende und unerwünschte Reaktion, die bei einigen Patient*innen aufgrund der Verabreichung von Bisphosphonaten oder anderen antiresorptiven Pharmaka auftritt^{3 4}.

Im Jahr 2003 wurde erstmals das Auftreten von freiliegendem, avaskulären und nekrotischem Kieferknochen nach antiresorptiver Therapie von Marx et. al beschrieben¹⁷. Der durch den

Schleimhautdefekt sichtbar gewordene Knochen der untersuchten Patient*innen erschien weißlich, avital und meistens schmerzhaft. In den von Marx beschriebenen Untersuchungen wurden allen 36 onkologischen Patient*innen die Bisphosphonate Pamidronat oder Zoledronat verabreicht. Die auftretende Kiefernekrose entwickelten sich durch traumatische Ereignisse wie eine Zahnextraktion oder aber spontan. Marx hat somit 2003 erstmals den Zusammenhang zwischen Kiefernekrosen und Bisphosphonaten festgestellt¹⁷.

Im Jahr 2010 wird erstmals von Aghaloo et. al ein ähnliches Krankheitsbild im Zusammenhang mit einer Denosumab Therapie beobachtet³³. In dieser Arbeit wird über eine 65-jährige Patientin berichtet, welche aufgrund einer Lendenwirbelfraktur alle 4 Wochen Denosumab verabreicht bekommt. Sie stellt sich nach erfolgter endodontischer Behandlung an mehreren Zähnen im 4. Quadranten mit schmerzhaftem, freiliegendem Unterkieferknochen vor. Die Patientin befand sich weder in einer Bisphosphonattherapie, noch wurde sie im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt³³.

2.6.1.1 Nomenklatur und Definition

Die Kiefernekrose zeichnet sich durch einen häufig schmerzhaften Krankheitsverlauf aus, welcher von einem freiliegendem, avaskulären und nekrotischen Kieferknochen begleitet wird^{3 17 48}.

Die MRONJ Falldefinition umfasst laut der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons die folgenden Elemente^{3 48}.

1. Aktuelle oder vergangene antiresorptive Therapie.
2. Seit mehr als 8 Wochen freiliegender Knochen oder durch eine intra- oder extraorale Fistel sondierbarer Knochen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich.
3. Keine Bestrahlung im Rahmen einer Strahlentherapie im Kieferbereich in der Vorgeschichte.

Zur definitiven Diagnosestellung müssen alle 3 Punkte erfüllt sein und eine Kiefernekrose aus anderen Gründen, wie beispielsweise der Osteoradionekrose, ausgeschlossen werden⁴.

Die früher als Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose bezeichnete Erkrankung wurde in Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose umbenannt, nachdem immer mehr Fälle im Zusammenhang mit nicht Bisphosphonat-Behandlungen bekannt wurden. Die DRONJ (Denosumab-related osteonecrosis of the jaw) und die BRONJ (Bisphosphonate-related necrosis of the jaw) stellen beide Untergruppen der MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw) dar. Es gibt mittlerweile auch andere Medikamente (beispielsweise andere monoklonale Antikörper), die in Verbindung damit stehen, Kiefernekrosen zu provozieren, auf die hier nicht weiter eingegangen wird (beispielsweise Bevacizumab)⁴⁶.

2.6.1.2 Diagnostik

Um eine MRONJ zu diagnostizieren, müssen die oben genannten klinischen Elemente alle drei gegeben sein. Die Diagnostik umfasst die Anamnese, die klinische Untersuchung und die Beurteilung der bildgebenden Verfahren. Mithilfe einer Orthopantomographie (OPG), einer dentalen Volumentomographie (DVT) oder einer Computertomographie (CT) kann die Osteonekrose der Kiefer festgestellt werden⁴⁸. Die MRONJ weist keine spezifischen radiologischen Krankheitszeichen auf⁴⁹. Es können sich Sequesterbildungen, persistierende Alveolen, Osteolysen, pathologische Frakturen oder eine veränderte Knochendichte zeigen⁴⁸⁵⁰. Die bildgebenden Verfahren dienen viel mehr der dreidimensionalen Darstellung zur Planung und Durchführung der Therapie als der Diagnosestellung einer MRONJ. Sie helfen, das Ausmaß der Nekrose und die frühe Läsion zu erkennen. Eine sichere und genaue Abgrenzung der Nekrose kann aber auch im dreidimensionalen DVT, CT oder MRT nicht zu 100 % ermöglicht werden⁵⁰. Im klinischen Alltag kann die MRONJ mithilfe der Anamnese und klinischer Untersuchung diagnostiziert werden⁵⁰.

Die AAOMS hat die diagnostischen Stadien der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose wie folgt beschrieben^{3 4 48}:

0. Stadium: Kein klinischer Hinweis auf eine Knochennekrose, unspezifische Symptome oder röntgenologische Befunde.
1. Stadium: Freiliegende Knochennekrose, keine Anzeichen einer Infektion.
2. Stadium: Freiliegende Knochennekrose, verbunden mit einer Infektion.
3. Stadium: Freiliegende Knochennekrose, verbunden mit einer Infektion, und zusätzlichen Komplikationen wie pathologische Frakturen, Fistelung nach extraoral oder Nachweis einer Mund-Antrum-Verbindung.

2.6.1.3 Therapie

Wurde eine MRONJ diagnostiziert, kommt es bei der Therapieentscheidung auf das jeweilige Stadium an, in dem sich der Patient/die Patientin befindet. Alle Patient*innen, die sich einer antiresorptiven Therapie unterziehen, sollten über die Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt werden und ihre Mundhygiene optimieren³. Eine regelmäßige zahnärztliche Prophylaxe und Kontrolle sind sinnvoll.

In den Stadien 0 und 1 kann eine konservative Therapie mithilfe von Antibiotika und Schmerzmitteln herangezogen werden. Außerdem sollte die Wundheilung mittels lokaler Wundpflege (antiseptische Mundspülung) unterstützt werden^{26 48}. Es sollte im Hinblick auf das Fortschreiten der Krankheit eine engmaschige Überwachung stattfinden³. Eine vollständige Ausheilung der MRONJ ohne adjuvante chirurgische Therapie scheint nach aktuellem

Wissensstand aber unwahrscheinlich²⁶. Ab Stadium 2 kann ein chirurgisches Vorgehen mit adjuvanter Antibiotikatherapie sinnvoll sein. Bei der chirurgischen Therapie der MRONJ sind in der Literatur Angaben zu Heilungschancen von bis zu 90 % zu finden²⁶. In Stadium 3 scheint eine chirurgische Therapie obligat. Es wird ein sogenanntes Débridement durchgeführt, die modellierende Osteotomie. Hierbei wird – nach Darstellung des nekrotischen Knochens – die Oberfläche so lange abgetragen, bis der Knochen klinisch wieder vital und durchblutet erscheint^{3 48}. Abgekapselte Sequester werden im Sinne einer Sequestrektomie entfernt⁴⁸. Bei größeren Defekten kann eine partielle oder totale Kontinuitätsresektion notwendig werden. Die Unterkieferkontinuität wird dabei durch eine Rekonstruktionsplattenosteosynthese oder durch ein mikrochirurgisches Gewebetransplantat wiederhergestellt^{3 48}. Am Ende der chirurgischen Therapie steht die plastische Deckung, welche eine speicheldichte Wundversorgung zum Ziel hat⁴⁸.

2.6.1.4 Risikoprofil und Prävalenz

Die Risikofaktoren, an einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose zu erkranken, werden in der Literatur viel diskutiert. Für jeden Patienten/jede Patientin sollte ein individuelles Risikoprofil erstellt werden, welches aus lokalen und systemischen Risikofaktoren besteht.

Zu den systemischen Risikofaktoren zählt vor allem die Art und Dosis der Verabreichung des jeweiligen Antiresorptivas. Bei oraler Gabe, die zumeist zur osteologischen Therapie eingesetzt wird, liegt die Prävalenz bei 0,1-1 % an einer MRONJ zu erkranken^{26 51 52}. Hierzu werden in der S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)“ drei Risikoprofile beschrieben⁵¹. Das niedrige Risikoprofil mit einer Prävalenz von 0,1 % an MRONJ zu erkranken, gibt es bei Patient*innen mit primärer Osteoporose und oraler Verabreichung von Zoledronat oder Denosumab. Das mittlere Risikoprofil mit einer Prävalenz von 1 % findet man bei Therapie-induzierter Osteoporose und das hohe Risikoprofil mit einer Prävalenz von 4-20 %. Dabei handelt es sich um Patient*innen mit onkologischer Indikation und ossären Metastasen bzw. Multiplem Myelom mit intravenöser Verabreichung von Zoledronat oder Denosumab alle 4 Wochen⁵¹. Bei der intravenösen Gabe schwankt die Prävalenz mit 1-19 % oder sogar bis zu 28 % je nach Studienlage^{2 26 52 53 54 55}. Es gibt Studien, die belegen, dass die Einnahme von Denosumab eine höhere Prävalenz hat, eine MRONJ zu entwickeln, als bei der Einnahme von Bisphosphonaten⁵⁶. Des Weiteren ist die Dauer der Einnahme entscheidend. Je länger die Therapie andauert, desto höher ist die Prävalenz an MRONJ zu erkranken⁵⁷.

Weitere systemische Risikofaktoren sind beispielsweise die zugrundeliegende Grunderkrankung selbst, weshalb das jeweilige antiresorptive Pharmaka verabreicht wird. Hier sind Patient*innen mit Multiplem Myelom, Prostata- oder Mamma-Karzinom eher betroffen als andere. Außerdem stehen Erkrankungen wie Diabetes mellitus im Zusammenhang mit einer erhöhten Prävalenz an MRONJ zu erkranken^{26 58}.

In einigen Studien werden auch Risikofaktoren wie ein höheres Alter und das weibliche Geschlecht diskutiert⁵⁶.

Zu den lokalen Risikofaktoren gehört zum Beispiel das Rauchen, das Vorhandensein von Zahnersatz und ggf. die damit verbundenen Druckstellen, unzureichende Mundhygiene oder bereits bestehende orale Infektionen wie Parodontitis oder dentale Abszesse. Ebenfalls werden dentoalveolär-chirurgische Eingriffe wie die Extraktion eines Zahnes, die Parodontalchirurgie oder die Insertion eines Implantates zu den wichtigsten lokalen Risikofaktoren gezählt^{56 58}.

Tabelle 2: Risikofaktoren Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose²⁶. Eigene Darstellung, in Anlehnung an Tröltzsch et al. (2022)

Niedrigeres Risiko	Erhöhtes Risiko
Antiresorptiva in geringer Dosis (oral)	Antiresorptiva in hoher Dosis (intravenös)
Kurze Therapiedauer	Lange Therapiedauer
Keine immunsuppressive Vorerkrankung (z. B. Diabetes mellitus)	Immunsuppression (z. B. Diabetes mellitus)
Nichtraucher	Raucher
Kein herausnehmbarer Zahnersatz	Herausnehmbarer Zahnersatz mit Druckstellen
Gute Mundhygiene, keine entzündlichen Vorerkrankungen	Schlechte Mundhygiene, entzündliche Vorerkrankungen wie Parodontitis
Keine oralchirurgischen Eingriffe	Oralchirurgische Eingriffe (wie Zahnextraktion)

Abkürzungen: z.B., zum Beispiel

3. Material und Methoden

3.1 Methoden

3.1.1 Patient*innen

Die Schleimhautdicken der in der Studie eingeschlossenen Patient*innen wurden alle in der Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland, in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie gesammelt. Gemessen und ausgewertet wurde die Schleimhautdicke mithilfe eines Sonographiegerätes im Untersuchungsraum 13.02 der 13. Etage der Uniklinik Köln. Die Proband*innen erklärten sich mit der Schleimhautmessung und Befragung zu Forschungszwecken einverstanden. Nur nach adäquater Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Patient*innen in die Studie eingeschlossen.

Es wurden insgesamt 92 Patient*innen innerhalb von 3 Jahren untersucht. Die Einschlusskriterien waren wie folgt:

- 1) Kohorte 1: Patient*innen mit einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose unter Antiresorptiva-Therapie (n=72)
- 2) Kohorte 2: Vergleichskohorte ohne Antiresorptiva-Therapie mit vergleichbarem Risikoprofil (n=20)

Die Patient*innen der Kohorte 1 und 2 befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung alle in stationärer Behandlung. Die Kohorte 1 umschreibt 72 Patient*innen, welche alle an einer Medikamenten-assoziierten-Kiefernekrose erkrankt sind, ein Antiresorptiva nehmen oder genommen haben und sich kurz nach dem operativ-chirurgischen Eingriff befanden.

Die beobachteten Patient*innen der Kohorte 1 befanden sich alle in antiresorptiver Therapie und nahmen eines der folgenden Antiresorptiva bzw. Bisphosphonate ein:

- Zoledronsäure (Zometa®)
- Denosumab (Xgeva® oder Prolia®)
- Ibandronsäure (Bondronat® oder Bonviva®)
- Alendronsäure (Fosamax®)

In der Kohorte 2 werden insgesamt 20 Patient*innen eingeschlossen. Einschlusskriterien in dieser Kohorte waren ein chirurgischer Eingriff im und am Knochen und das Alter von ≥ 54 Jahren. Die Patient*innen litten unter anderem an Knochentumoren oder diversen

Kieferzysten. Ein ähnliches chirurgisches Vorgehen wie bei der modellierenden Osteotomie war ausschlaggebend. Die Patient*innen stellen die gesunde Kontrollgruppe dar.

3.1.2 Vorgehen

Nach der sorgfältigen Auswahl eines Patienten/einer Patientin und Sicherstellung der Einschlusskriterien sind die Patient*innen in ihren stationären Betten aufgesucht worden. Die Patient*innen wurden nach der Aufklärung, der freiwilligen Zustimmung und schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zunächst zu ihrer Krankheitsgeschichte befragt. Die Befragung und Untersuchung der Patient*innen fanden gewöhnlich am dritten postoperativen Tag statt. Anschließend wurde die intraorale Situation der postoperativen Wunde fotografisch festgehalten und die intraorale Schleimhautdicke mithilfe eines Sonographiegerätes an vier Stellen gemessen. Im Anschluss aller Untersuchungen wurde eine abschließende Begutachtung der Krankengeschichten aller Patient*innen vorgenommen.

3.1.3 Intraorale Schleimhautmessung

Die intraorale Schleimhautmessung wurde mithilfe des Ultraschallgerätes Siemens Acuson X300 durchgeführt. Das Sonographiegerät funktioniert mit Ultraschallwellen, welche vom jeweiligen Gewebe stärker oder weniger stark reflektiert bzw. zurückgeworfen werden. Der Körper wird nicht durch Strahlen belastet. Dadurch lässt sich bestimmen, wie weit ein Organ von der Körperoberfläche entfernt ist. Die Stärke des zurückgeworfenen Echos gibt Hinweise darauf, um welche Gewebeart es sich handelt.

Für die Messung wurden im Vorhinein vier unterschiedliche Stellen im Mund festgelegt. Diese befinden sich im Oberkiefer jeweils palatinal der Regio 13 und 23 und im Unterkiefer jeweils bukkal der Regio 33 und 43. Diese Stellen wurden ausgewählt, da sie die Biotypmischung der dickeren Gaumenschleimhaut und die dünnere vestibulären Gingiva im Unterkiefer gut repräsentieren. Für eine gute Darstellung dieser Regionen wurde ein kleiner Schallkopf verwendet. Gemessen wurde der Abstand der Schleimhautoberfläche bis zum maxillären oder mandibulären Periost. Darüber wurde die Schleimhautdicke bestimmt.

3.1.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse und graphische Darstellung aller Daten erfolgt mithilfe von IBM SPSS Statistics 27 und Microsoft Word. Zunächst wurden die Daten aus Microsoft Excel in SPSS eingespeist.

Im ersten Schritt wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests kontrolliert, ob eine Normalverteilung vorliegt oder nicht. Bei einzelnen normalverteilten Werten wurde mit einem klassischen t-test

gearbeitet. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurden die Signifikanzen mittels Chi-Quadrat-Test, Kruskal-Wallis-Test und Man-Whitney-U-Test berechnet.

3.2 Materialien

Alle verwendeten Materialien zur Durchführung der Patient*innenuntersuchung und deren Auswertung werden im Folgenden in tabellarischer Form aufgeführt.

3.2.1 Apparaturen

Tabelle 3: Apparaturen

Bezeichnung	Hersteller
Sonographiegerät Siemens Acuson X300	Siemens, Deutschland
Kleiner Ultraschallkopf Phased array	Siemens, Deutschland
Iphone der Generation X (Kamera)	Apple, USA

3.2.2 Software

Tabelle 4: Software

Bezeichnung	Hersteller
SPSS Statistics27	IBM, USA
Microsoft Word für Mac Version 16.80	Microsoft Corporation, USA
Microsoft Excel für Mac Version 16.83	Microsoft Corporation, USA
Orbis	Agfa HealthCare, Deutschland

3.2.3 Patient*innendaten

Tabelle 5: Darstellung der Patient*innen mit ID, Alter, Grunderkrankung/Operativer Eingriff, Antiresorptiva, Schleimhautdicke 1., 2., 3., 4. Quadrant in mm

ID	ALTER	GE- SCHLECHT	GRUND- ERKRANKUNG / OPERATIVER EINGRIFF	ANTI- RESORPTIVA	SCHLEIMHAUT- DICKE 1. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 2. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 3. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 4. QUADRANT IN MM
1	88	w	Multiples Myelom	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
2	64	m	Prostata-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
3	76	w	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
4	74	w	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
5	69	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,2	4,7	unbekannt	1,5
6	66	w	Mamma-CA	Alendronsäure (Fosamax®)	4,8	5,7	2,1	2,0
7	60	m	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	2,5	2,3	unbekannt	1,3
8	77	m	Multiples Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	3,1	3,7	unbekannt	unbekannt
9	78	w	malignes Melanom	1.) Zoledronsäure (Zometa®) 2.) Denosumab (Xgeva®)	4,2	4,7	unbekannt	1,2
10	63	w	Mamma-CA	1.) Ibandronsäure (Bondronat®) 2.) Denosumab (Prolia®) 3.) Denosumab (Xgeva®)	4,0	4,3	1,9	1,4
11	77	m	Prostata-CA	1.) Denosumab (Xgeva®) 2.) Zoledronsäure (Zometa®)	4,0	4,4	2,0	1,9
12	60	m	Nieren-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,0	4,4	1,1	unbekannt
13	81	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	3,4	3,1	2,0	1,4
14	74	w	Osteoporose	Alendronsäure (Fosamax®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
15	75	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,5	4,7	2,1	1,7

ID	ALTER	GE- SCHLECHT	GRUND- ERKRANKUNG / OPERATIVER EINGRIFF	ANTI- RESORPTIVA	SCHLEIMHAUT- DICKE 1. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 2. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 3. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 4. QUADRANT IN MM
16	58	w	Bronchial-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	4,3	4,4	2,1	2,1
17	78	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,2	5,0	2,3	1,8
18	61	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	2,5	5,4	2,7	1,8
19	62	m	Prostata-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	5,0	4,9	1,4	1,3
20	43	w	Mamma-CA	1.) Ibrandronsäure (Bondronat®) 2.) Denosumab (Xgeva®)	2,9	3,8	1,7	2,6
21	59	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	3,2	4,1	2,0	2,3
22	65	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	2,1	2,7	1,8	1,9
23	72	w	Mamma-CA	1.) Zoledronsäure (Zometa®) 2.) Denosumab (Xgeva®)	2,4	3,2	1,7	1,4
24	50	w	Mamma-CA	1.) Denosumab (Xgeva®) 2.) Zoledronsäure (Zometa®)	4,0	4,0	1,4	1,9
25	69	m	Multipler Myelom	Denosumab (Xgeva®)	5,4	4,3	1,5	1,9
26	82	w	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	3,2	3,8	unbekannt	unbekannt
27	56	w	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	2,1	3,7	unbekannt	unbekannt
28	80	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,6	4,3	1,8	2,1
29	57	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	4,5	4,5	1,3	unbekannt
30	71	w	Osteoporose	Alendronsäure (Fosamax®)	4,0	3,9	1,4	1,4
31	61	w	Mamma-CA	Alendronsäure (Fosamax®)	4,6	4,7	1,4	unbekannt
32	60	w	Mamma-CA	1.) Zoledronsäure (Zometa®) 2.) Denosumab (Xgeva®)	3,8	4,3	1,5	1,7

ID	ALTER	GE- SCHLECHT	GRUND- ERKRANKUNG / OPERATIVER EINGRIFF	ANTI- RESORPTIVA	SCHLEIMHAUT- DICKE 1. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 2. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 3. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 4. QUADRANT IN MM
33	79	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	3,7	3,9	1,2	1,4
34	53	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	unbekannt	2,1	2,4	1,9
35	60	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	2,5	2,7	1,2	1,4
36	72	m	Prostata-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	2,0	3,1	2,5	4,0
37	85	m	Harnblasen-CA	Denosumab (Xgeva®)	3,8	3,6	2,1	4,2
38	72	w	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	2,0	3,1	1,4	1,0
39	52	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	3,7	4,3	1,5	1,3
40	74	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	5,2	4,0	unbekannt	unbekannt
41	84	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	3,2	3,8	1,1	unbekannt
42	63	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	unbekannt	3,3	1,3	1,5
43	70	m	Multipler Myelom	Denosumab (Xgeva®)	3,3	3,1	1,5	1,6
44	73	w	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	2,9	3,4	1,9	1,3
45	54	m	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	5,2	4,4	1,3	1,7
46	81	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva®)	3,6	3,8	2,4	2,5
47	62	m	Riesenzell- tumor	Denosumab (Xgeva®)	4,3	4,3	1,8	2,0
48	54	w	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	4,1	3,8	1,7	1,7
49	52	w	Liposarkom	Denosumab (Xgeva®)	4,8	4,8	1,9	1,2
50	52	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,0	4,6	1,1	1,2
51	81	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	4,3	4,6	1,3	1,7
52	78	w	Non-Hodgkin- Lymphom	Zoledronsäure (Zometa®)	4,0	4,3	1,2	1,8
53	86	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	3,6	2,3	0,8	1,2

ID	ALTER	GE- SCHLECHT	GRUND- ERKRANKUNG / OPERATIVER EINGRIFF	ANTI- RESORPTIVA	SCHLEIMHAUT- DICKE 1. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 2. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 3. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 4. QUADRANT IN MM
54	80	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
55	81	w	Osteoporose	1.) Ibandronsäure 4,7 (Bondronat®) 2.) Denosumab (Prolia®) 3.) Ibandronsäure (Bonviva®)	4,9	1,7	2,0	
56	49	w	Mamma-CA, Osteoporose	1.) Ibandronsäure 4,5 (Bonviva®) 2.) Denosumab (Xgeva®)	4,1	2,0	2,1	
57	70	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva)	5,0	4,4	2,6	2,5
58	87	m	Multipler Myelom	1.) Zoledronsäure (Zometa®) 2.) Denosumab (Xgeva®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
59	63	m	Bronchial-CA	Denosumab (Xgeva®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
60	83	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
61	75	w	Mamma-CA, Bronchial-CA	Denosumab (Xgeva®)	3,7	3,6	1,9	1,2
62	72	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	4,9	4,2	1,8	1,8
63	76	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,6	3,7	1,5	2,3
64	74	m	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	3,2	3,8	1,7	1,4
65	65	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,6	4,5	unbekannt	2,6
66	69	w	Multipler Myelom	Zoledronsäure (Zometa®)	4,9	3,1	1,4	1,3
67	55	w	Endometrium- CA, Bronchial- CA	Denosumab (Xgeva®)	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
68	71	w	Mamma-CA	Zoledronsäure (Zometa®)	4,8	4,4	1,9	1,8
69	77	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,7	4,8	2,0	1,4
70	73	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,9	4,0	1,3	1,0

ID	ALTER	GE- SCHLECHT	GRUND- ERKRANKUNG / OPERATIVER EINGRIFF	ANTI- RESORPTIVA	SCHLEIMHAUT- DICKE 1. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 2. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 3. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 4. QUADRANT IN MM
71	47	w	Mamma-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,6	2,9	2,1	1,5
72	72	m	Prostata-CA	Denosumab (Xgeva®)	4,0	5,1	1,7	1,9
Ø	68,6				3,9	4,0	1,7	1,8
73	60	w	Osteomyelitis	Keine Antiresorptiva	4,6	4,9	2,1	1,4
74	80	m	Keratozyste, Extraktion mit Osteotomie	Keine Antiresorptiva	4,2	3,7	1,4	1,7
75	63	m	Osteoradio- nekrose	Keine Antiresorptiva	3,6	3,7	1,3	unbekannt
76	76	w	Osteomyelitis	Keine Antiresorptiva	7,4	6,2	1,8	unbekannt
77	54	m	Zystektomie mit WSR	Keine Antiresorptiva	4,5	3,9	3,3	2,0
78	67	w	Extraktion mit Osteotomie und WSR	Keine Antiresorptiva	3,7	3,0	1,9	1,4
79	85	m	Extraktion mit Osteotomie und plastischer Deckung	Keine Antiresorptiva	5,0	4,9	1,9	1,4
80	68	m	Zystektomie	Keine Antiresorptiva	5,0	3,3	1,2	1,4
81	56	m	Extraktion mit Osteotomie	Keine Antiresorptiva	4,4	5,1	1,3	1,1
82	77	w	Extraktion mit Osteotomie	Keine Antiresorptiva	5,2	4,9	1,6	1,7
83	55	m	Modellierende Osteotomie	Keine Antiresorptiva	3,6	4,7	1,2	1,2
84	55	m	Probe- entnahme aus Kieferknochen	Keine Antiresorptiva	3,9	3,6	2,0	2,0
85	64	m	Zystektomie	Keine Antiresorptiva	6,8	6,3	1,5	2,0
86	77	m	Zystektomie	Keine Antiresorptiva	4,8	5,2	1,5	1,5
87	63	w	Zystektomie	Keine Antiresorptiva	4,2	4,3	2,0	2,1
88	80	m	Extraktion mit Osteotomie	Keine Antiresorptiva	4,5	4,3	2,1	2,6

ID	ALTER	GE- SCHLECHT	GRUND- ERKRANKUNG / OPERATIVER EINGRIFF	ANTI- RESORPTIVA	SCHLEIMHAUT- DICKE 1. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 2. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 3. QUADRANT IN MM	SCHLEIMHAUT- DICKE 4. QUADRANT IN MM
89	76	m	Extraktion mit Osteotomie	Keine Antiresorptiva	3,7	4,3	1,4	1,5
90	71	m	Osteo- radionekrose	Keine Antiresorptiva	4,7	3,8	1,5	1,8
91	67	m	Zystektomie	Keine Antiresorptiva	5,2	4,7	1,4	1,7
92	70	w	Kieferhöhlen Revision	Keine Antiresorptiva	3,8	4,6	1,3	1,2
Ø	68,2				4,6	4,5	1,7	1,7

Abkürzungen: m, männlich; w, weiblich; mm, Millimeter; CA, Karzinom; Ø, Durchschnitt.

4. Ergebnisse

4.1 Grunddaten

Zur Analyse der Schleimhautdicken wurden insgesamt 92 Patient*innen in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie an der Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland, untersucht. Die Patient*innen wurden innerhalb von 3 Jahren, im Zeitraum von Juli 2018 bis Juni 2021, beobachtet.

Zum Vergleich der Patient*innen wurden 2 Kohorten definiert.

In Kohorte 1 sind 72 Patient*innen eingeschlossen, welche an einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose (MRONJ) erkrankt sind. Die Vergleichskohorte (Kohorte 2), welche aus 20 Kontrollen gebildet wird, beinhaltet Patient*innen, die sich aufgrund einer intraoralen Sanierung in stationärer Behandlung befinden. Sie leiden an diversen anderen Knochenerkrankungen, die chirurgisch operativ behandelt wurden (beispielsweise Kieferzysten oder Kiefertumore) und dienen als Kontrollgruppe mit vergleichbarem Risikoprofil.

Unter den 92 Patient*innen sind insgesamt 47 Frauen und 45 Männer in einem Alter von 43 bis 88 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 68,5 Jahren.

Tabelle 6: Übersicht beider Kohorten über Alter in Jahren, Geschlecht, Grunderkrankung, Schleimhautdicke, Operationsgebiet, Rezidiv und Antiresorptiva Präparat

	Kohorte 1 (n=72)	Kohorte 2 (n=20)	Total (n=92)	p-Wert
Alter [Jahre]	68,64 ± 10,9	68,20 ± 9,4	68,54 ± 10,5	0,871 ^b
Geschlecht				0,034 ^a
weiblich	41 (56,9%)	6 (30,0%)	47 (51,1%)	
männlich	31 (43,1%)	14 (70,0%)	45(48,9%)	
Grunderkrankung				
Mamma-CA	32 (44,4%)	0 (0%)	32 (34,8%)	
Prostata-CA	12 (16,7%)	0 (0%)	12 (13,0%)	
Multiples Myelom	16 (22,2%)	0 (0%)	16 (17,4%)	
Sonstige	12 (16,7%)	0 (0%)	12 (13,0%)	
Keine	0 (0%)	20 (100%)	20 (21,7%)	
Schleimhautdicke [mm]				
1. Quadrant	4,0 ^c	4,5 ^c	4,2 ^c	0,023 ^a
2. Quadrant	4,1 ^c	4,5 ^c	4,3 ^c	0,060 ^a
3. Quadrant	1,7 ^c	1,5 ^c	1,7 ^c	0,599 ^a
4. Quadrant	1,7 ^c	1,6 ^c	1,7 ^c	0,629 ^a
Operationsgebiet				
1. Quadrant	18 (25,0%)	4 (20%)	22 (23,9%)	0,446 ^a
2. Quadrant	11 (15,3%)	2 (10%)	13 (14,1%)	0,821 ^a
3. Quadrant	40 (55,6%)	2 (10%)	42 (45,7%)	0,019 ^a
4. Quadrant	42 (58,3%)	7 (35%)	49 (53,3%)	0,779 ^a
Antiresorptiva Präparat				
Zometa®	25 (34,7%)	0 (0%)	25 (27,2%)	
Xgeva®	32 (44,4%)	0 (0%)	32 (34,8%)	
Divers	14 (19,4%)	0 (0%)	14 (15,2%)	

Quantitative Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben und qualitative Daten als Anzahl und prozentualen Anteil (Häufigkeit)

Abkürzungen: N, Anzahl; CA, Karzinom; %, Prozent; p, Signifikanzwert

^a Mann-Whitney-U-Test

^b unabhängiger t-test

^c Median

4.1.1 Alter und Geschlecht

Die Kohorte 1 besteht aus 31 Frauen und 41 Männern. Die Altersspanne erstreckt sich von 43 bis 88 Jahren und der Altersdurchschnitt liegt bei 68,5 Jahren.

Die Patient*innen in Kohorte 2 zeigen ein Mindestalter von 54 Jahren und ein Maximum von 85 Jahren auf. Der Altersdurchschnitt liegt bei 68,2 Jahren. Die Kohorte umfasst 6 weibliche und 14 männliche Patient*innen.

4.1.2 Schleimhautdickenmessung

Zum Vergleich der unterschiedlichen Schleimhautdicken der Vergleichsgruppe und der MRONJ-Patient*innen, welche verschiedene Antiresorptiva einnehmen, wurde die Schleimhaut mithilfe eines Ultraschallgerätes untersucht.

Gemessen wurde mit dem Sonographiegerät Siemens Acuson X300 Premium Edition und dem kleinen Ultraschallkopf (Phased array Schallkopf). Dafür wurden zwei Stellen im Oberkiefer und zwei Stellen im Unterkiefer ausgewählt. Im Oberkiefer fand die Messung jeweils palatinal der Regio 13 und 23 statt. Im Unterkiefer wurde im bukkalen Bereich auf der Gingiva in Regio 33 und 43 gemessen. Die Messungen fanden immer jeweils 3 bis 4 Tage nach dem operativen Eingriff statt.

Es zeigen sich zwei zu unterscheidende Schleimhautprofile. Der dünne Schleimhautbiotyp, welcher im Oberkiefer bei $< 4,25$ mm und im Unterkiefer bei $< 1,7$ mm liegt. Und der dicke Schleimhautbiotyp, welcher im Oberkiefer bei $\geq 4,25$ mm und im Unterkiefer bei $\geq 1,7$ mm liegt. Diese Grenzwerte der Definitionen für einen dünnen und einen dicken Schleimhautbiotypen wurden aus dem arithmetischen Mittel der sonographisch ermittelten Schleimhautdicke der 92 untersuchten Patient*innen gebildet und im Folgenden als jeweils dicker und dünner Schleimhauttyp bezeichnet. Insgesamt ergaben sich Schleimhautdicken von 0,8 mm bis 7,4 mm.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dargestellt.

4.1.3 Grunderkrankungen

Die häufigsten malignen Grunderkrankungen, welche zur Einnahme eines Antiresorptivas führten, sind das Mamma-Karzinom, das Prostata-Karzinom und das Multiple Myelom. Alle weiteren, seltener aufgetretenen Erkrankungen - wie ein Lungen-Karzinom oder ein malignes Melanom - sind unter „Sonstige“ zusammengefasst. Die häufigste Grunderkrankung stellt das Mamma-Karzinom dar. Es leiden insgesamt 32 Patient*innen an einem Mamma-Karzinom (44,4%). Die zweithäufigste Erkrankung mit 22,2% ist das Multiple Myelom. Insgesamt nehmen 16 Patient*innen aufgrund des Multiplen Myeloms antiresorptive Medikamente ein. Weitere 12 Patienten weisen ein Prostata-Karzinom auf (16,7%). Die zusammengefassten seltener auftretenden Grunderkrankungen treten bei ebenfalls 12 Patient*innen auf (16,7%). Insgesamt sind 72 Patient*innen untersucht worden (100%).

Tabelle 7: Anzahl der Patient*innen aus Kohorte 1 mit jeweiliger Grunderkrankung, die zur Einnahme der Antiresorptiva führte (N=72)

Grunderkrankung	N	% N
Mamma-Karzinom	32	44,4 %
Prostata-Karzinom	12	16,7 %
Multipl. Myelom	16	22,2 %
Sonstige	12	16,7 %
Gesamt	72	100 %

Abkürzungen: N, Anzahl; %, Prozent

4.2 Schleimhautdicken

4.2.1 Schleimhautdicken Kohorte 1 und 2

In den folgenden Streudiagrammen wird der Unterschied der Mundschleimhautdicken von Patient*innen aus Kohorte 1 und 2 dargestellt. Hier ist die Verteilung der blauen Punkte (Kohorte 1) im unteren linken Bereich des Diagramms auffällig. Es wird somit visuell dargestellt, dass die Patient*innen aus Kohorte 1 im 1. und 2. Quadranten eine dünnere Schleimhaut aufweisen als die Patient*innen aus Kohorte 2.

In Abbildung 5 wird das gleiche Verhältnis im 3. und 4. Quadrant dargestellt. Im Unterkiefer ist die Verteilung der Mundschleimhautdicken anders als im Oberkiefer. Hier sind die Schleimhautdicken der Patient*innen in Kohorte 2 geringfügig dünner als derer in Kohorte 1.

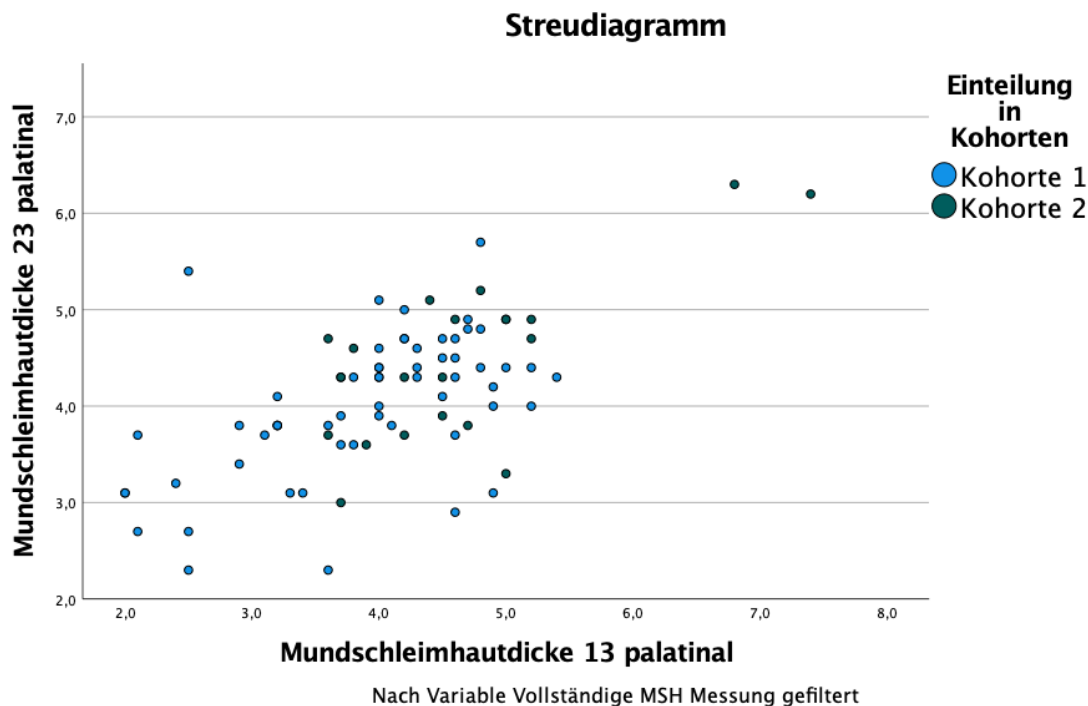


Abbildung 6: Das Streudiagramm stellt die Mundschleimhautdicken in mm im 1. und 2. Quadranten dar, Einteilung in Kohorten 1 (blaue Punkte) und 2 (grüne Punkte), gefiltert nach Vollständigkeit der Messwerte

Abkürzungen: MSH, Mundschleimhaut; mm, Millimeter

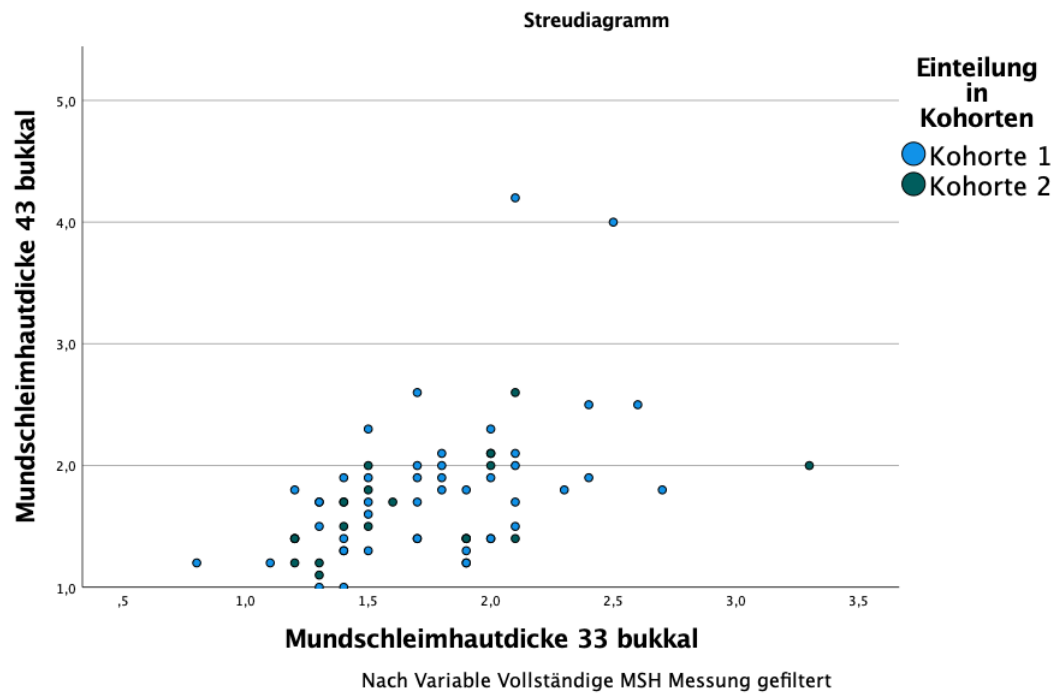


Abbildung 7: Das Streudiagramm stellt die Mundschleimhautdicken in mm im 3. und 4. Quadranten dar, Einteilung in Kohorten 1 (blaue Punkte) und 2 (grüne Punkte), gefiltert nach Vollständigkeit der Messwerte

Abkürzungen: MSH, Mundschleimhaut; mm, Millimeter

Der Median der Schleimhautdicken der Patient*innen in Kohorte 1 liegt im 1. Quadranten bei 4,0 mm und bei jenen in der 2. Kohorte bei 4,5 mm. Somit sind die Schleimhautdicken der Patient*innen in Kohorte 1 im 1. Quadranten signifikant dünner als die der Patient*innen in Kohorte 2 ($p < 0,05$). Im 2. Quadranten ist die Verteilung ähnlich. Hier liegt der Median der Schleimhautdicken der Patient*innen in Kohorte 1 bei 4,1 mm und bei denen in Kohorte 2 bei 4,5 mm. Es liegt keine statistische Signifikanz vor ($p > 0,05$).

Im Unterkiefer liegt der Median der Schleimhautdicken von Patient*innen in Kohorte 1 im 3. Quadranten bei 1,7 mm und bei Kohorte 2 bei 1,5 mm. Im 4. Quadranten ergibt sich ein Median von 1,7 mm für die Schleimhautdicken der Kohorte 1 und 1,6 mm für die der Kohorte 2. Im Unterkiefer sind für beide Quadranten keine statistischen Signifikanzen festzustellen ($p > 0,05$).

Es wurde aufgrund der Einheitlichkeit mit dem Median gearbeitet.

Tabelle 8: Mediane der Schleimhautdicken in mm des 1., 2., 3. und 4. Quadranten beider Kohorten und der jeweiligen Durchschnittswerte (Gesamt)

Schleimhautdicke (mm)	Kohorte 1 (n=72)	Kohorte 2 (n=20)	Gesamt (n=92)	p-Wert
1. Quadrant	4,0 ^b	4,5 ^b	4,2 ^b	0,023 ^a
2. Quadrant	4,1 ^b	4,5 ^b	4,3 ^b	0,060 ^a
3. Quadrant	1,7 ^b	1,5 ^b	1,7 ^b	0,599 ^a
4. Quadrant	1,7 ^b	1,6 ^b	1,7 ^b	0,629 ^a

Abkürzung: mm, Millimeter; p-Wert, Signifikanzwert

^a Mann-Whitney-U-Test

^b Median

4.2.2 Schleimhautdicken Kohorte 1

Im Folgenden werden die Schleimhautdicken der Kohorte 1 und der jeweiligen Läsion im selben Quadranten näher dargestellt.

Im 1. Quadranten weisen 24 Patient*innen einen dicken und 36 einen dünnen Schleimhautbiotypen auf. 8 der 24 Patient*innen mit dickem Schleimhauttyp wurden in ebendiesem Quadranten aufgrund der Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose operativ therapiert. Die restlichen 16 Patient*innen weisen keine Läsionen (keinen chirurgischen Eingriff) im ersten Quadranten auf. Bei den dünnen Schleimhautbiotypen wurden 6 Patient*innen im 1. Quadranten operativ therapiert, während 30 Patient*innen keine Nekrosen des Kiefers aufwiesen und somit auch kein operativer Eingriff notwendig war. Im 2. Quadranten zeigen 29 Patient*innen einen dicken Schleimhauttypen auf, von denen 4 im selben Quadranten operiert wurden. Auf der anderen Seite wurde bei 5 der 33 Patienten mit dünnem Schleimhauttypen ein chirurgischer Eingriff vorgenommen. Für den gesamten Oberkiefer lässt sich zusammenfassen, dass 26 Patient*innen eine Schleimhautdicke von $\geq 4,25$ mm haben und davon insgesamt 7 Patient*innen – mit Abzug fehlender Werte – mit einer modellierenden Osteotomie im Oberkiefer therapiert wurden. Dem dünnen Schleimhauttypen von $< 4,25$ mm sind im Oberkiefer insgesamt 36 Patient*innen zuzuordnen, wovon sich 11 einer Operation unterzogen. Somit kommt man auf eine Gesamtzahl von 62 Patient*innen, bei denen die Messung der Schleimhaut im Oberkiefer möglich war.

Die Gesamtdicke der jeweils im Ober- und Unterkiefer angegebenen Schleimhautdicke ergab sich aus dem Mittel aus 1. und 2. oder 3. und 4. Quadranten. Aus den Messwerten im Oberkiefer wurde bei einem Quadranten mit normalverteilter Schleimhautdicke der Mittelwert gebildet und bei Quadranten mit nicht normalverteilter Schleimhautdicke, der Median. Bei einem Ergebnis von $< 4,25$ mm (Oberkiefer) bzw. $< 1,7$ mm (Unterkiefer) galt die Schleimhaut des gesamten Kiefers als phänotypisch „dünn“ und bei einem Ergebnis von $\geq 4,25$ mm (Oberkiefer) bzw. $\geq 1,7$ mm (Unterkiefer) als phänotypisch „dick“.

Die Gesamtläsionen für den dicken Schleimhauttypen im Oberkiefer beläuft sich auf 7 Patient*innen, obwohl im 1. Quadranten 8 und im 2. Quadranten 4 Patient*innen unter einer Kiefernekrose leiden. Dies ist einerseits damit zu erklären, dass einige Patient*innen mehrere Läsionen, also im 1. und im 2. Quadranten, aufweisen und diese in der Gesamtanzahl als eine Person aufgeführt werden. Andererseits sind bei der Berechnung für die gesamte Oberkieferschleimhautdicke einige Patient*innen noch zum dünnen Schleimhauttypen zugeordnet worden und erscheinen somit nicht bei der Läsionengesamtzahl im Oberkiefer bei dickem Schleimhauttypen. Gleiches gilt für den dünnen Schleimhauttypen im Oberkiefer und für jeweils beide Schleimhauttypen im Unterkiefer.

Für den Unterkiefer ergeben sich folgende Verteilungen: Im 3. Quadranten zeigen sich 25 Patient*innen mit einem dicken und 29 mit einem dünnen Schleimhautprofil. Unter den

Patient*innen mit dickem Schleimhauttyp weisen 14 und unter jenem mit dünnem Schleimhauttyp 15 Patient*innen, eine Läsion auf. Im 4. Quadranten war das Verhältnis dicker zu dünner Schleimhaut bei 25 zu 29. 18 Patient*innen mit dem dicken Schleimhauttypen und 11 Patient*innen mit dem dünneren Schleimhauttypen wurden operativ behandelt. Zusammenfassend für den Unterkiefer lässt sich also sagen, dass insgesamt 23 Patient*innen einen dicken und 35 einen dünnen Schleimhauttypen aufweisen. Davon wurden jeweils 19 (dicker Schleimhauttyp) und 29 (dünner Schleimhauttyp) Patient*innen im Unterkiefer mithilfe einer modellierenden Osteotomie therapiert. Ein signifikanter Unterschied lässt sich für den 4. Quadranten feststellen ($p < 0,05$).

Dadurch kommt man auf eine Gesamtzahl von 58 Patient*innen, bei denen die Messung im Unterkiefer möglich war. Insgesamt beläuft es sich somit auf 14 fehlende Werte.

Tabelle 9: Anzahl N der Patient*innen aus Kohorte 1 mit dickem und dünnem Schleimhauttypen und Läsion jeweils im 1., 2., 3. und 4. Quadranten

Schleimhauttyp	Typ	N dick N dünn	% N dick % N dünn	N Läsion dick N Läsion dünn	p-Wert
1. Quadrant	dick	24	40,0 %	8 (33,3 %)	0,111 ^a
	dünn	36	60,0 %	6 (16,7 %)	
2. Quadrant	dick	29	46,8 %	4 (13,8 %)	0,924 ^a
	dünn	33	53,2 %	5 (15,2 %)	
Oberkiefer gesamt	dick	26	41,9 %	7 (26,9 %)	0,830 ^a
	dünn	36	58,1 %	11 (30,6 %)	
3. Quadrant	dick	25	46,3 %	14 (56,0 %)	0,859 ^a
	dünn	29	53,7 %	15 (51,7 %)	
4. Quadrant	dick	25	46,3 %	18 (72,0 %)	0,007 ^a
	dünn	29	53,7 %	11 (37,9 %)	
Unterkiefer gesamt	dick	23	39,7 %	19 (82,6 %)	0,724 ^a
	dünn	35	60,3 %	29 (82,9 %)	

Abkürzungen: N, Anzahl; %, Prozent; p, Signifikanzwert

^a Chi-Quadrat-Test

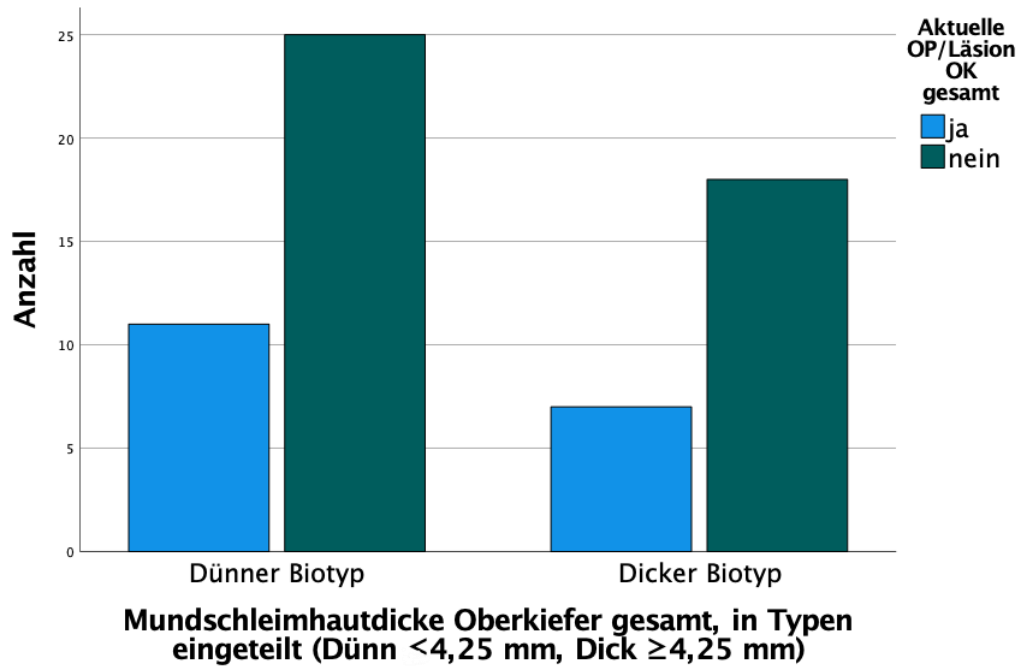


Abbildung 8: Anzahl der aktuellen Läsion bzw. Operation bei Patient*innen aus Kohorte 1 mit dünnem und dickem Biotyp im gesamten Oberkiefer (dünner Biotyp < 4,25 mm, dicker Biotyp ≥ 4,25 mm)

Abkürzungen: mm, Millimeter; OP, Operation; OK, Oberkiefer

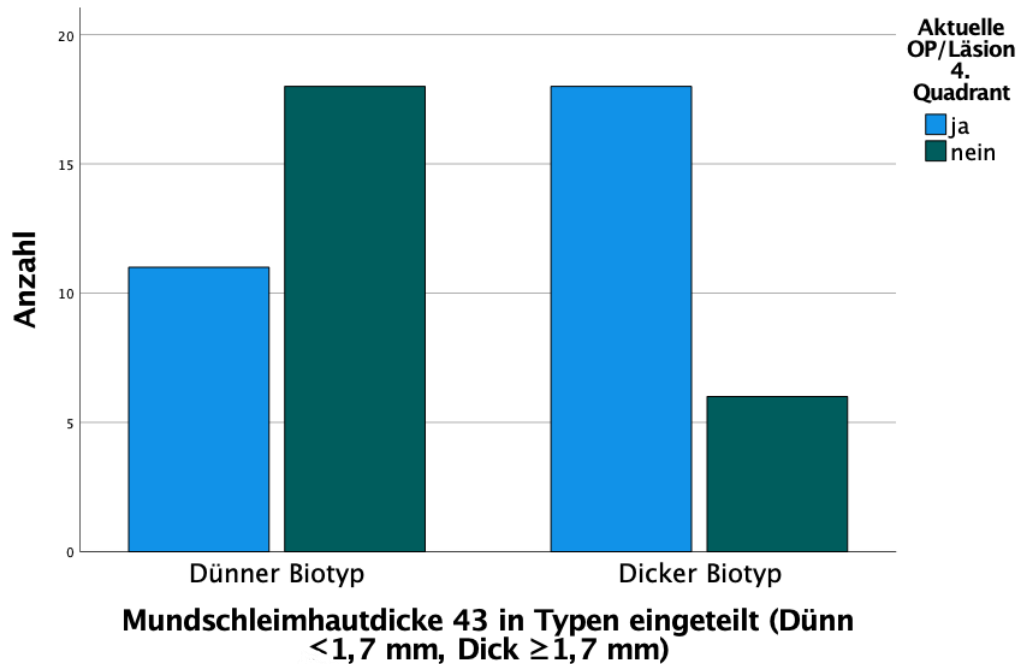


Abbildung 9: Anzahl der Patient*innen aus Kohorte 1 mit aktueller Operation bzw. Läsion im 4. Quadranten aufgeteilt in jeweils dünnen und dicken Biotypen

Abkürzungen: mm, Millimeter; OP, Operation; 43, Nach FDI-Schema Region 43 Eckzahn unten rechts

4.3 Antiresorptiva

4.3.1 Präparate Kohorte 1

Es zeigt sich die Verteilung der unterschiedlichen antiresorptiven Präparate der Patient*innen. 25 der untersuchten Patient*innen haben das Präparat Zometa® (Zoledronsäure) verabreicht bekommen. Eine Therapiepause bei Auftreten einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose haben 2 dieser Patient*innen eingelegt. Das Präparat Xgeva® (Denosumab) bildet in dieser Kohorte die größte Gruppe (N=32). 6 dieser 32 Patient*innen haben bei Auftreten der Kiefernekrose eine Therapiepause eingelegt. Die Gruppe der „diversen Antiresorptiva“ umschreibt eine Patient*innengruppe, die sowohl Zometa® (Zoledronsäure) und Xgeva® (Denosumab) als auch Ibandronat® (Ibandronsäure) oder Alendronat® (Alendronsäure) eingenommen haben. Die Verabreichung verschiedener antiresorptiver Präparate findet dann nicht parallel, sondern nacheinander statt. Zu dieser Gruppe zählen 14 Patient*innen, von denen ein Proband/eine Probandin die Therapie unterbrochen hat. Insgesamt lässt sich keine statistische Signifikanz darstellen ($p > 0,05$).

Tabelle 10: Anzahl N des jeweils verabreichten Antiresorptiva-Präparates und der Therapiepause der Kohorte 1

Antiresorptiva	N	% N	N Therapiepause AR	% N Therapiepause
Zometa®	25	35,2 %	2	8 %
Xgeva®	32	45,1 %	6	18,8 %
divers	14	19,7 %	1	7,1 %
Gesamt	71	100 %	9	33,9 %
p-Wert			0,293 ^a	

Abkürzungen: N, Anzahl; %, Prozent; p, Signifikanzwert

^a Chi-Quadrat-Test

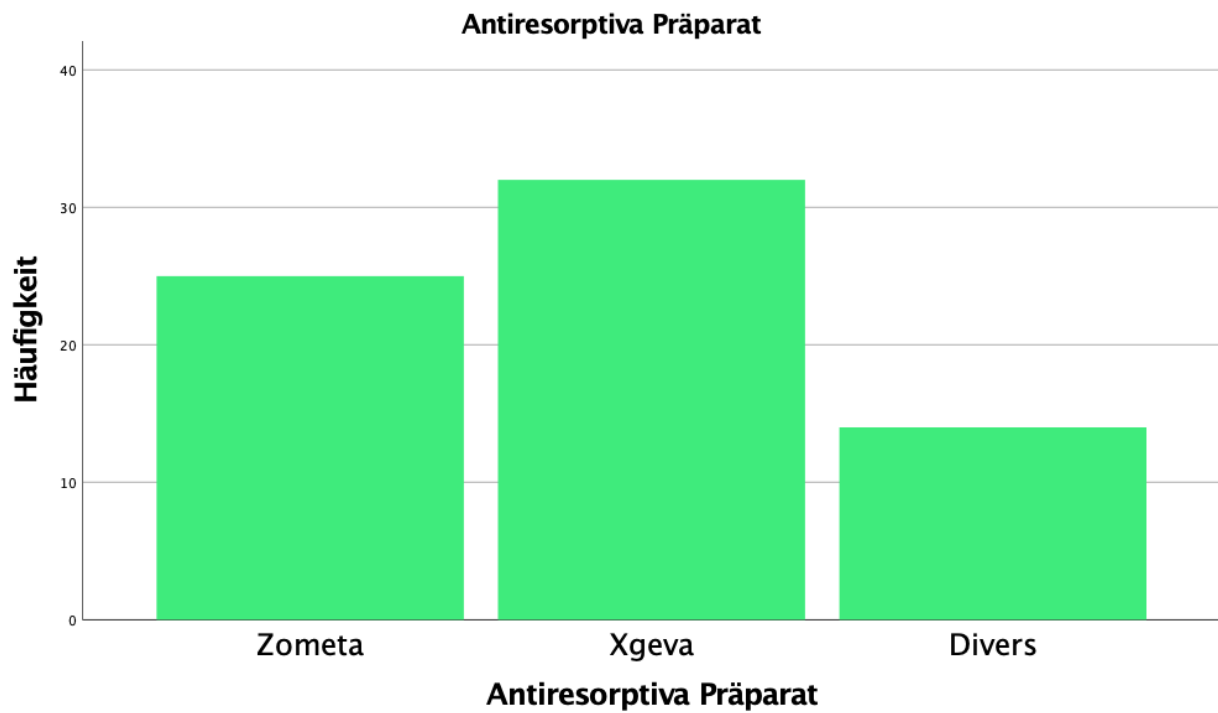


Abbildung 10: Häufigkeit der Einnahme der verschiedenen Antiresorptiva Präparate (Zometa® = 25 Patient*innen, Xgeva® = 32 Patient*innen, divers = 14 Patient*innen) bei Patient*innen der Kohorte 1

4.3.2 Zusammenhang von Grunderkrankungen mit jeweiligem Antiresorptiva-Präparat

Im Folgenden werden die häufigsten Grunderkrankungen aufgelistet, welche dazu führten, dass den untersuchten Patient*innen ein antiresorptives Präparat verabreicht wurde. Hierzu zählt das Mamma-Karzinom, das Prostata-Karzinom und das Multiple Myelom. Des Weiteren gibt es einige kleine Untergruppen, welche unter „andere Grunderkrankungen“ zusammengefasst werden (beispielsweise Osteoporose oder Bronchial-Karzinom).

Die häufigste Erkrankung (45,1 %) macht das Mamma-Karzinom aus, an dem 32 von insgesamt 71 Patient*innen erkrankt sind. 7 dieser Patient*innen wurden mit Zometa® behandelt, 15 mit Xgeva® und 10 Patient*innen mit diversen bzw. wechselnden antiresorptiven Präparaten (beispielsweise zunächst Ibandronat® und später Xgeva®).

Die zweithäufigste Grunderkrankung stellt das Multiple Myelom dar. 15 von insgesamt 71 Patient*innen bekommen aufgrund des Multiplen Myeloms ein Antiresorptiva verabreicht (21,1 %). Davon erhalten 13 Patient*innen Zometa® (86,7 %) und 2 Patient*innen Xgeva® (13,3 %). 12 Patienten werden wegen eines Prostata-Karzinoms mit antiresorptiven Präparaten therapiert (16,9 %). 2 dieser Patienten erhalten Zometa® (16,7%), 9 Patienten erhalten Xgeva® (75 %) und ein Patient erhält eine Therapie mit diversen anderen Präparaten (8,3%). Die Patient*innengruppe der „anderen Grunderkrankungen“ beinhaltet ebenfalls 12 Patient*innen (16,9 %). Davon erhalten 3 Patient*innen Zometa® (25 %), 6 Xgeva® (50 %) und 3 Personen erhalten diverse andere Präparate (25 %).

Insgesamt ergibt sich bei 71 Patient*innen im Hinblick auf die Grunderkrankung und das jeweilige antiresorptive Medikament eine statistische Signifikanz bei den Erkrankungen Mamma-CA, Prostata-CA und Multiples Myelom ($p < 0,05$).

Tabelle 11: Anzahl N der Patient*innen aus Kohorte 1 mit Grunderkrankung und Einnahme des jeweiligen Antiresorptivas

Grunderkrankung	N	% N	N Zometa®	% N Zometa®	N Xgeva®	% N Xgeva®	N Divers	% N Divers
Mamma-CA	32	45,1%	7	21,9%	15	46,9%	10	31,3%
p-Wert			0,033 ^a		0,782 ^a		0,027 ^a	
Multiples Myelom	15	21,1%	13	86,7%	2	13,3%	0	0%
p-Wert			<0,001 ^a		0,005 ^a		0,031 ^a	
Prostata-CA	12	16,9%	2	16,7%	9	75%	1	8,3%
p-Wert			0,140 ^a		0,022 ^a		0,277 ^a	
andere	12	16,9%	3	25%	6	50%	3	25%
p-Wert			0,417 ^a		0,707 ^a		0,614 ^a	
Gesamt	71	100%	25	150,2%	32	185,2%	14	64,6%

Abkürzungen: N, Anzahl; %, Prozent; CA, Karzinom; p, Signifikanzwert

^a Chi-Quadrat-Test

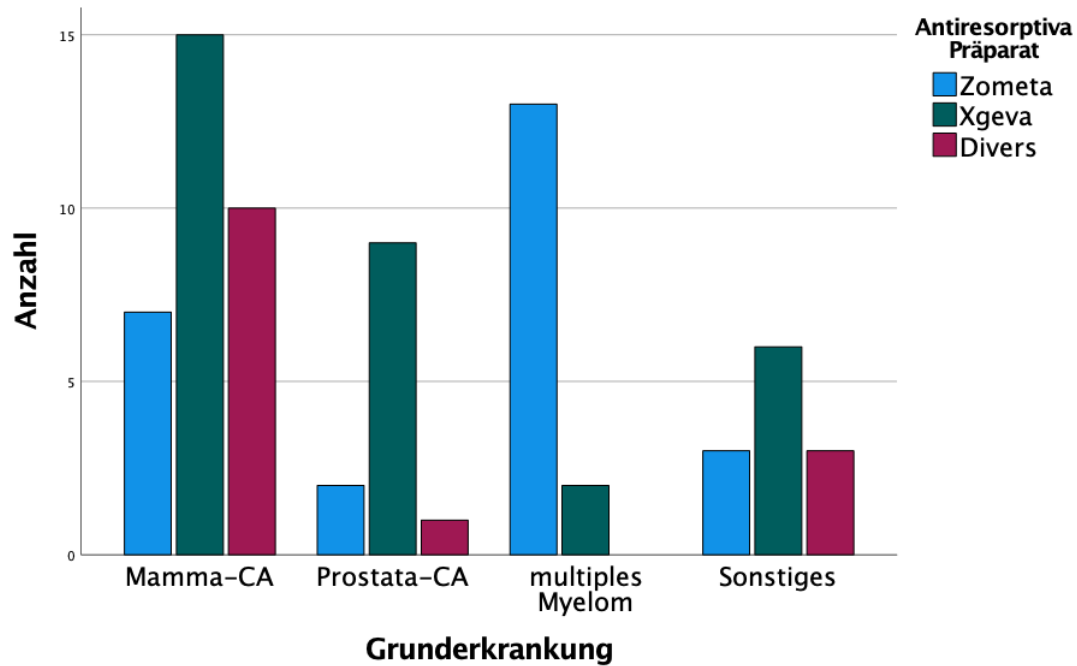


Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung der Grunderkrankungen Mamma-CA, Prostata-CA, Multiples Myelom und sonstige Grunderkrankungen und der dazugehörigen Anzahl der verabreichten antiresorptiven Präparate Zometa®, Xgeva®, divers

Abkürzungen: CA, Karzinom

4.3.3 Zusammenhang von Schleimhautdicken mit jeweiligem Antiresorptiva-Präparat

In der folgenden Tabelle werden die unterschiedlichen Patient*innengruppen (gesund, MRONJ bei Zometa®-Einnahme, MRONJ bei Xgeva®-Einnahme, MRONJ bei Einnahme anderer antiresorptiver Präparate) in Verhältnis zur gesamten Schleimhautdicke (dicker oder dünner Biotyp) im Ober- und Unterkiefer gesetzt.

Die Vergleichsgruppe, welche aus gesunden Proband*innen besteht, beinhaltet 20 Patient*innen (22 %). 9 dieser Patient*innen haben einen dünnen und 11 einen dicken Schleimhautbiotypen im Oberkiefer (hier „OK“). 13 Patient*innen haben im Unterkiefer (hier „UK“) einen dünnen und 7 einen dicken Biotypus.

Die Patient*innengruppe, die an einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose erkrankt ist und mit Zoledronsäure (hier Zometa®) therapiert wird, ist 25 Personen stark (27,5 %). 13 Patient*innen weisen im Oberkiefer einen dünnen und 8 einen dicken Schleimhautbiotypen auf. Im Unterkiefer sind es 13 Patient*innen mit einem dünnen Biotypus und 5 mit einer dicken Mundschleimhaut.

Die stärkste Gruppe ist jene der an MRONJ erkrankten Patient*innen, die mit Denosumab (hier Xgeva®) behandelt wurden (32 Patient*innen, 35,2 %). Davon weisen 15 Patient*innen einen dünnen und 13 einen dicken Biotypus im Oberkiefer auf. Im Unterkiefer wurden 14 Patient*innen dem dünneren und 13 Patient*innen dem dickeren Schleimhauttypen zugeordnet.

Die Gruppe der Patient*innen, der diverse andere oder wechselnde antiresorptive Präparate verabreicht wurden, umschreibt 14 Personen (15,4 %). Hier haben jeweils 8 Patient*innen einen dünnen Schleimhauttypen (Ober- und Unterkiefer) und 5 einen dicken Schleimhauttypen (Ober- und Unterkiefer).

Im Oberkiefer gibt es 9 und im Unterkiefer 13 fehlende Messwerte.

Insgesamt lassen sich daraus keine wissenschaftlich signifikanten Ergebnisse darstellen ($p > 0,05$). Es kann in dieser Tabelle ebenfalls dargestellt werden, dass die Patient*innen in Kohorte 1 im Oberkiefer insgesamt eine dünnere Schleimhaut aufweisen als jene in Kohorte 2 (siehe Abbildung 6).

Tabelle 12: Anzahl N der Patient*innen beider Kohorten mit Schleimhautbiotypen und dem jeweiligen Antiresorptiva

Patient *innen	N	% N	N dünner Biotyp OK	N dicker Biotyp OK	N dünner Biotyp UK	N dicker Biotyp UK	N fehlend OK	N fehlend UK
Gesunde Kontrollen	20	22 %	9	11	13	7	0	0
p-Wert			0,307 ^a	0,307 ^a	0,712 ^a	0,712 ^a		
MRONJ + Zometa®	25	27,5 %	13	8	13	5	4	7
p-Wert			0,661 ^a	0,661 ^a	0,215 ^a	0,215 ^a		
MRONJ + Xgeva®	32	35,2 %	15	13	14	13	4	5
p-Wert			0,515 ^a	0,515 ^a	0,217 ^a	0,217 ^a		
MRONJ + Divers	14	15,4 %	8	5	8	5	1	1
p-Wert			0,775 ^a	0,775 ^a	0,920 ^a	0,920 ^a		
Total	91	100 %	45	37	48	30	9	13

Abkürzungen: N, Anzahl; %, Prozent; OK, Oberkiefer; UK, Unterkiefer; MRONJ, Medikamenten-assoziierte-Kiefernekrose („medication-related osteonecrosis of the jaw“); p, Signifikanzwert.

^a Chi-Quadrat-Test

4.4 Zusammenhang von Unterkiefer-Schleimhautdicken mit besonderen intraoralen Befunden – Kohorte 1

Im Folgenden wird die sonographisch ermittelte Schleimhautdicke des 3. und 4. Quadranten mit den Ereignissen „Zähne am Wundrand“ und „Zahnersatz“ gegenübergestellt.

Im 3. Quadranten weisen 29 Patient*innen (53,7 %) einen dünnen und 25 Patient*innen (46,3 %) einen dicken Schleimhautbiotypen auf. Von den Patient*innen, die eine dünnere Schleimhaut aufweisen, haben 23 (79,3 %) Zähne am Wundrand und 9 von ihnen (31 %) tragen einen herausnehmbaren Zahnersatz im Unterkiefer. Bei den Patient*innen, die eine dickere Schleimhaut aufzeigen, haben 16 (64 %) Zähne unmittelbar am Wundrand und weitere 12 (48 %) tragen einen herausnehmbaren Zahnersatz in demselben Kieferabschnitt.

Aus diesen gemessenen Werten ergibt sich keine wissenschaftliche Signifikanz ($p > 0,05$).

Im 4. Quadranten umschreibt die Gruppe der Patient*innen mit einem dünnen Schleimhautbiotypen 29 Personen (53,7 %). Davon weisen 24 Patient*innen Zähne am direkten Wundrand auf (82,8 %) und weitere 7 tragen eine Prothese im Unterkiefer (24,1 %). Es ergibt sich, dass 25 Patient*innen einen dicken Schleimhautbiotypen im 4. Quadranten (46,3 %) haben. 13 dieser Patient*innen zeigen Zähne am Wundrand auf (52 %) und 13 von ihnen haben eine herausnehmbare Prothese im Unterkiefer (52 %).

Aus diesen Werten ergibt sich auch für den 4. Quadranten keine wissenschaftliche Signifikanz ($p > 0,05$).

Tabelle 13: Patient*innen aus Kohorte 1 mit jeweiliger Schleimhautdicke im Unterkiefer in Zusammenhang mit den intraoralen Befunden „Zähne am Wundrand“ und „Zahnersatz“

Unterkiefer Schleimhautdicke	N	% N	N Zähne am Wundrand	% N Zähne am Wundrand	N Zahnersatz	% N Zahnersatz
3. Quadrant dünner Biotyp	29	53,7%	23	79,3%	9	31%
3. Quadrant dicker Biotyp	25	46,3%	16	64%	12	48%
p-Wert			0,700^a		0,190^a	
Total 3. Quadrant	54	100%	39	72,2%	26	48,2%
4. Quadrant dünner Biotyp	29	53,7%	24	82,8%	7	24,1%
4. Quadrant dicker Biotyp	25	46,3%	13	52%	13	52%
p-Wert			0,344^a		0,096^a	
Total 4. Quadrant	54	100%	37	68,5%	20	37%

Abkürzungen: N, Anzahl; %, Prozent; p, Signifikanzwert

^a Chi-Quadrat-Test

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, herauszufinden, ob die Schleimhautprofile und -dicken hinsichtlich verschiedener medikamentöser Therapien einen Einfluss auf das Auftreten einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose haben. Mithilfe der Messung der oralen Schleimhautdicke in Zusammenhang mit dem jeweiligen antiresorptiven Medikament könnte das Risikoprofil an einer MRONJ zu erkranken eines jeden Patienten/einer jeden Patientin neu eingestuft und bewertet werden.

Es wird postuliert, dass es keine Unterschiede bei der Schleimhautdicke in den Gruppen Patient*innen unter Antiresorptiva Therapie und Patient*innen mit vergleichbarem Risikoprofil ohne Antiresorptiva Therapie gibt.

Des Weiteren wird postuliert, dass Patient*innen mit dickem Schleimhautbiotypen das gleiche Risiko haben, an einer Kiefernekrose zu erkranken wie Patient*innen mit dünnem Schleimhautbiotypen.

5.1 Grunddaten

Die vorgestellten Ergebnisse dieser Studie basieren auf der Untersuchung von insgesamt 92 Patient*innen aus dem Patient*innenkollektiv der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie an der Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland. Die Patient*innen wurden im Zeitraum von Juli 2018 bis Juni 2021 untersucht.

Der Altersdurchschnitt der Patient*innen der Kohorte 1 liegt bei 68,5 Jahren und der Kohorte 2 bei 68,2 Jahren. Es wurde bereits in einigen Studien festgestellt, dass das erhöhte Alter ein Risikofaktor ist, um eine MRONJ zu entwickeln^{3 59 60}. In der Studie von Yamazaki et. al wird beispielsweise das erhöhte Risiko, nach einer Zahnextraktion an einer MRONJ zu erkranken, ab einem Alter von über 65 Jahren angegeben⁵⁹. Diese Beobachtung kann mit der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Die Geschlechterverteilung liegt in Kohorte 1 bei n=41 (56,9 %) weiblichen Patientinnen und n=31 (43,1 %) männlichen Patienten. Es sind also deutlich mehr weibliche Patientinnen an einer MRONJ erkrankt. Auch dieses Ergebnis kann die Aussage anderer Studien bestätigen, welche das weibliche Geschlecht bereits als Risikofaktor beschrieben haben⁶¹. In Kohorte 2 wurden n=6 (30 %) weibliche und n=14 (70 %) männliche Patient*innen miteingeschlossen.

Die Messung der Mundschleimhaut wurde mithilfe eines Ultraschallgerätes durchgeführt. Der Ultraschall als Messmethode der oralen Mukosa und Gingiva wurde bereits 1999 von Müller et al. und später unter anderem in Arbeitsgruppen um Slak et al. und Furtak et al. als

zuverlässig und reproduzierbar anerkannt^{62 63 64}. Es handelt sich außerdem um eine noninvasive Methode. Die Lokalisationen der Messpunkte waren bei jedem Patienten/jeder Patientin die gleichen, auch nach der Operation adäquat messbaren Stellen in Regio der vier Eckzähne. Ebenfalls wurden die Messungen stets von derselben Person durchgeführt. Anhand der gemessenen Schleimhautdicken wurden 2 Schleimhautprofile erstellt. Diese Grenzwerte der Definitionen für einen dünnen und einen dicken Schleimhautbiotypen wurden aus dem arithmetischen Mittel der sonographisch ermittelten Schleimhautdicken der 92 untersuchten Patient*innen gebildet. Wobei die Definition für den Oberkiefer bei $< 4,25$ mm für den dünnen Schleimhauttypen und $\geq 4,25$ mm für den dicken Schleimhauttypen liegt und für den Unterkiefer bei $< 1,7$ mm und $\geq 1,7$ mm.

Alle Patient*innen der Kohorte 1 leiden an einer malignen Tumorerkrankung. Die häufigste Grunderkrankung, von welcher 32 der 72 Personen umfassenden Kohorte 1 betroffen sind, ist das Mamma-Karzinom (44,4 %). Darauf folgt mit 22,2 % das Multiple Myelom, mit 16,7 % das Prostata-Karzinom und mit ebenfalls 16,7 % „Sonstige“, worunter alle weiteren seltener aufgetretenen Erkrankungen wie das Lungen-Karzinom oder das maligne Melanom zusammengefasst wurden.

5.2 Schleimhautdicken

5.2.1 Schleimhautdicken Kohorte 1 und 2

In der Abbildung 6 und Tabelle 8 ist ersichtlich, dass Patient*innen der Kohorte 1 im 1. Quadranten eine signifikant dünnere Schleimhaut haben als jene aus Kohorte 2. Dieser Unterschied ist auch im 2. Quadranten darzustellen, jedoch ohne wissenschaftliche Signifikanz (siehe Abbildung 7). Im Unterkiefer ist die Schleimhautdicke bei Kohorte 1 etwas dicker als bei Kohorte 2. Alle Patient*innen aus Kohorte 1 substituieren intravenös Antiresorptiva und leiden an einer MRONJ. Beides trifft nicht auf die Patient*innen der Kohorte 2 zu. Ob die Patient*innen der Kohorte 1 von vornherein eine dünnere Mundschleimhaut aufwiesen und unter anderem deshalb auch an einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose erkrankt sind, oder ob die dünnere Mundschleimhaut durch die verabreichten Antiresorptiva induziert wurde, ist anhand der erhobenen Daten nicht feststellbar. Beide Möglichkeiten sind durch diverse Studien bereits beschrieben und beobachtet worden.

Aus den Ergebnissen dieser Studie geht hervor, dass der Unterkiefer deutlich häufiger von der MRONJ betroffen ist als der Oberkiefer. Auch in den Studien von Kim et al. und Ruggiero et al. konnte dieses Erkenntnis schon vorher bestätigt werden^{65 66}. Dies hängt – unter anderem – mit der geringeren Schleimhautdicke im Unterkiefer zusammen. Außerdem ist der Unterkiefer weniger durchblutet, woraus ein höheres Nekroserisiko resultiert⁴⁶.

In verschiedenen Studien, wie beispielsweise von Bullock et al. und Kim et al., wurde bereits die Zytotoxizität von verschiedenen antiresorptiven Präparaten gezeigt. Bisphosphonate wie Pamidronat und Zoledronat haben demnach eine zytotoxische Wirkung auf Keratinozyten und sorgen somit – vor allem bei erhöhter Konzentration – für eine Reduktion der Epitheldicke^{65 67}. In dieser Studie werden im Folgenden die Mundschleimhautdicken mit dem jeweils verabreichten antiresorptiven Präparat näher untersucht.

5.2.2 Schleimhautdicken Kohorte 1

In Tabelle 9 lässt sich darstellen, dass signifikant mehr Patient*innen aus Kohorte 1 mit dickem Schleimhautbiotypen im 4. Quadranten eine MRONJ in diesem Quadranten aufweisen als jene mit dünnem Schleimhautbiotypen. Dies trifft allerdings nur auf den 4. Quadranten zu. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Patient*innen im 4. Quadranten aufgrund der postoperativen Schwellung eine dickere Mundschleimhaut haben. Eine Korrelation zwischen dem dicken Schleimhautbiotypen und dem Risiko, an einer MRONJ zu erkranken, scheint laut aktueller Studienlage unwahrscheinlich⁶⁸.

5.3 Antiresorptiva

5.3.1 Präparate Kohorte 1

Zur adjuvanten Behandlung der oben genannten malignen Tumorerkrankungen werden antiresorptive Präparate immer häufiger verabreicht. Bei den Patient*innen der Kohorte 1 wurde dazu am häufigsten Xgeva® (45,1 %) gefolgt von Zometa® (35,2 %) eingesetzt.

Die Verabreichungsmenge für Zometa® liegt bei 4 mg i.v. alle 3-4 Wochen und für Xgeva® 120 mg alle 4 Wochen i.v.^{69 70}. Für die Prävalenz des Auftretens einer Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose sind die Art, die Dauer und die Dosis des verabreichten Antiresorptiva entscheidend^{70 71}. Zur Behandlung von skelettalen Metastasen werden die Antiresorptiva in der Regel über einen langen Zeitraum intravenös und in einer hohen Dosierung verabreicht, um eine ausreichende Wirkung zu erzielen.

Alle Patient*innen der Kohorte 1 leiden an skelettalen Metastasen oder dem Multiplen Myelom und erhalten somit die oben beschriebene Dosierung und Verabreichungsart. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei dieser Dosierung sind Knochenschmerzen, Fieber, Müdigkeit und Übelkeit. Laut S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ)“ sind sie somit dem hohen Risikoprofil mit einer erhöhten Prävalenz für die Entwicklung einer MRONJ zuzuordnen (4-20 %)^{51 69 71}.

Bei einigen wenigen Patient*innen wurde eine Therapiepause (Drug holiday) eingelegt. Man erhofft sich von diesem Vorgehen eine bessere Wundheilung nach chirurgischer Intervention⁷⁰. Dieses Vorgehen ist nach heutigem Stand der Studienlage nicht sicher

wirksam, weshalb es auch keine klare Empfehlung für die Pausierung von Bisphosphonaten der AAOMS oder der S3-Leitlinie gibt^{3 51 70}. Bei Denosumab (Xgeva®) ist die Situation aufgrund der deutlich geringeren Halbwertszeit und der fehlenden Knochenaffinität anders zu bewerten^{51 70}. Hier kann laut AAOMS eine Therapiepause in Einzelfällen sinnvoll sein. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen genau dieses Verhalten bei den behandelnden Ärzt*innen. Bei Patient*innen, die Xgeva® erhalten haben, wurde deutlich häufiger eine Therapiepause eingelegt als bei Patient*innen mit Zometa® Therapie. Es ist dabei aber nicht zu vernachlässigen, dass eine Therapiepause auch immer mit eineriedereinsetzenden vermehrten Knochenresorption einhergeht und somit auch gesundheitliche Folgen mit sich bringt^{3 35}. Eine offizielle Empfehlung gibt es aufgrund von fehlenden Studiendaten allerdings nicht⁵¹.

5.3.2 Zusammenhang von Grunderkrankungen mit dem jeweiligen antiresorptiven Präparat

In den Ergebnissen dieser Studie lässt sich darstellen, dass Patient*innen mit einer bestimmten Erkrankung auch häufig ein bestimmtes antiresorptives Präparat verabreicht bekommen. Bei dem Mamma-Karzinom haben die meisten Patient*innen Xgeva® erhalten. Auch bei dem Prostata-Karzinom war Xgeva® das am häufigsten eingesetzte Antiresorptiva der Kohorte 1 (75 %). Bei dem Multiplen Myelom erhielten 13 von 15 Patient*innen Zometa® als Antiresorptiva der Wahl.

Die Indikationen für Bisphosphonate und Denosumab sind relativ deckungsgleich von Osteoporose bis hin zu skelettalen Metastasen und Multiplem Myelom beschrieben. Dennoch gibt es Empfehlungen, dass Xgeva® erfolgreicher in der Therapie von ossären Metastasen wirkt.⁷² Bei Patient*innen mit Multiplem Myelom gibt es keine Indikation, Xgeva® zu verabreichen³. Hier ist Zometa®, beziehungsweise sind Bisphosphonate, das Mittel der Wahl. Das spiegelt die Verteilung der Antiresorptiva der Kohorte 1 in dieser Studie wider. Xgeva® (Denosumab) wurde signifikant häufiger bei Patient*innen mit ossären Metastasen verabreicht, und Zometa® (Bisphosphonate) bei Patient*innen mit Multiplem Myelom.

5.3.3 Zusammenhang von Schleimhautdicken mit dem jeweiligen antiresorptiven Präparat

Der dargestellte Zusammenhang der Schleimhautdicke der Patient*innen beider Kohorten mit dem jeweiligen antiresorptiven Präparat in Tabelle 12 zeigt keine signifikanten Unterschiede. Es lässt sich anhand der Daten nicht signifikant herausstellen, ob Patient*innen ohne Antiresorptiva eine dünnere oder dickere Mundschleimhaut haben als jene mit Antiresorptiva. Dennoch lässt sich im Oberkiefer ein Trend beobachten. Dieser könnte einen Hinweis in die Richtung geben, dass Patient*innen der gesunden Kontrollgruppe eine dickere

Mundschleimhaut haben als Patient*innen mit MRONJ und gleichzeitiger Einnahme von Zometa®, Xgeva® oder diversen anderen Antiresorptiva. Im Unterkiefer ist diese Beobachtung bei den erkrankten Patient*innen ebenfalls darzustellen, allerdings nicht bei der gesunden Kontrollgruppe. Hier hatten deutlich mehr Patient*innen einen dünnen Biotypen (n=13).

Diese Ergebnisse könnten ebenfalls einen Hinweis darauf geben, dass Patient*innen mit dünnem Biotyp der Mundschleimhaut eher an einer MRONJ erkranken als Patient*innen mit einem dicken Biotypus.

Außerdem könnten diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass Bisphosphonate und Denosumab (Zometa® und Xgeva®) in hoher Konzentration und häufiger Verabreichung (alle 4 Wochen) zu einer Reduktion der Schleimhautdicke führen, wie schon von Kim et al. zuvor beschrieben⁶⁵. Auch Bullock et al. beobachtete, dass Bisphosphonate einen negativen Einfluss auf die Schleimhautdicke haben. Die Mundschleimhaut wird anfälliger für Schäden und die darauffolgende Wundheilung wird gestört⁶⁷.

Dieser Trend ist in der vorliegenden Studie vor allem bei der Verabreichung von Zometa® im Vergleich zu Xgeva® zu erkennen. Im Verhältnis haben Patient*innen unter Zometa® Therapie in dieser Studie häufiger eine dünnere Mundschleimhaut (n=13 dünner Biotyp, n=8 dicker Biotyp) als Patient*innen unter Xgeva® Therapie (n=15 dünner Biotyp, n=13 dicker Biotyp). Dies kann ein Hinweis dafür sein, dass Zometa® (Bisphosphonate) eher zu einer Reduktion der Schleimhautdicke führt als Xgeva® (Denosumab).

In einer anderen Studie von Reid und Cornish wurde wiederum gezeigt, dass Bisphosphonate bei intravenöser Verabreichung nach wenigen Stunden im Blutkreislauf fast vollständig über das renale System ausgeschieden werden. Ihre Konzentration in den Geweben außerhalb des Knochens ist minimal^{73 74}. So wird nur bei besonderen Eingriffen, wie einer Zahnextraktion, eine größere Menge an Bisphosphonaten frei, wodurch die epitheliale Heilung gestört wird⁷⁵. Laut der beschriebenen Daten besteht das Risiko einer Reduktion der Schleimhautdicke unter Antiresorptiva-Therapie also nur bei besonderen Ereignissen (z.B. Zahnextraktionen). Die Wundheilungsstörung der Schleimhautdefekte durch eine Antiresorptiva-Therapie ist allerdings unumstritten⁶⁷.

5.4 Zusammenhang von Unterkiefer-Schleimhautdicken mit besonderen intraoralen Befunden – Kohorte 1

Der Unterkiefer ist in der vorliegenden Studie insgesamt deutlich häufiger von einer MRONJ betroffen als der Oberkiefer. Dies kann durch die geringere Durchblutung und die unterschiedliche Verteilung von Spongiosa und Kortikalis bedingt sein. Außerdem können die dünnere Schleimhaut im Unterkiefer und die damit verbundenen häufigeren Schleimhautdefekte eine MRONJ begünstigen^{3 76}.

Es wurden ebenfalls besondere intraorale Befunde, vor allem im Unterkiefer, beobachtet. Zwischen 82,8 % und 52 % der Patient*innen wiesen Zähne am direkten Wundrand der Kiefernekrose und anschließenden modellierenden Osteotomie auf. Diese Zahnlokation kann einen speicheldichten Wundverschluss erschweren und zur schlechteren Wundheilung mit Rezidivgefahr führen⁵².

Des Weiteren trägt mindestens jeder vierte Patient/jede vierte Patientin einen herausnehmbaren Zahnersatz im Unterkiefer. Auffällig ist hier, dass mehr Patient*innen in Kieferabschnitten mit dicken Biotypen eine herausnehmbare Prothese tragen. Es kann angenommen werden, dass die Prothesen in manchen Fällen zu einer vermehrten Keratinisierung und somit Verdickung der Mundschleimhaut führen. Auf der anderen Seite entstehen durch Prothesen häufiger Druckstellen, welche zu Mundschleimhautdefekten und Infektion des Knochens führen können⁷⁷.

5.5 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist limitierende Faktoren auf, die bei der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

5.5.1 Limitationen bei der Datenerhebung

Die Erhebung der Schleimhautdicke der Patient*innen mittels Ultraschallgerät wurde in einem separaten Untersuchungsraum durchgeführt. Dabei wurde auf gute Sichtverhältnisse geachtet. Nicht alle Patient*innen konnten befundet werden, da beispielsweise Immobilität eine Untersuchung in den ausgewählten Räumlichkeiten verhinderte. Andere fehlende Werte ergeben sich aus ausgeprägten postoperativen Schwellungen oder eingeschränkten Mundöffnungen der Patient*innen, welche eine Messung unmöglich machten.

In zwei Tabellen (siehe Tabellen 9, 12) kommt es zu fehlenden Werten. In Tabelle 9 sind diese damit zu erklären, dass die Schleimhautdicke „Gesamt“ für den Ober- beziehungsweise Unterkiefer jeweils aus der Summe der Schleimhautdicken im 1. und 2. bzw. im 3. und 4. Quadranten ermittelt wird. Dadurch kann es dazu kommen, dass manche Patient*innen einen

dicken Schleimhautbiotypen im 2. Quadranten haben, im Durchschnitt mit dem 1. Quadranten aber einen dünnen Schleimhautbiotypen im gesamten Oberkiefer aufweisen. Genauso errechnet sich die Anzahl der Läsionen des 1. und 2. Quadranten zu den Gesamtläsionen im Oberkiefer. Patient*innen, die beispielsweise im 1. und 2. Quadranten eine Läsion aufweisen, werden als eine Läsion zusammengefasst oder können ebenfalls in der Gesamtbewertung vom dicken in den dünnen Schleimhauttypen einsortiert werden.

5.5.2 Limitationen im Studiendesign

Die Auswahl des Untersuchungszeitpunktes gestaltete sich auf Station häufig schwierig. Einige Patient*innen befanden sich nur einige Stunden präoperativ auf der Station für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie. Somit war eine präoperative Untersuchung in den meisten Fällen ausgeschlossen. Für ein einheitliches Vorgehen wurde deshalb der Zeitpunkt der Untersuchung auf 3-4 Tage postoperativ festgelegt, um im Rahmen des stationären Monitorings möglichst viele Patient*innen untersuchen zu können. Nach 3-4 Tagen ist die postoperative Schwellung weitestgehend abgeklungen. Dennoch kann nicht sicher bestätigt werden, dass die Messwerte durch den gewählten Zeitpunkt nicht variabel sind. Die gemessenen Werte könnten also insgesamt etwas höher sein als die von anderen Studien.

In den Streudiagrammen der Abbildungen 6 und 7 sind einige Ausreißer mit Schleimhautdicken im Oberkiefer von > 6 mm und im Unterkiefer von ≥ 4 mm zu erkennen. Diese Ausreißer lassen sich durch das oben beschriebene Problem der postoperativen Schwellung erklären. Bei einigen Patient*innen ist die postoperative Schwellung noch nicht beziehungsweise nicht vollständig abgeklungen und spiegelt sich somit auch in den Messwerten wider. Außerdem hängen die Messwertschwankungen damit zusammen, wie nah sich das Operationsgebiet an der gewählten Messstelle befand und wie sehr die Schwellung den Messbereich dadurch beeinflusst.

Des Weiteren gab es Patient*innen, die sich nach einem bis drei postoperativen Tagen gegen ärztlichen Rat selbst entlassen haben, was wiederum dazu führte, dass die Schleimhautdicken dieser Patient*innen nicht gemessen und somit nicht berücksichtigt werden konnten.

Fortan könnte man zur besseren Nachverfolgung für nachfolgende Studien die Patient*innen bereits vor Beginn der Verabreichung von Antiresorptiva und etwa 2 Jahre nach Beginn der Verabreichung untersuchen. Somit wäre ein direkter Vergleich derselben Patient*innen mit denselben Risikofaktoren möglich, woraus noch konkretere Zusammenhänge der Antiresorptiva-Therapie und der Schleimhautdicke zu treffen wären.

5.6 Schlussfolgerung

Die zuvor aufgestellte Hypothese, dass es keine Unterschiede bei der Schleimhautdicke in den Gruppen Patient*innen unter Antiresorptiva Therapie und Patient*innen mit vergleichbarem Risikoprofil ohne Antiresorptiva Therapie gibt, kann nur teilweise bestätigt werden.

Es stellt sich also, wie vermutet, in den meisten Quadranten (2., 3. und 4. Quadrant) so dar, dass die Verabreichung von Zometa®, Xgeva® oder anderen Antiresorptiva keinen signifikanten Einfluss auf die Mundschleimhautdicke hat. Dennoch zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die Schleimhaut im 1. Quadranten bei Patient*innen mit MRONJ (Kohorte 1) signifikant dünner ist als die der Patient*innen aus Kohorte 2. Im 2. Quadranten ist eine ähnliche Tendenz zu sehen. Dies kann ein erster Hinweis darauf sein, dass die Verabreichung von Zometa® oder Xgeva® zu einer Reduktion der Schleimhautdicke führt. Grund dafür können wie bei Kim et al. und Bullok et al. beschrieben die Antiresorptiva sein, die aufgrund von verminderter Zellproliferation einen negativen Einfluss auf die Schleimhautdicke haben^{65 67}.

Die Hypothese, dass Patient*innen mit dickem oder dünnem Schleimhautbiotypen das gleiche Risiko haben, an einer Kiefernekrose zu erkranken, muss nach den Erkenntnissen aus der vorliegenden Studie bestätigt werden. In dieser Studie lässt sich in zwei Quadranten (2. und 3. Quadrant) feststellen, dass Patient*innen, die einen dünnen Mundschleimhauttypen aufweisen, geringfügig häufiger im selben Quadranten an einer MRONJ erkrankt sind als Patient*innen, die einem dicken Mundschleimhauttypen zugeordnet wurden. In den anderen beiden Quadranten (1. und 4. Quadrant) sind mehr Patient*innen mit einem dicken Schleimhautbiotypen im jeweiligen Quadranten an einer MRONJ erkrankt als jene mit dünnem Schleimhauttypen. Insgesamt ist das Verhältnis also nahezu ausgeglichen und es lässt sich keine statistische Signifikanz bezüglich des Risikos, aufgrund eines bestimmten Schleimhauttypen an einer MRONJ zu erkranken, feststellen.

Bei den beschriebenen Erkenntnissen handelt es sich nur um einen ersten Hinweis. Um die Ergebnisse weiter zu verifizieren, können diese Hinweise in weiteren randomisierten Studien mit größeren Kohorten überprüft werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Ferneini EM. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *J Oral Maxillofac Surg* 2021; **79**(8): 1801-2.
2. Grötz KA, Piesold J-U, Al-Nawas B. S3-Leitlinie: Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. *AWMF online* 2012. https://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/007-091l_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
3. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022; **80**(5): 920-43.
4. Nicolatou-Galitis O, Schiodt M, Mendes RA, 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.
5. Die Rote Liste® Service GmbH Bisphosphonate. <https://www.rote-liste.de/suche/hauptgruppe/68-B-1-1> (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
6. Rollason V, Laverriere A, MacDonald LC, Walsh T, Tramer MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **2**(2): CD008455.
7. Endo Y, Funayama H, Yamaguchi K, et al. [Basic Studies on the Mechanism, Prevention, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw Induced by Bisphosphonates]. *Yakugaku Zasshi* 2020; **140**(1): 63-79.
8. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; **74**(11): 1385-93.
9. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; **48**(4): 677-92.

10. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol* 2019; **85**(6): 1052-62.
11. Shiraki M, Tanaka S, Suzuki H, Ueda S, Nakamura T. Safety, pharmacokinetics, and changes in bone metabolism associated with zoledronic acid treatment in Japanese patients with primary osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2017; **35**(6): 675-84.
12. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006; **12**(20 Pt 2): 6222s-30s.
13. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009; **8**(2): 96-110.
14. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009; **44**(1): 4-10.
15. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011; **49**(1): 2-19.
16. Bartl R, Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual (2006). Springer-Verlag, Berlin New York Heidelberg; 2006.
17. 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.
18. Yee AJ, Raje NS. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. *Clin Interv Aging* 2012; **7**: 331-8.
19. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, 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.
20. European Medicines Agency.
Product information Prolia. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_en.pdf (Zuletzt abgerufen 29.09.2024)

21. European Medicines Agency.
Product information Xgeva. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_en.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
22. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; **27**(3): 694-701.
23. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; **361**(8): 756-65.
24. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2020; **31**(1): 181-91.
25. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; **25**(1): 72-81.
26. Troltsch M, Troltsch M, Pautke C, Otto S. [Management of medication-related osteonecrosis of the jaw-a review of recent study results in comparison to established strategies]. *HNO* 2022; **70**(7): 499-507.
27. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; **13**(4): 266-76.
28. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging* 2018; **35**(2): 163-73.
29. Karow T. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 2022.
30. European Medicines Agency.
Xgeva Denosumab. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva> (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)

31. Amgen Europe B.V. Gebrauchsinformation: Information für Anwender Prolia 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/424/prolia-gebrauchsinformation.pdf> (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
32. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für Amgen GmbH. XGEVA® 120 mg (Denosumab)
Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien zu minimieren. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140904.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
33. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; **68**(5): 959-63.
34. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für Amgen GmbH. Prolia® (Denosumab)
Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Risikos atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die mit Prolia® (Denosumab) behandelt wurden.
https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130220.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
35. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab („Aus der UAW-Datenbank“). Deutsches Ärzteblatt <https://www.akdae.de/arzneimittelsicherheit/bekanntgaben/newsdetail/multiple-wirbelkorperfrakturen-nach-absetzen-von-denosumab-aus-der-uaw-datenbank> (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
36. Welsch U, Deller T. Lehrbuch Histologie. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag München; 2011.
37. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simoes MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 421746.

38. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda)* 2016; **31**(3): 233-45.
39. Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2021; **36**(3): 544-52.
40. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J* 2021; **62**(4): 159-66.
41. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; **285**(6): 785-95.
42. Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Res* 2005; **15**(1): 57-62.
43. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res* 2018; **33**(12): 2099-113.
44. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) DKeVDudSDKD. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. AWMF online 2022 https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
45. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Blood* 2008; **111**(6): 2962-72.
46. Pavelka K. Osteonecrosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; **14**(2): 399-414.
47. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; **67**(5 Suppl): 61-70.

48. Holtmann H, Hackenberg B, Wilhelm SB. Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie BASICS. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München 2016.
49. Groetz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; **64**(10): 1571-2.
50. Probst FA, Probst M, Bisdas S. Imaging Modalities and Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014.
51. Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, et al. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). *AWMF online* 2018. https://register.awmf.org/assets/guidelines/007-091l_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12-abgelaufen.pdf (Zuletzt abgerufen am 29.09.2024)
52. Schwenzer N, Ehrenfeld M. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. Stuttgart; 2011.
53. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, 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.
54. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, 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.
55. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 2014; **7**(6): 1997-2002.
56. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *Saudi Dent J* 2022; **34**(3): 202-10.

57. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 2014; **22**(3): 679-87.
58. Campisi G, Fedele S, Fusco V, Pizzo G, Di Fede O, Bedogni A. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014; **10**(2): 257-75.
59. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; **41**(11): 1397-403.
60. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007; **18**(12): 2015-9.
61. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *J Oral Biol Craniofac Res* 2013; **3**(1): 25-30.
62. Muller HP, Schaller N, Eger T. Ultrasonic determination of thickness of masticatory mucosa: a methodologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; **88**(2): 248-53.
63. Furtak A, Leszczynska E, Sender-Janeczek A, Bednarz W. The repeatability and reproducibility of gingival thickness measurement with an ultrasonic device. *Dent Med Probl* 2018; **55**(3): 281-8.
64. Slak B, Daabous A, Bednarz W, Strumban E, Maev RG. Assessment of gingival thickness using an ultrasonic dental system prototype: A comparison to traditional methods. *Ann Anat* 2015; **199**: 98-103.
65. Kim RH, Lee RS, Williams D, et al. Bisphosphonates induce senescence in normal human oral keratinocytes. *J Dent Res* 2011; **90**(6): 810-6.

66. 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.
67. Bullock G, Miller CA, McKechnie A, Hearnden V. A Review Into the Effects of Pamidronic Acid and Zoledronic Acid on the Oral Mucosa in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Front Oral Health* 2021; **2**: 822411.
68. Ruggiero SL. Diagnosis of BRONJ. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; **67**(9): 2-3.
69. Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; **20 Suppl 2**: 45-54.
70. 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.
71. Dodson TB. Risks Associated with IV Bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; **67**(9): 3-4.
72. 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.
73. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2011; **8**(2): 90-6.
74. Zandi M, Dehghan A, Janbaz P, Malekzadeh H, Amini P. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Alveolar bone or oral mucosa? A randomized, controlled experimental study. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; **45**(1): 157-61.
75. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; **66**(5): 839-47.

76. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; **32**(3): 289-95.
77. KOVAČEVIĆ PAVIČIĆ D, BRAUT A, PEZELJ-RIBARIĆ S, et al. Predictors of oral mucosal lesions among removable prosthesis wearers. *PERIODICUM BIOLOGORUM* 2017; **119**: 181-7.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grundstruktur eines Bisphosphonats, eigene Darstellung.....	13
Abbildung 2: Chemische Struktur Alendronat (Aminobisphosphonat 2. Generation), eigene Darstellung	13
Abbildung 3: Chemische Struktur Zoledronat (Aminobisphosphonat 3. Generation), eigene Darstellung	14
Abbildung 4: Darstellung der Aufnahme von Bisphosphonaten 1., 2. und 3. Generation im Osteoklasten auf zellulärer Ebene. Aus: Bartl R, Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual (2006). Springer-Verlag, Berlin New York Heidelberg ¹⁶ . Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature BV.	16
Abbildung 5: Schematische Darstellung von Osteoklasten und Osteoblasten, eigene Darstellung	20
Abbildung 6: Das Streudiagramm stellt die Mundschleimhautdicken in mm im 1. und 2. Quadranten dar, Einteilung in Kohorten 1 (blaue Punkte) und 2 (grüne Punkte), gefiltert nach Vollständigkeit der Messwerte	45
Abbildung 7: Das Streudiagramm stellt die Mundschleimhautdicken in mm im 3. und 4. Quadranten dar, Einteilung in Kohorten 1 (blaue Punkte) und 2 (grüne Punkte), gefiltert nach Vollständigkeit der Messwerte	46
Abbildung 8: Anzahl der aktuellen Läsion bzw. Operation bei Patient*innen aus Kohorte 1 mit dünnem und dickem Biotyp im gesamten Oberkiefer (dünner Biotyp < 4,25 mm, dicker Biotyp ≥ 4,25 mm)	50
Abbildung 9: Anzahl der Patient*innen aus Kohorte 1 mit aktueller Operation bzw. Läsion im 4. Quadranten aufgeteilt in jeweils dünnen und dicken Biotypen	51
Abbildung 10: Häufigkeit der Einnahme der verschiedenen Antiresorptiva Präparate (Zometa® = 25 Patient*innen, Xgeva® = 32 Patient*innen, divers = 14 Patient*innen) bei Patient*innen der Kohorte 1	53
Abbildung 11: Balkendiagramm zur Darstellung der Grunderkrankungen Mamma-CA, Prostata-CA, Multiples Myelom und sonstige Grunderkrankungen und der dazugehörigen Anzahl der verabreichten antiresorptiven Präparate Zometa®, Xgeva®, divers	56

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wirkstoff, Verabreichungsart und Indikation von häufig verschriebenen Bisphosphonaten ^{5 16}	12
Tabelle 2: Risikofaktoren Medikamenten-assoziierten Kiefernekrose ²⁶ . Eigene Darstellung, in Anlehnung an Tröltzsch et al. (2022)	30
Tabelle 3: Apparaturen.....	34
Tabelle 4: Software	34
Tabelle 5: Darstellung der Patient*innen mit ID, Alter, Grunderkrankung/Operativer Eingriff, Antiresorptiva, Schleimhautdicke 1., 2., 3., 4. Quadrant in mm	35
Tabelle 6: Übersicht beider Kohorten über Alter in Jahren, Geschlecht, Grunderkrankung, Schleimhautdicke, Operationsgebiet, Rezidiv und Antiresorptiva Präparat.....	42
Tabelle 7: Anzahl der Patient*innen aus Kohorte 1 mit jeweiliger Grunderkrankung, die zur Einnahme der Antiresorptiva führte (N=72)	44
Tabelle 8: Mediane der Schleimhautdicken in mm des 1., 2., 3. und 4. Quadranten beider Kohorten und der jeweiligen Durchschnittswerte (Gesamt)	47
Tabelle 9: Anzahl N der Patient*innen aus Kohorte 1 mit dickem und dünnem Schleimhauttypen und Läsion jeweils im 1., 2., 3. und 4. Quadranten	49
Tabelle 10: Anzahl N des jeweils verabreichten Antiresorptiva-Präparates und der Therapiepause der Kohorte 1	52
Tabelle 11: Anzahl N der Patient*innen aus Kohorte 1 mit Grunderkrankung und Einnahme des jeweiligen Antiresorptivas.....	55
Tabelle 12: Anzahl N der Patient*innen beider Kohorten mit Schleimhautbiotypen und dem jeweiligen Antiresorptiva	58
Tabelle 13: Patient*innen aus Kohorte 1 mit jeweiliger Schleimhautdicke im Unterkiefer in Zusammenhang mit den intraoralen Befunden „Zähne am Wundrand“ und „Zahnersatz“	60