

**Aus der Klinik und Poliklinik II  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele**

**Prävalenz von medikamentenassoziierten Kiefernekrosen und deren  
Risikofaktoren bei Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen  
Formenkreis**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Anne Streit**

**aus Erbach Odenwald**

**Würzburg, Einreichungsmonat Mai 2021**

**Referentin: PD Dr. Eva Schwaneck**

**Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz**

**Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2022**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

In tiefster Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Antiresorptive Medikamente .....	1
1.1.1 Bisphosphonate .....	1
1.1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund.....	1
1.1.1.2 Chemische Struktur und Gruppen .....	2
1.1.1.3 Wirkungsweise.....	3
1.1.1.4 Indikationen und Applikationsformen .....	6
1.1.1.5 Indikation Osteoporose .....	8
1.1.1.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	8
1.1.2 Wirkungsweise und Indikation von Denosumab .....	9
1.2 Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers.....	9
1.2.1 Definition und Inzidenz.....	9
1.2.2 Risikofaktoren .....	10
1.2.3 Klinik .....	11
1.2.4 Therapie.....	12
1.3 Häufige rheumatisch-immunologische Erkrankungen des Erwachsenen und deren mögliche Risikofaktoren für MRONJ .....	13
1.3.1 Arthritis.....	14
1.3.2 Spondyloarthritis.....	15

1.3.3	Vaskulitiden.....	16
1.3.4	Kollagenosen .....	17
1.3.5	Primäre Immundefekte.....	18
1.4	Problemstellung und Zielsetzung dieser Arbeit .....	19
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1	Studienpopulation .....	20
2.1.1	Einschlusskriterien .....	20
2.1.2	Ausschlusskriterien .....	21
2.2	Ablauf der Studie .....	22
2.2.1	Einwilligung .....	22
2.2.2	Selektion des Patientenkollektivs.....	23
2.2.3	Telefoninterview.....	23
2.2.4	Inspektion des Mundraums .....	25
2.2.5	Datenerhebung mittels elektronischem Patientenverwaltungsprogramm .	26
2.2.6	Zusammenfassung des Studienverlaufs.....	28
2.2.7	Statistische Datenauswertung .....	29
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
3.1	Grunddaten.....	30
3.1.1	Alter und Geschlecht der Patienten .....	30

3.1.2	Grunderkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis und Erkrankungsdauer.....	30
3.1.3	Verteilung maligner Erkrankungen und deren Therapien .....	32
3.1.4	Medikamentöse Therapie der Osteoporose.....	32
3.1.5	Grund der Verschreibung des Bisphosphonats .....	34
3.1.6	Verschreibender Arzt .....	34
3.1.7	Einschätzung des Allgemeinzustandes anhand des FFbH.....	35
3.1.8	Häufigkeit der MRONJ im Gesamtkollektiv.....	36
3.2	Analyse der präventiven Maßnahmen für die medikamentenassoziierte Kiefernekrose bei Rheumapatienten .....	36
3.2.1	Aufklärung über das Risiko einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose 36	
3.2.2	Zahnärztliche Untersuchung vor und während der BP- und/oder Denosumabtherapie.....	39
3.2.3	Intensivierung und allgemeine Einschätzung der Mundhygiene.....	40
3.3	Vergleich verschiedener Parameter des MRONJ <sup>+</sup> und des MRONJ <sup>-</sup> Patientenkollektivs .....	41
3.3.1	Allgemeinparameter.....	41
3.3.2	Medikamentöse Behandlung .....	42
3.3.3	Patientenmanagement.....	43
3.3.4	Zahnärztliche Parameter.....	44
3.3.5	Vorangegangene Bestrahlung und/oder Chemotherapie .....	45

3.3.6	Vorangegangene Einnahme von Medikamenten .....	45
3.3.7	Krankheitsparameter.....	47
3.4	Darstellung der MRONJ <sup>+</sup> -Patientinnen .....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Prävalenz der MRONJ bei Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung.....	52
4.2	Unzureichende Aufklärungsraten und Mangel präventiver Maßnahmen 54	
4.3	Risikofaktoren für eine MRONJ: Vergleich verschiedener Parameter der MRONJ <sup>+</sup> und MRONJ <sup>-</sup> -Gruppe.....	56
4.4	Limitationen der Studie .....	61
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>I.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	
<b>II.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	
<b>III.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	
<b>IV.</b>	<b>Anhang.....</b>	
<b>V.</b>	<b>Danksagung.....</b>	
<b>VI.</b>	<b>Eigene Veröffentlichungen.....</b>	



# 1 Einleitung

Ziel dieser Arbeit soll sein, die Prävalenz der medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ) bei Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung und möglicher immunsuppressiver Therapie zu ermitteln. Zudem sollen Risikofaktoren für das Zustandekommen dieser schweren UAW sowie präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer MRONJ betrachtet werden. Ausgehend von dieser Fragestellung werden zunächst antiresorptive Medikamente sowie die MRONJ vorgestellt. Anschließend soll in der Einleitung auf die verschiedenen rheumatischen Erkrankungen und deren Risikofaktoren für eine MRONJ eingegangen werden. Es existieren verschiedene Begrifflichkeiten für die bisphosphonat- oder medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose (BONJ, BRONJ, etc.). In der folgenden Arbeit wird, auch hinsichtlich anderer Publikationen, einheitlich der Begriff medikamentenassoziierte Kieferosteonekrose (MRONJ) verwendet. Zur besseren Lesbarkeit wurden in dieser Arbeit personenbezogene Bezeichnungen, die sich zugleich auf Frauen und Männer beziehen, nur in der im Deutschen üblichen männlichen Form angeführt, also z.B. „Patienten“ statt „PatientInnen“. Dies soll jedoch keinesfalls eine Geschlechterdiskriminierung oder eine Verletzung des Gleichheitsgrundsatzes darstellen.

## 1.1 Antiresorptive Medikamente

### 1.1.1 Bisphosphonate

#### 1.1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Bisphosphonate (BP) bilden eine Gruppe von Medikamenten, die durch ihre Wirkung auf den Kalzium- und Knochenstoffwechsel in zahlreichen Teilgebieten der Medizin zum Einsatz kommen. Erstmals synthetisiert wurden BP in den 1980er Jahren. Den Ausgangspunkt bildeten Pyrophosphate, welche schon lange als Wasserenthärter in Waschpulver und Seifen verwendet wurden, um

die Kalziumcarbonatbildung zu hemmen. Pyrophosphat hatte zudem die Eigenschaft, die Kalziumphosphatkristallbildung und -auflösung zu hemmen. Aufgrund der schnellen enzymatischen Aufspaltung bei oraler Einnahme hatten Pyrophosphate jedoch keinen Einfluss auf die Knochenresorption von Osteoklasten. Auf der Suche nach Analoga der Pyrophosphate entdeckte man schließlich die BP. Diese wiesen ähnliche chemische und physikalische Eigenschaften auf, waren jedoch aufgrund ihrer zentralen P-C-P-Bindung resistent gegenüber einer enzymatischen Aufspaltung. Die erste medizinische Anwendung von BP wurde 1969 veröffentlicht. Ein 16 Monate altes Baby mit einer progressiven Myositis ossificans wurde mit Etidronat behandelt, um die extraossäre Kalzifikation zu hemmen. Seit der ersten klinischen Anwendung konnte in zahlreichen weiteren Experimenten bewiesen werden, dass BP zu einer Reduktion der Knochenresorption durch Osteoklasten und somit zu einer positiven Kalziumbilanz führen [1, 2]. Die Kiefernekrose, eine mögliche Nebenwirkung von BP, tauchte bereits im 19. Jahrhundert im Rahmen der Zündholzherstellung und der damit einhergehenden Phosphorexposition auf. Nachdem von immer mehr Fällen einer Kiefernekrose bei Arbeitern in Zündholzfabriken berichtet wurden, definierte 1845 Heyfelder die Erkrankung Phosphorkiefernekrose. Infolge industrieller Umstellungen ist diese Berufserkrankung deutlich seltener geworden und heute kaum noch im medizinischen Bewusstsein verankert. Mit einem ähnlichen klinischen Bild trat jedoch in den letzten Jahren die Kiefernekrose im Rahmen einer BP-Therapie in den Aufmerksamkeitsfokus medizinischer Forschung [3].

#### 1.1.1.2 Chemische Struktur und Gruppen

BP sind chemisch verwandt mit Pyrophosphaten, besitzen aber anstelle des Sauerstoffatoms in der zentralen P-O-P-Bindung ein Kohlenstoffatom, was sie gegenüber einer hydrolytischen Spaltung resistent macht. Daher können sie sich leicht in der Knochenmatrix ansammeln und haben eine sehr lange Halbwertszeit im Knochen. Am zentralen Kohlenstoffatom kann sich entweder ein einfaches Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine OH-Gruppe befinden.

Letztere ist für die Bindung am Hydroxylapatit des Knochens zuständig. Der vierte Bindungspartner des zentralen Kohlenstoffatoms ist der R2-Rest. Dieser stellt eine stickstofffreie oder stickstoffhaltige Seitenkette dar und ist für die Potenz, aber auch für die Toxizität des BP verantwortlich. Die relative Potenz der einzelnen BP leitet sich von der antiresorptiven Aktivität im Rattenmodell ab und wird auf Ethidronat bezogen (relative Potenz = eins) [4]. Die BP werden in drei Gruppen eingeteilt: BP ohne Stickstoffsubstitution, Aminobisphosphonate und am Stickstoff substituierte BP [1].

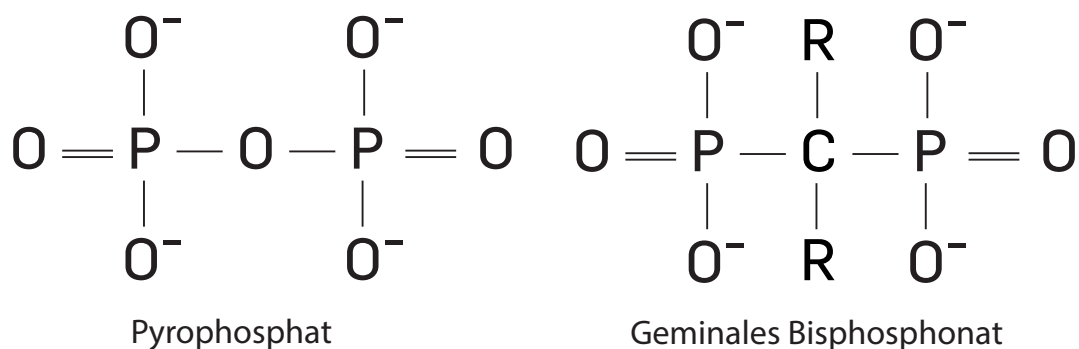


Abbildung 1: Strukturformel des Pyro- und Bisphosphonats

### 1.1.1.3 Wirkungsweise

Die pharmakodynamische Wirkung von BP besteht zum einen in der Stimulation der Osteoblasten. Diese produzieren den sogenannten osteoclast resorption inhibitor (ORI), welcher die Rekrutierung und Aktivierung der Osteoklasten wie auch die Apoptose von Osteozyten hemmt. Zum anderen haben BP auch direkt einen hemmenden Effekt auf Osteoklasten. Sie führen zu einer verminderten intrazellulären Aktivität, hemmen deren Adhäsion sowie Proliferation und steigern deren Apoptose. Im Rahmen des Abbaus von Knochensubstanz resorbieren Osteoklasten knöchernen Matrix und nehmen dabei BP aktiv auf. In der Zelle selbst beruht die entscheidende Wirkung auf

biochemischen Veränderungen im Mevalonatstoffwechsel. Dabei gibt es folgende drei Angriffspunkte. BP der ersten Generation bewirken als ATP-Analoga eine Hemmung der Synthese von Isopentenyl-Pyrophosphat. Die Aminobisphosphonate der zweiten Generation hemmen kompetitiv den Syntheseschritt von Geranyl-Pyrophosphat. Die Aminobisphosphonate der dritten Generation unterbinden zudem den nächsten Reaktionsschritt von Geranylpyrophosphat zu Farnesylpyrophosphat (Abbildung 2). Die Farnesyl- und Geranylgeranylketten benötigen Proteine für ihre Signaltransduktion auf der Zellmembran. Funktioniert diese nicht mehr, wird die Zelle inaktiv und induziert die Apoptose. Dieser Wirkmechanismus zeigt sich vor allem in Osteoklasten, da diese durch eine aktive Aufnahme große Mengen an BP anreichern. Ohne den Knochenabbau und die ständige Freisetzung bestimmter Transmitterstoffe kann kein neuer Knochen gebildet werden. Der Osteozyt verweilt länger als normal im Knochen und kommt seiner Aufgabe nach, zusätzliche mineralische Matrix einzulagern [1]. Diesen Effekt der Hypermineralisation macht man sich auch bei der Osteoporosetherapie zu Nutze [1, 5]. Weiterhin konnte in neueren Studien gezeigt werden, dass durch die Blockade des intrazellulären Signalwegs und der damit verbundenen Einleitung der Apoptose eine hemmende Wirkung auf Tumorzellen und deren Adhäsion auf der Knochenoberfläche besteht [1, 6-8]. Zusätzlich konnten antiangiogenetische Effekte [9, 10] und immunstimulierende Wirkungen nachgewiesen werden [1, 11, 12].

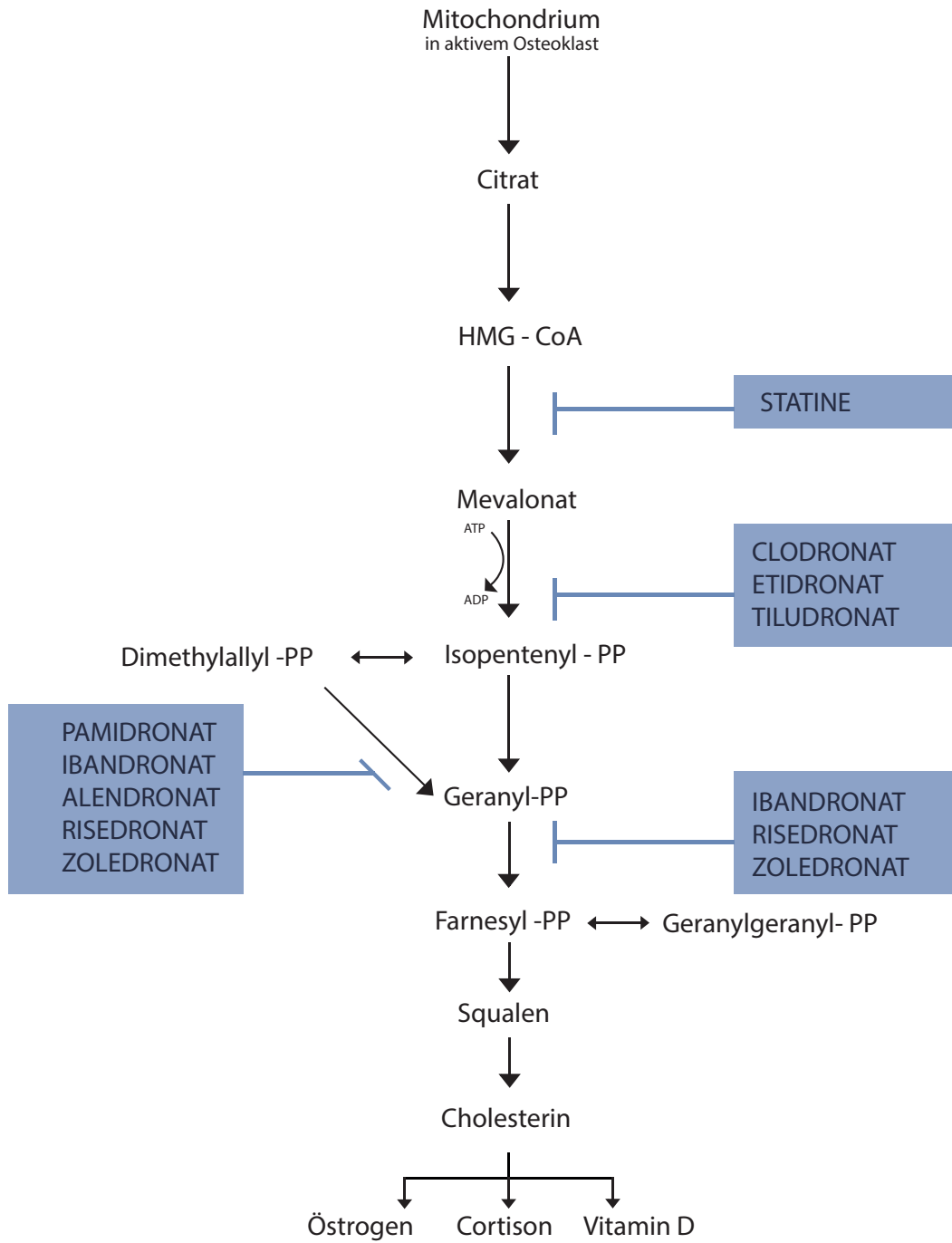


Abbildung 2: Wirkmechanismen der Bisphosphonate [1]

#### 1.1.1.4 Indikationen und Applikationsformen

Zu den Hauptindikationen für BP zählen die postmenopausale und steroidinduzierte Osteoporose, maligne Erkrankungen mit ossärer Metastasierung, sowie andere Erkrankungen des Skelettsystems, wie Morbus Paget [5, 13, 14]. Zu den malignen Erkrankungen zählen unter anderem das Multiple Myelom und solide Tumore, wie das Prostata- und das Mammakarzinom. Diese, sowie die tumorinduzierte Hyperkalzämie (TIH), werden vorwiegend mit intravenösen BP wie Pamidronat und Zoledronat therapiert [5, 15]. Osteoporose und Morbus Paget sind Knochenumbaustörungen und werden vor allem mit oralen BP behandelt. Eingesetzte orale Substanzen bei Osteoporose sind Alendronat, Risedronat und Ibandronat [5]. Bei Kontraindikationen für die orale Therapie oder zur Umgehung einer schlechten oralen Resorption wird Osteoporose auch mit parenteralen BP therapiert [16-18]. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Behandlung mit BP bei Patienten mit Osteoporose, Tumorosteolysen und auch Morbus Paget zu einer Verbesserung der Lebensqualität beiträgt [19]. Aus diesem Grund hat die Substanzgruppe der BP heute sowohl in der Onkologie als auch in der Osteologie einen hohen Stellenwert für die präventive und therapeutische Behandlung von Knochen- und Kalziumstoffwechselerkrankungen. Auch im Hinblick auf die Therapie der Osteoporose gehören die BP heute aufgrund ihrer überwiegend guten Verträglichkeit und Wirkung zu den meist verschriebenen Medikamenten weltweit [1]. In Tabelle 1 sind diese zusammenfassend mit Handelsname, Indikation und Dosis dargestellt.

## Tabelle 1: Bisphosphonate

Tabellarische Auflistung verschiedener BP mit Wirkstoff, Handelsname, Indikation, Applikation und Dosierung [1, 20]  
(p.o. = peroral, i.v. = intravenös, TIH = Tumorinduzierte Hyperkalzämie)

Wirkstoff	Handelsname	Primäre Indikation	Applikationsart und Dosis
Etidronsäure	Jenapharm®	Morbus Paget Osteoporose	400 mg peroral (p.o.) Frequenz: 1/Tag
Alendronsäure	Fosamax® Fosavance®	Osteoporose	70 mg p.o. Frequenz: 1/Woche
Risedronsäure	Actonel®	Osteoporose	35 mg p.o. Frequenz: 1/Woche
		Morbus Paget	30 mg p.o. Frequenz: 1/Tag
Ibandronsäure	Bondronat®	Knochenmetastasen TIH	50 mg p.o. Frequenz: 1/Tag  2-6 mg intravenös (i.v.) Frequenz: 1/3-4 Wochen
	Bonviva®	Osteoporose	150 mg p.o. Frequenz: 1/Monat  3 mg i.v. Frequenz: 1/3 Monate
Clodronsäure	Bonefos®	Knochenmetastasen TIH	300 mg i.v. Frequenz: 1/Tag
	Ostac®		520 mg p.o. Frequenz: 2/Tag
Pamidronsäure	Aredia®	Knochenmetastasen TIH	15-90 mg i.v. Frequenz: 1/4-6 Wochen
	Pamifos®	Multipl. Myelom Morbus Paget	15-90 mg i.v. Frequenz: 1/4 Wochen
Zoledronsäure	Zometa®	Knochenmetastasen TIH knöch. Tumore	4 mg i.v. Frequenz: 1/3-4 Wochen
	Aclasta®	Osteoporose Morbus Paget	5 mg i.v. Frequenz: 1/Jahr

#### 1.1.1.5 Indikation Osteoporose

Die Pathophysiologie der Osteoporose liegt primär in der Knochenumbaurate und der gesteigerten Aktivität der Osteoklasten. Dabei kommt es oft zu Wirbelkörper- und Hüftfrakturen, die mit einer erhöhten Morbidität einhergehen. In mehreren Studien konnte unter Therapie mit BP eine Steigerung der Knochendichte und eine Reduktion der Frakturraten beobachtet werden [21-24]. Nach der Leitlinie Osteoporose 2014 [25] gehören sowohl orale wie auch parenterale BP zu den Therapieoptionen. Demnach sind BP die am häufigsten verschriebenen Medikamente in der Therapie postmenopausaler Osteoporose und stellen die Erstlinientherapie für die meisten Patienten dar [1]. Seit einigen Jahren wird die Therapie mit BP jedoch zunehmend kritisch gesehen. So kamen Langzeitstudien zu dem Ergebnis, dass bei einer Einnahme von Fosamax mit einer Dauer von länger als fünf Jahren kein weiterer Nutzen für die Prävention von Frakturen zu beobachten ist [26] und die osteotropen Medikamente bei postmenopausaler Osteoporose einen weitaus geringeren Nutzen bezüglich des Frakturrisikos zeigen, als bisher vermutet [27].

#### 1.1.1.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei oraler Gabe stehen vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Diarrhö, Magenschmerzen, gastroösophageale Refluxbeschwerden und ösophageale Ulzera [1, 28] im Vordergrund. Bei intravenöser Applikation kann es initial durch Ausschüttung verschiedener Entzündungsmediatoren zu einer Akut-Phase-Reaktion mit grippeähnlichen Symptomen, Temperaturanstieg und Müdigkeit kommen. Ebenfalls konnte beobachtet werden, dass es bei sehr schneller intravenöser Gabe und bei Applikation großer Mengen von bestimmten BP zu Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen kommen kann [1, 29, 30]. Eine weitere seltenere Nebenwirkung stellen atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen dar, die vor allem bei Patienten unter Langzeittherapie einer Osteoporose beobachtet wurden [25, 31].



Seit 2003 rückt die MRONJ als neue, sehr schwerwiegende Nebenwirkung in den Vordergrund [5]. Diese zeigt sich vor allem bei der intravenösen Gabe [32].

### 1.1.2 Wirkungsweise und Indikation von Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G2-Antikörper, der die Bindung von Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells Ligand (NF- $\kappa$ B, RANKL) an Receptor Activator of NF- $\kappa$ B (RANK) und damit auch die Differenzierung und Proliferation von Osteoklasten hemmt. Dadurch kommt es, wie auch bei den BP, zu einem reduzierten Knochenabbau. Einsatzgebiete für Denosumab sind wie bei den BP postmenopausale oder therapieinduzierte Osteoporose sowie skelettbezogene Komplikationen bei malignen Erkrankungen [33, 34]. Als Unterschiede zu BP werden eine kürzere Halbwertszeit durch die rein extrazelluläre Wirkung und eine homogenere Verteilung des Medikaments im Knochen genannt. Denosumab zeigt jedoch ein vergleichbar hohes Risiko für das Auftreten einer MRONJ im Vergleich zu BP [35].

## 1.2 Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers

### 1.2.1 Definition und Inzidenz

Nach der Amerikanischen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons/AAOMS) wurden bestimmte Kriterien festgelegt, die für die Diagnose einer MRONJ herangezogen werden sollen [36].

Die Diagnose einer MRONJ kann gestellt werden, wenn alle der drei folgenden Kriterien zutreffen:

- 1) Aktuelle oder stattgehabte Behandlung mit einem antiresorptiven oder antiangiogenetischen Medikament

- 2) Es liegt seit mehr als acht Wochen freiliegender, nekrotischer Knochen in der Kiefer- oder Gesichtsregion vor.
- 3) In der Vergangenheit hat keine Bestrahlungstherapie des Kiefers stattgefunden.

Die in der Literatur angegebenen Inzidenzen zur MRONJ variieren sehr stark. Die Expertengruppe der American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) gibt basierend auf verfügbaren Daten und Veröffentlichungen eine Inzidenz von 1-10 % für Patienten mit maligner Erkrankung und einer intravenösen Therapie mit BP und eine Inzidenz von 0,001-0,01 % für Patienten mit Osteoporose und oraler Therapie an [32]. Die Inzidenz bei intravenöser Gabe und maligner Grunderkrankung wird in der Literatur mit 1,5-16 % [15, 37-39] angegeben. Die Inzidenz bei Osteoporosepatienten wird hingegen auch in aktuelleren Studien durchgehend niedrig mit 0,02-0,12 % beschrieben [40-43].

#### 1.2.2 Risikofaktoren

Grundsätzlich können medikamentenassoziierte, systemische und lokale Risikofaktoren unterschieden werden [44]. Die medikamentenassoziierten Risikofaktoren beziehen sich auf die BP selbst und meinen ein aufgrund der Art, Dauer und Applikationsform erhöhtes Risiko, eine Osteonekrose des Kiefers zu entwickeln. Hoch potente BP wie Zoledronat sowie die intravenöse Gabe scheinen wesentliche Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteonekrose zu sein. So soll eine längere Therapiedauer mit einem höheren Risiko assoziiert sein [15, 45-47].

Eine weitere Gruppe stellen die systemischen Risikofaktoren dar. Patienten mit höherem Alter scheinen ein höheres Risiko für eine MRONJ zu haben [48]. Die Grunderkrankung der Patienten spielt eine weitere wichtige Rolle. Vor allem Patienten mit maligner Grunderkrankung [38, 46] wie Multiplem Myelom oder Brustkrebs sind bevorzugt betroffen. Weiterhin als Risikofaktoren werden Komorbiditäten wie Osteoporose, Diabetes mellitus und Adipositas sowie eine Corticosteroid-, Chemo- und Bestrahlungstherapie diskutiert [46, 47, 49-51].

Die lokalen, dentalen Komorbiditäten spielen eine weitere wichtige Rolle bei der Entstehung einer MRONJ. Hierzu zählen unter anderem dentale Traumata [36], Abszesse mit dentalen Fokus oder eine aktive Parodontitis [5]. Besonders häufig steht die MRONJ mit dental- und oralchirurgischen Eingriffen in Verbindung [40, 46, 52-55]. Auch wenn die genaue Pathogenese nicht geklärt ist, könnte die Entstehung einer Nekrose aufgrund verschiedener dentaler Komorbiditäten auf eine inflammatorische Knochenantwort zurückzuführen sein. Dabei soll es innerhalb des durch die Entzündung hervorgerufenen Knochenumbaus zu einer Knochenresorption mit anschließender Neubildung kommen. Die akkumulierten BP verschieben den Prozess des Knochenumbaus zugunsten der Nekrosenentstehung [5].

### 1.2.3 Klinik

Das Leitsymptom der MRONJ ist der nekrotische, freiliegende Kieferknochen ohne Tendenz zur Spontanheilung [36, 56]. Die initiale Symptomatik ist sehr variabel und reicht von Symptomen wie Zahnschmerzen, Halitose, Abszesse mit Fistelbildung, Schwellung und Rötung der Gingiva bis hin zu Parästhesien der Unterlippe und Zahnlockerungen. Ebenso wurden asymptomatische oder symptomatische Entzündungen des Zahnfleisches beobachtet [57].

Die von der AAOMS veröffentlichte Stadieneinteilung der MRONJ bezieht sich auf das klinische Erscheinungsbild der Nekrose mit den entsprechenden stadienspezifischen Symptomen. Unterschieden werden hierbei Stadium 0 bis 3, die in der folgenden Tabelle dargestellt sind.

**Tabelle 2: Stadieneinteilung der MRONJ [36]**

Stadium 0	Kein freiliegender Knochen, aber unspezifische klinische Befunde, radiologische Veränderungen oder Symptome
Stadium 1	Freiliegender Knochen oder Fistelbildung bei asymptomatischen Patienten ohne Entzündungszeichen
Stadium 2	Freiliegender Knochen oder Fistelbildung mit Zeichen einer Entzündung: Schmerzen, Rötung mit oder ohne putrider Sekretion
Stadium 3	Freiliegender Knochen mit Entzündungszeichen oder Fistelbildung mit Schmerzen, Entzündung und mit mindestens einer der folgenden Befunde: Affektion oder Osteolyse bis zur Basis oder Beteiligung der Kieferhöhle, pathologische Fraktur, extraorale, oralantrale oder oralnasale Fistelbildung

#### 1.2.4 Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen sowohl konservative wie auch chirurgische Vorgehensweisen. Die konservative Therapie beinhaltet langzeitige systemische antibiotische Therapien und lokal desinfizierende Maßnahmen, vor allem lokal desinfizierende Spülungen. Häufig werden diese Maßnahmen mit einer Unterbrechung der antiresorptiven Therapie kombiniert. Die Effektivität eines sogenannten „drug holiday“ wird kontrovers diskutiert. Zum einen könnten Effekte wie die antiangiogenetische Wirkung der BP sowie die Hemmung der Proliferation und Migration von Epithelzellen durch eine Unterbrechung der Medikation reduziert werden. Dies kann eine Heilung der Mukosa begünstigen. Andererseits ist durch die sehr lange Halbwertszeit von BP (mehrere Jahre) ein nur geringer Effekt auf die bereits im Knochen vorhandenen BP zu erwarten. Eine retrospektive multizentrische Studie von T. Hasegawa konnte keinen Effekt eines „drug holiday“ bei oralen BP auf die Risikoreduktion einer MRONJ nachweisen [58]. Die konservativen

Therapieoptionen führen zwar häufig zu einer Besserung der Krankheitssymptome, wie die Reduktion von Schmerzen sowie Entzündungszeichen, jedoch kommt es bei den meisten Patienten trotz langer Behandlungsdauer nicht zur vollständigen Abheilung der Schleimhaut. Die Erfolgsraten der konservativen Maßnahmen variieren stark und werden zwischen 0 % und 23 % angegeben [59]. Die chirurgische Therapie umfasst eine vollständige Entfernung nekrotischer Knochenanteile, eine Glättung scharfer Knochenkanten, eine sichere, gut vaskularisierte plastische Deckung sowie eine antibiotische Prophylaxe (prä- und postoperativ) [59]. In klinischen Studien zum Outcome der chirurgischen Therapie konnten konstant hohe schleimhäutige Abheilungsraten gezeigt werden. In einer Studie von Carlson und Basile wurde nach chirurgischer Therapie eine Rekonvaleszenz in 92 % der Fälle nachgewiesen [60], Stockmann et al. [61] zeigte ein Therapieerfolg in 89 % der Fälle. Die AAOMS gibt hinsichtlich der Therapie stadienspezifische Empfehlungen, wobei MRONJ Stadium 0 und 1 konservativ, Stadium 2 und 3 hingegen chirurgisch behandelt werden sollten [36].

### 1.3 Häufige rheumatisch-immunologische Erkrankungen des Erwachsenen und deren mögliche Risikofaktoren für MRONJ

In einer kürzlich veröffentlichten britischen Studie zu Kieferosteonekrosen (Rogers, 2015) zeigte sich ein im Vergleich zu vergangenen Studien relativ niedriger Anteil von Malignompatienten innerhalb eines Kollektivs von MRONJ-Patienten in Großbritannien. Stattdessen fielen in dieser Untersuchung Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und immunsuppressiver Therapie mit Methotrexat (MTX) oder Corticosteroiden auf. Damit rücken diese Erkrankungen als mögliche Risikofaktoren für das Entstehen einer MRONJ in den Fokus. Dies erscheint nachvollziehbar, da eine iatrogene oder durch eine Immunerkrankung geschwächte Immunabwehr zu Wundheilungsstörungen und damit auch zur Entstehung einer Nekrose

beitragen kann. Die meisten rheumatischen Erkrankungen werden je nach Schweregrad immunsuppressiv behandelt. Hinzu kommt, dass diese häufig mit Problemen der Mundschleimhaut und des Parodontiums korrelieren [62-65]. Nachfolgend sollen einige häufige Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis genauer dargestellt und auf deren mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer MRONJ eingegangen werden [42, 66, 67]. Hierbei dienen als Grundlage die Checkliste Rheumatologie von Bernhard Manger und Hendrik Schulze-Koops und der Artikel „Wie häufig sind muskuloskelettale Erkrankungen in Deutschland?“ von A. Zink und K. Albrecht, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin in der Zeitschrift für Rheumatologie. Beide Quellen sind im Literaturverzeichnis aufgelistet.

### 1.3.1 Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes, die durch die chronische Entzündung der Gelenkinnenhäute zur Zerstörung von Knorpel und angrenzendem Knochen führt. Mit einer Inzidenz von 0,1-0,5 % bei Erwachsenen und einer Prävalenz international von etwa 0,8 % ist sie die häufigste entzündliche rheumatische Erkrankung. Frauen sind etwa dreimal häufiger betroffen als Männer. Typische Symptome sind symmetrische Gelenkschwellungen mit Überwärmung, Morgensteifigkeit, wechselnd starke Schmerzen und Funktionsverlust. Zur Diagnosestellung werden die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/ EULAR) herangezogen, die zuletzt 2010 neu überarbeitet wurden [68]. Die Therapie besteht oft aus einer Kombination verschiedener Medikamente und richtet sich nach der individuellen Krankheitsaktivität. Die Pfeiler der Kombinationstherapie stellen Schmerzmittel wie Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), die Basistherapie zunächst mit konventionellen synthetischen Disease Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs), biologische Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs), Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) und Corticosteroide dar [69-71]. Die RA geht nicht selten mit extraartikulären Manifestationen einher. Dazu gehören

neben vielen anderen auch orale Symptome. In mehreren Studien wurde die RA mit dem vermehrten Auftreten von Parodontitis in Zusammenhang gebracht. Die Parodontitis wird als eine der drei wichtigsten dentalen Komorbiditäten bei MRONJ genannt. In einer Studie von R. E. Marx wurden bei Patienten mit Osteonekrose in 84 % eine aktive Parodontitis, in 29 % Karies und in 13 % dentale Abszesse nachgewiesen [72]. RA-Patienten scheinen zudem einen geringeren Speichelfluss zu haben und in einer Studie mit 73 Patienten [73] ergab sich der Verdacht, dass sie zusätzlich eine schlechtere Mundhygiene vorweisen und vermehrt unter bakteriellen Plaques leiden, was einen potenziellen Risikofaktor für das Auftreten einer Kiefernekrose bei BP-Gabe darstellen kann [62, 73, 74].

### 1.3.2 Spondyloarthritiden

Spondyloarthritiden (SpA) stellen eine Gruppe chronischer, entzündlich-rheumatischer Erkrankungen des Achsenskeletts (axiale SpA) und/oder der peripheren Gelenke (periphere SpA) mit zusätzlichen extraartikulären Manifestationen dar, die sich in Abgrenzung zur RA durch das Fehlen von Rheumafaktoren definieren und eine Assoziation mit HLA-B27 aufweisen. Die Prävalenz der axialen SpA wird mit 0,1-1,4 % der erwachsenen Bevölkerung angegeben. Männer sind etwa zweimal häufiger betroffen als Frauen. Prototyp der SpA ist die ankylosierende Spondylitis mit ihrem vor allem axialen Befall. Weitere Unterformen mit vorwiegend peripherem Gelenkbefall stellen die Reaktive Arthritis, die Psoriasisarthritis, enteropathische Arthritiden und juvenile SpA dar. Die medikamentöse Therapie der SpA besteht im Wesentlichen aus NSAR, Sulfasalazin, lokalen Corticosteroiden und TNF $\alpha$ -Blockern [69, 70] sowie neu zugelassenen IL17-Hemmern und einem IL12/23-Hemmer [75, 76]. Wie auch die RA, werden SpA in neueren Studien vermehrt mit gehäuftem Auftreten oraler Symptomatik wie Parodontitis in Zusammenhang gebracht und können demnach auch als Risikofaktor für eine Osteonekrose des Kiefers gezählt werden [63, 64, 77, 78]. Von der immunsuppressiven Therapie gehen eventuell weitere Risiken für eine MRONJ aus.

### 1.3.3 Vaskulitiden

Die Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe entzündlicher Erkrankungen der Blutgefäße mit begleitender systemischer Entzündung. Man teilt sie zunächst in primäre, systemische Vaskulitiden (eigenständige Erkrankung) und sekundäre Vaskulitiden (Vaskulitis als Begleitsymptom einer Grunderkrankung) ein. Weiterhin werden die primären Vaskulitiden nach Größe der betroffenen Gefäße eingeteilt. Zu den Großgefäßvaskulitiden zählen die Riesenzell-Arteriitis und Takayasu-Arteriitis. Vaskulitiden von Gefäßen mittleren Durchmessers umfassen die Panarteriitis nodosa und das Kawasaki-Syndrom. Die Granulomatose mit Polyangiitis und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis sind typische Vertreter der Kleingefäßvaskulitiden, die zumeist mit antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziiert sind. Die einzelnen Erkrankungen sind insgesamt selten. Die Summe der Prävalenzen von Vaskulitiden und Kollagenosen (siehe unten) wird mit ca. 0,3 % der erwachsenen Bevölkerung angegeben. Die Klinik unterscheidet sich je nach Krankheitsbild stark und richtet sich nach der jeweiligen Lokalisation der Entzündung. Oft gehen sie mit einer Hautbeteiligung einher (Erytheme, Papeln, Ulzera), aber auch das Nervensystem (Neuropathie), Gelenke und innere Organe können betroffen sein. Vor allem bei den Kleingefäßvaskulitiden kommt es häufig zur Lungen- und Nierenbeteiligung. Bei der Granulomatose mit Polyangiitis werden zusätzlich Manifestationen des Mund- und Rachenraums beschrieben. In mehreren vorwiegend aktuellen Studien wird das Auftreten hyperplastischer Gingivitis und ulzeröser sowie erosiver Läsionen im Mundbereich bei Granulomatose mit Polyangiitis aufgezeigt [65, 79, 80]. Auch bei anderen Vaskulitiden werden orale Manifestationen genannt [81]. Im Hinblick auf das Risiko für eine MRONJ sowie wegen der auch hier notwendigen Immunsuppression müssen daher auch die Vaskulitiden näher betrachtet werden.



#### 1.3.4 Kollagenosen

Kollagenosen sind systemische Bindegewebserkrankungen unklarer Ätiologie, die mit verschiedenen immunologischen Manifestationen und rheumatologischen Symptomen einhergehen und meist chronisch verlaufen. Hierzu gehören als wichtigste Krankheitsbilder der systemische Lupus erythematoses (SLE), das Sjögren-Syndrom, die Systemische Sklerose sowie die Dermato- und Polymyositis.

Der SLE führt zum Befall zahlreicher Organsysteme und ist mit antinukleären Antikörpern (ANA) und anti-dsDNS-Antikörpern assoziiert. In der europäischen Bevölkerung wird die Prävalenz etwa mit 0,3 % angegeben. Neben einer Reihe anderer Symptome kommen beim SLE nasopharyngeale und orale Schleimhautulzera vor, die als potenzielle Risikofaktoren für eine Kiefernekrose gesehen werden können [67, 69, 70].

Das Sjögren-Syndrom präsentiert sich mit Augen- und Mundtrockenheit, da vor allem die exokrinen Drüsen befallen sind, sowie mit Gelenk- und Muskelschmerzen. Charakteristische Autoantikörper sind Ro (SS-A) und La (SS-B). Das Sjögren-Syndrom kann entweder für sich allein (primär) oder mit einer anderen Autoimmunerkrankung (sekundär) auftreten. Frauen sind etwa neunmal häufiger betroffen und die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in Deutschland wird auf etwa 2 % geschätzt [69, 70, 82]. Die Mundtrockenheit, die sowohl beim Sjögren-Syndrom als auch bei den anderen Kollagenosen eine Rolle spielt, stellt einen ernstzunehmenden Risikofaktor für die Entstehung dentaler Komorbiditäten und die MRONJ dar.

Die Systemische Sklerose ist eine fibrosierende und sklerosierende Erkrankung des kollagenen Bindegewebes mit Beteiligung von Haut, Blutgefäßen und inneren Organen. Sie tritt mit einer Häufigkeit von circa 0,12-0,3 % der erwachsenen Bevölkerung auf. Es soll im Hinblick auf das Risikoprofil einer Osteonekrose besonders die orale Symptomatik hervorgehoben werden, worunter die Mikrostomie, periorale Hautfältelung, Zungenbandverkürzung,

Sklerosierung und Schleimhautbeteiligung fallen. Durch die eingeschränkte Mundöffnung der Patienten kommt es oft zwangsläufig zu einer Einschränkung der Zahnhygiene. Auch bei der Systemischen Sklerose kommt es analog zum Sjögren-Syndrom häufig zu einer Sicca-Symptomatik des Mundes. Es ist zu beachten, dass die Systemische Sklerose noch mit einer Vielzahl anderer Symptome einhergeht [69, 70, 83, 84].

Bei der Dermatomyositis/Polymyositis handelt es sich um eine sehr seltene generalisierte Entzündung der Muskulatur, die Dermatomyositis zeichnet sich zusätzlich durch eine Hautbeteiligung aus. Die Inzidenz wird mit einer Häufigkeit von ca. zwei bis neun Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner angegeben. Neben den im Vordergrund stehenden muskulären Beschwerden treten auch Symptome bezüglich der Gelenke, innerer Organe und als weitere Manifestation Dysphagie auf. Auch bei dieser Gruppe von Erkrankungen wird ein potenzielles Risiko für das Auftreten oraler Manifestationen gesehen [69, 70, 85].

#### 1.3.5 Primäre Immundefekte

Die Primären Immundefekte fassen eine Gruppe angeborener Störungen des Immunsystems zusammen. Sie zählen auch innerhalb der Rheumatologie/Immunologie zu den seltenen Erkrankungen, wobei genaue Daten zu den Prävalenzen fehlen. Mittlerweile sind mehr als 170 der meist molekulargenetisch definierten Immundefekte bekannt. Die Prävalenz wird zwischen 1:1200 und 1:2000 geschätzt. Als Leitsymptom der Primären Immundefekte gilt die pathologische Infektanfälligkeit. Die Klinik ist sehr variabel, je nachdem welcher Teil des Immunsystems (zellulär, humoral) betroffen ist. Es zeigen sich unter anderem Autoimmunmanifestationen, wie RA, Vaskulitis sowie Glomerulonephritis, rezidivierendes Fieber, ekzematöse Hauterkrankungen, Lymphoproliferation und chronische Darmentzündungen. Da Primäre Immundefekte mit einer gesteigerten Entzündungsaktivität sowie einer Abwehrschwäche einhergehen, wobei auch hier orale Manifestationen wie

Aphten genannt werden, müssen auch diese Patienten als potenzielles Risikokollektiv für eine Kiefernekrose näher betrachtet werden [86-89].

#### 1.4 Problemstellung und Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser Untersuchung soll sein, die Prävalenz von MRONJ bei Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung und möglicher immunsuppressiver Therapie zu ermitteln. Dies ist die erste Studie zur Prävalenzschätzung der MRONJ in diesem Risikokollektiv. Neben der bereits erwähnten 2015 publizierten britischen Studie [42], thematisiert eine weitere 2016 veröffentlichte Fallserie [90] das erhöhte Risiko für eine Kiefernekrose bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und immunsuppressiven Therapien. Bislang wird das Risiko für die Entwicklung einer MRONJ als UAW einer Osteoporosetherapie allgemein als sehr niedrig eingeschätzt. Dennoch gibt es zum Auftreten dieser UAW bis jetzt nur wenig belastbare Daten. Die EMA fordert daher zum einen eine bessere Aufklärung der Patienten über diese schwerwiegende Nebenwirkung und zum anderen weitere klinische und präklinische Forschung in diesem Bereich [91, 92]. Zudem sollen in der vorliegenden Studie die Risikofaktoren für das Zustandekommen dieser schweren UAW in besonderem Hinblick auf die immunsuppressiven Therapien sowie die Grunderkrankung der Patienten ermittelt werden. Weiterhin sollen präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer Osteonekrose bei entsprechenden Patienten eruiert werden. Die Studie soll dabei helfen, Patienten mit verminderter Knochendichte und gleichzeitig bestehender rheumatischer Erkrankung zu beraten und hinsichtlich der individuellen Chancen und Risiken eine Empfehlung zur Therapie mit BP und/oder Denosumab zu geben.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

1. Alter über 18 Jahre
2. Vorliegen einer Osteoporose oder Osteopenie
3. Aktuelle oder stattgehabte Therapie mit BP oder Denosumab (eingeschlossene Wirkstoffklassen und Handelsnamen sind in Tabelle 3 aufgelistet)
4. Therapieindikation: Osteoporose
5. Vorliegen einer oder mehrerer der nachfolgenden rheumatischen bzw. immunologischen Erkrankungen:
  - a. RA
  - b. SpA
  - c. Psoriasisarthritis
  - d. Großgefäßvaskulitis
  - e. Kleingefäßvaskulitis
  - f. Systemische Sklerose
  - g. SLE
  - h. Dermatomyositis/Polymyositis
  - i. Sjögren-Syndrom
  - j. Primäre Immundefekte
  - k. Andere (Morbus Ormond, Antisynthetasesyndrom/Anti-Jo1-Syndrom, „Synovitis-, Akne-, Pustulosis-, Hyperostose-, Osteoitis-Syndrom“ (SAPHO-Syndrom), Undifferenzierte Arthritis, Polychondritis)
6. Zurückliegender ambulanter Termin in der Rheumatologischen/Immunologischen Ambulanz am Universitätsklinikum Würzburg (UKW) innerhalb der vergangenen zwei Jahre bezogen auf den 1. Juni 2015.

### 2.1.2 Ausschlusskriterien

1. Alter unter 18 Jahren
2. Fehlende Einwilligungsfähigkeit
3. Patient konnte telefonisch nicht erreicht werden

**Tabelle 3: Eingeschlossene Wirkstoffe und Handelsnamen**

<b>Wirkstoff</b>	<b>Handelsname</b>
Risedronat	Actonel®
Alendronat	Fosamax®
Zoledronat	Zometa® Aclasta®
Pamidronat	Aredia® Pamifos® Ribodronat®
Ibandronat	Bondronat® Bonviva®
Clodronat	Ostac® Bonefos®
Etidronat	Didronel® Diphos®
Tiludronat	Skelid®

## 2.2 Ablauf der Studie

Bei der Studie handelt es sich um eine nicht-interventionelle Querschnittsstudie, die in der Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie der Medizinischen Klinik II in Zusammenarbeit mit der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie (MKG) des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) durchgeführt wurde. Der Rekrutierungszeitraum betrug ca. 14 Monate (von Juni 2015 bis September 2016).

Ein positives Votum durch die lokale Datenschutz- und Ethikkommission am UKW unter Berücksichtigung der Helsinki-Deklaration lag vor (Referenznummer: 196/15).

### 2.2.1 Einwilligung

Die Patienten wurden zunächst telefonisch kontaktiert und gefragt, ob sie an einer Befragung zum Risiko von MRONJ teilnehmen möchten.

Die schriftliche Einwilligungserklärung wurde dann im Nachhinein bei einem regulären Kontrolltermin der Patienten in der Rheumatologischen Ambulanz eingeholt, wobei sie von einem behandelnden Arzt über die Studie und deren Hintergrund aufgeklärt wurden. War dies nicht möglich, da sich der Termin nicht im Zeitrahmen der Studie befand, erhielten die Patienten postalisch eine Einwilligungserklärung, die sie dann unterschrieben an das UKW zurückschickten. Es bestand die Möglichkeit, telefonisch Fragen zur Studie an einen Arzt zu stellen, von der einige Patienten Gebrauch machten. Die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung sind im Anhang beigelegt.

Falls von einem Patienten nach der mündlichen Befragung am Telefon keine schriftliche Einwilligung erfolgte oder die schon unterschriebene Einwilligung wieder zurückgezogen wurde, wurden die entsprechend erhobenen Daten vernichtet und der Patient von der Studie ausgeschlossen.

### 2.2.2 Selektion des Patientenkollektivs

Die Selektion der Patienten erfolgte mit dem elektronischen Patientenverwaltungsprogramm der Rheumatologischen Ambulanz am UKW und dessen integrierter Suchfunktion (EMIL Version 4.8). Zunächst filterte das Programm alle Patienten, die in der Rheumatologischen Ambulanz in Behandlung sind und jemals BP und/oder Denosumab bekommen haben. Die einzelnen Wirkstoffklassen, die in die Suchfunktion einbezogen wurden, sind unter 2.2.1 Einschlusskriterien aufgelistet.

Anschließend wurden die elektronischen Patientenakten manuell überprüft, um die Patienten auszusortieren, die keine spezifische Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis hatten oder zu diesem Zeitpunkt nicht mehr regelmäßig in der Rheumatologischen Ambulanz in Behandlung waren.

Es wurden insgesamt 307 Patienten selektiert, die alle erforderlichen Kriterien erfüllten, um in die Studie eingeschlossen zu werden.

### 2.2.3 Telefoninterview

Die so gefilterten Patienten wurden anschließend telefonisch kontaktiert und gefragt, ob sie an einer Befragung zum Risiko von MRONJ teilnehmen möchten. Falls sie ihre Zustimmung gaben, wurden sie anhand eines strukturierten Fragebogens (Anhang 1, Anhang 2, Anhang 3), der in Zusammenarbeit mit der MKG entwickelt wurde, interviewt. Insgesamt konnten 285 Patienten telefonisch erreicht werden und an dem Telefoninterview teilnehmen. Hierbei wurden die Patienten nach Art des BP und/oder Denosumab, Einnahmedauer und stattgehabter Aufklärung über die Nebenwirkungen des Medikamentes befragt. Die vom Patienten angegebene Einnahmedauer wurde mit der im elektronischen Patientenverwaltungsprogramm abgeglichen. Weiterhin wurden seit der BP- und/oder Denosumabtherapie neu aufgetretene Symptome hinsichtlich des Mundraumes abgefragt (Tabelle 4: Im Telefoninterview abgefragte Symptome),

um zu ermitteln, ob der Patient ein mögliches Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers hat und eventuell weiterer Untersuchung bedarf. Ebenfalls abgefragt wurde die Mundhygiene der Patienten, sowie regelmäßige Zahnarztbesuche und Eingriffe im Mundraum, um ein genaueres Bild von deren Zahnprophylaxe während oder auch nach der Einnahme der BP und/oder Denosumab zu erhalten. Zusätzlich wurden noch mögliche Risikofaktoren für die Kiefernekrose wie Rauchen oder maligne Erkrankung abgefragt. Bei positivem Befund im Telefoninterview und Einstufung des Patienten als Risikopatienten erfolgte im Verlauf die klinische Untersuchung in der Abteilung für MKG. Als Risikopatient galt, wer mindestens eines der ersten sieben Symptome aus der Tabelle 4 seit der BP- und/oder Denosumabtherapie als neu aufgetreten oder vermehrt vorhanden angab.

**Tabelle 4: Im Telefoninterview abgefragte Symptome**

<b>Seit BP- und/oder Denosumabtherapie neu aufgetretene Symptome</b>
1. Kieferknochenveränderung
2. Verzögerte Wundheilung im Zahnbereich
3. Zahnfleischentzündung
4. Zahnfleischbluten
5. Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers (MRONJ)
6. Fehlende Osseointegration eines Implantats
7. Druckstelle im Bereich der Prothese
8. Karies
9. Kopfschmerzen
10. Zahnstein



## 2.2.4 Inspektion des Mundraums

In der Untersuchung in der MKG erfolgte zunächst eine Medikamentenanamnese, Sozialanamnese sowie Anamnese über vergangene zahnärztliche Eingriffe. Explizit abgefragt wurden Beginn und Art der oralen Symptomatik, zeitlicher Zusammenhang mit medikamentösen Therapien, Zahnextraktionen, Osteotomien, Wurzelspitzenresektionen, Wurzelkanalbehandlungen, Parodontaltherapien und spontaner Zahnverlust. Anschließend wurde eine ausführliche Inspektion des Mundraumes in allen vier Quadranten und eine Überprüfung der Zähne auf Sensibilität (+/-), Lockerungsgrad (0-III) und Perkussion (+/-) gemacht. Dabei wurden nicht festsitzende Spangen, Schienen und Prothesen, soweit möglich, vorher entfernt. Es wurde dabei besonders auf Zahnfleischläsionen und Knochendefekte geachtet. Zudem sollten Druckstellen von Prothesen identifiziert werden. Eine Übersicht über die Befunderhebung zeigt Tabelle 5.

**Tabelle 5: Befunderhebung in der MKG**

<b>Allgemein Klinische Untersuchungsbefunde</b>		
Zahnstatus	Vollbezahnt	Ja/nein
	Teilbezahnt	Ja/nein
Extraorale Befunde		
Intraorale Befunde	Prothesendruckstellen	Ja/nein
	Sensibilität	+/-
	Lockerungsgrad	0-III
	Perkussion	+/-
	Zahnfleischdefekte	Ja/nein
	Knochendefekte	Ja/nein

Falls die Patienten zwar einen auffälligen Fragebogen hatten, jedoch keine Kontrolluntersuchung in der Zahnklinik wahrnehmen wollten, wurden sie gebeten, einen Zahnarztbericht mit der Fragestellung einer Kiefernekrose bei ihrem nächsten Kontrolltermin in der Rheumatologischen Ambulanz vorzulegen. Von den Patienten, die angaben eine Kiefernekrose zu haben, wurden nach Schweigepflichtentbindung vom Patienten entsprechende Unterlagen von ihrem Zahnarzt angefordert.

#### 2.2.5 Datenerhebung mittels elektronischem Patientenverwaltungsprogramm

Neben den Daten aus dem Fragebogen wurden noch weitere Patientendaten mittels des elektronischen Patientenverwaltungsprogramms „EMIL“ erhoben. Dabei handelte es sich um eine retrospektive Datenerhebung unter Einbeziehung der gesamten (elektronischen) Krankenakte. Die erhobenen Kriterien sind in Tabelle 6 aufgelistet. Bei der Knochendichte wurde der jeweils niedrigste dokumentierte Wert des Patienten genommen, bei den Parametern Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-Reaktives Protein (CRP) die in dem Zeitraum der Studie gelegenen zuletzt dokumentierten Werte. CsDMARDs, Corticosteroide, Corticosteroidhochdosistherapie und bDMARDs wurden als durchgeführte Therapien notiert, wenn der Patient das entsprechende Medikament jemals bekommen hat.

**Tabelle 6: Retrospektiv erhobene Werte aus elektronischer Patientenakte**

(LWS= Lendenwirbelsäule, FFbH = Funktionsfragebogen Hannover, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-Reaktives Protein, csDMARDs = Konventionelle synthetische Disease Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs = Biologische Disease Modifying Antirheumatic Drugs)

<b>Erhobene Daten</b>	<b>Einheit/ Art der Dokumentation</b>
Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis	-
Erkrankungsdauer (Primärdiagnose der rheumatischen Erkrankung)	Jahre
Geschlecht	weiblich/männlich
Alter	Jahre
Knochendichte für LWS und Femur	T-Wert
FFbH	%
GFR	ml/min/1,73m <sup>2</sup>
BSG (1h)	mm
CRP	mg/dl
Corticosteroide	ja/nein
Dauer der Corticosteroidtherapie	Jahre
Corticosteroidhochdosistherapie (größer gleich 100 mg/Tag)	ja/nein
CsDMARDs	ja/nein
BDMARDs	ja/nein

## 2.2.6 Zusammenfassung des Studienverlaufs

**Tabelle 7: Zusammenfassung des Studienverlaufs**

<b>Einzelschritte der Studie</b>	<b>Patientenzahlen</b>
Angerufene Patienten gesamt	307
In Studie eingeschlossen	198
Von Studie ausgeschlossen gesamt	109
Patient war telefonisch nicht zu erreichen	22
Andere Gründe (z.B. verstorben)	19
Fehlende Einwilligung	43
Patient nahm kein BP ein	25
Unauffälliger Fragebogen	165
Auffälliger Fragebogen	33
Diagnose Kiefernekrose	3
In Zahnklinik untersucht	16
Zahnarztbericht	5
Trotz auffälligem Fragebogen lagen keine Befunde vor	9

### 2.2.7 Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Version 24 (Münster, Nordrhein-Westfalen, Deutschland) und Microsoft® Excel® 2010 (Redmond, Washington, USA).

Um Fälle mit Kontrollen zu vergleichen, wurde für binäre Variablen der exakte Test nach Fischer angewandt. Normal verteilte Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test verglichen. Falls diese sich signifikant von der Normalverteilung unterschieden (Dauer der Rheumaerkrankung, Dauer der antiresorptiven Medikation), wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Bei Normalverteilung wurde der Levene-Test verwendet, um die Varianzen der Gruppen zu vergleichen. Wenn diese signifikant unterschiedlich waren (z.B. beim CRP), wurden die Gruppen mit dem Welch-Test verglichen. Weiterhin kam der Student's T-Test bei Intervall Variablen zum Einsatz. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p=0.05$  festgelegt. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit technischer Unterstützung durch Manuel Krone.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Grunddaten

##### 3.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten (n=198) waren 162 (82 %) Frauen und 36 (18 %) Männer. Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv betrug 66,5 Jahre (28-91 Jahre). Bei den Frauen lag das Durchschnittsalter bei 66,8 Jahren (28-91 Jahre), bei den Männern bei 65,1 Jahren (40-89 Jahre).

##### 3.1.2 Grunderkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis und Erkrankungsdauer

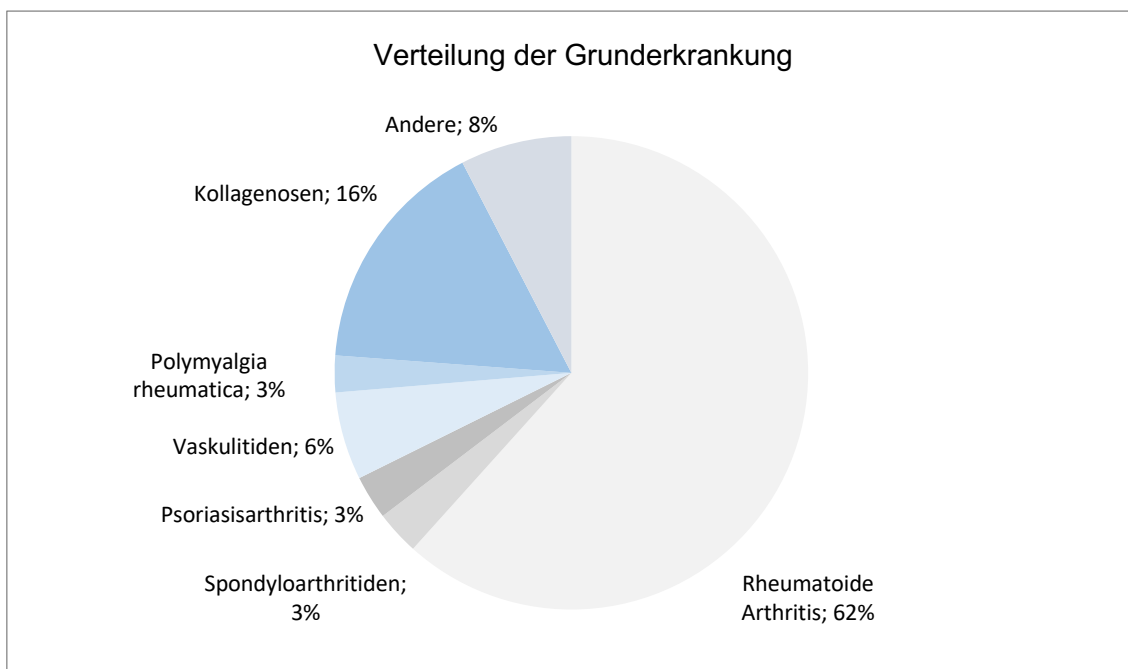
Im Folgenden soll die Verteilung der Grunderkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis näher untersucht werden. Die am häufigsten vertretene Erkrankung ist die RA mit 61,6 %. Die einzelnen Erkrankungen sowie ihre Verteilung sind nachfolgend aufgelistet. Unter die Gruppe „Andere“ fallen zwei Patienten mit Morbus Ormond, ein Patient mit Polychondritis, zwei Patienten mit Overlap-Syndrom, drei Patienten mit Anti-Jo1-Syndrom, zwei Patienten mit undifferenzierter Arthritis und ein Patient mit SAPHO-Syndrom. Eine graphische Darstellung der Verteilung der Grunderkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zeigt Tabelle 8 und Abbildung 3.

**Tabelle 8: Verteilung der Grunderkrankung**

(RA = Rheumatoide Arthritis, SpA = Spondyloarthritis, SLE = Systemischer Lupus Erythematoses)

<b>Grunderkrankung</b>	<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	<b>Prozentualer Anteil (%)</b>
RA	122	61,6 %
Axiale oder periphere SpA	6	3 %

Psoriasisarthritis	6	3 %
Großgefäßvaskulitis	4	2 %
Kleingefäßvaskulitis	8	4 %
Polymyalgia rheumatica	5	2,5 %
Systemische Sklerose	7	3,5 %
SLE	15	7,6 %
Sjögren-Syndrom	6	3 %
Undifferenzierte Kollagenose/ Mischkollagenose	4	2 %
Andere	15	7,6 %



**Abbildung 3: Verteilung der Grunderkrankung**

Die Erkrankungsdauer betrug im Durchschnitt 16,7 Jahre (1-50 Jahre).

### 3.1.3 Verteilung maligner Erkrankungen und deren Therapien

Insgesamt hatten 29 (14,6 %) Patienten eine maligne Erkrankung. Aus dieser Gruppe hatten fünf (2,5 %) Patienten ein hämatologisches Malignom. Insgesamt haben acht (4 %) Patienten eine Chemotherapie bekommen, zehn (5,1 %) Patienten eine Bestrahlung und zwei (1,0 %) Patienten haben beide Therapien bekommen. Eine Zusammenfassung über die Verteilung maligner Erkrankungen und deren Therapien bietet Tabelle 9.

**Tabelle 9: Verteilung maligner Erkrankungen und deren Therapien**

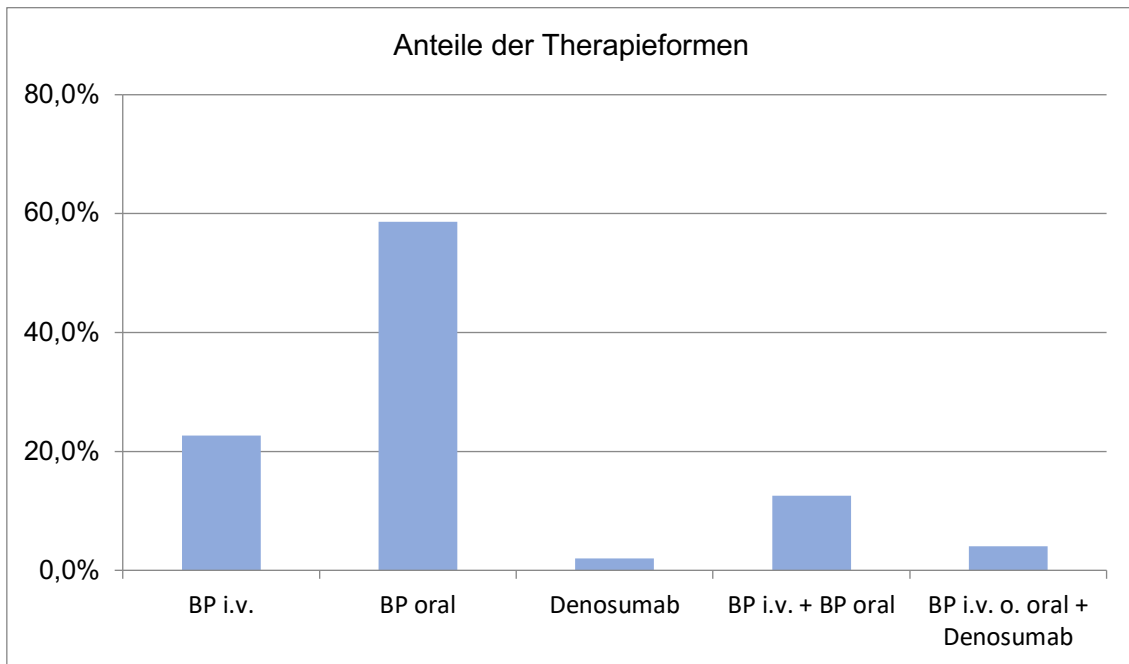
<b>Erkrankung/ Therapieform</b>	<b>Häufigkeit (n)</b>	<b>Prozentualer Anteil (%) vom Gesamtkollektiv</b>
Maligne Erkrankung	29	14,6 %
Hämatologisches Malignom	5	2,5 %
Chemotherapie	8	4,0 %
Bestrahlungstherapie	10	5,1 %
Chemo- und Bestrahlungstherapie	2	1,0 %

### 3.1.4 Medikamentöse Therapie der Osteoporose

Bei der Dokumentation der Therapien mit BP beziehungsweise anderen osteotropen Medikamenten wie Denosumab wurde zwischen einer intravenösen BP-Gabe, einer oralen BP-Gabe, einer Denosumab-Therapie sowie einer Gesamttherapie der Osteoporose unterschieden, in welcher auch Raloxifen als medikamentöse Therapie berücksichtigt wurde. Insgesamt bekamen 45 (22,7 %) Patienten eine ausschließlich intravenöse Bisphosphonattherapie. 116 (58,6 %) Patienten bekamen eine ausschließlich orale Bisphosphonattherapie und vier (2 %) Patienten wurden ausschließlich mit Denosumab therapiert. 25 (12,6 %) Patienten bekamen sowohl BP



intravenös als auch oral und acht (4 %) Patienten bekamen sowohl BP intravenös oder oral als auch Denosumab. Eine Übersicht über die BP- und Denosumabtherapie im Patientenkollektiv gibt Abbildung 4.



**Abbildung 4: Anteile der Therapieformen**

(BP i.v. = intravenöse Bisphosphonattherapie, BP oral = orale Bisphosphonattherapie, BP i.v. o. oral = Bisphosphonat intravenös oder oral)

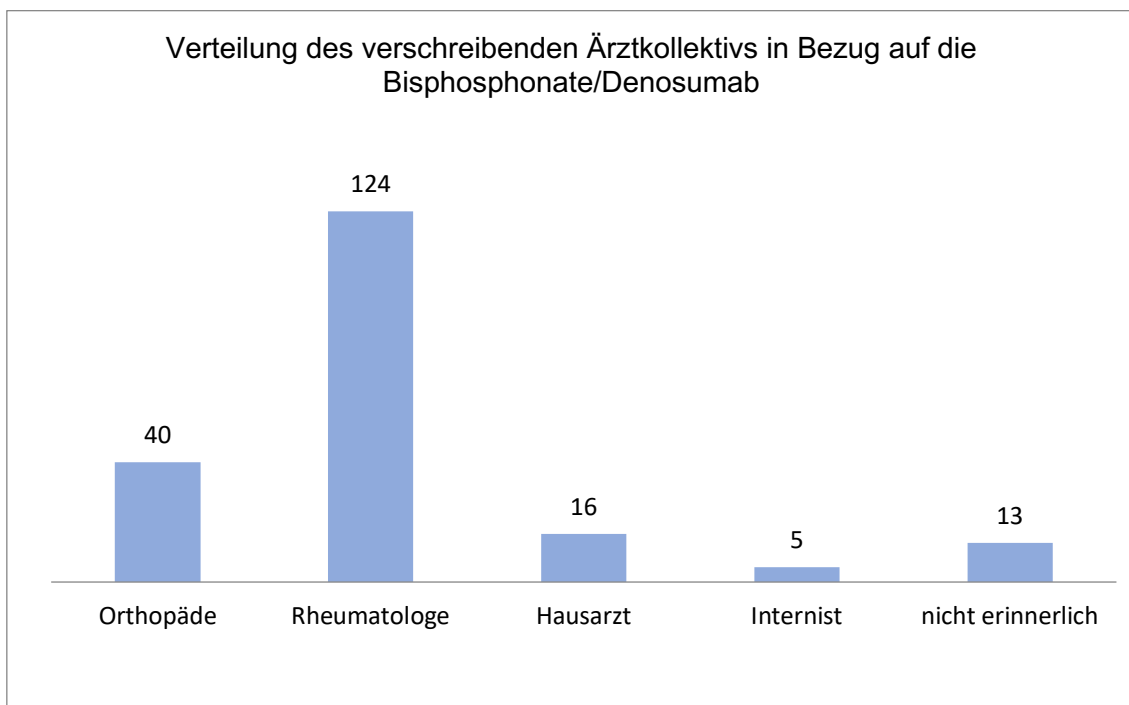
Die Gesamttherapiedauer der Osteoporose betrug insgesamt im Durchschnitt 45,2 Monate (1-192 Monate). Die BP-/Denosumabtherapiedauer betrug durchschnittlich insgesamt 44,3 Monate (1-180 Monate). Die Therapiedauer der ausschließlich intravenösen BP betrug durchschnittlich 42,6 Monate (4-144 Monate) und die der oralen BP 42,7 Monate (3-180 Monate). Bei Patienten, die sowohl intravenöse als auch orale BP bekamen, dauerte die Therapie im Mittel 58,8 Monate (1-169 Monate). Patienten die ausschließlich Denosumab erhielten, hatten eine durchschnittliche Therapiedauer von 22,8 Monaten (12-36 Monate). Patienten, die sowohl Denosumab als auch ein BP einnahmen, hatten eine durchschnittliche Therapiedauer von 43 Monaten (12-95 Monate).

### 3.1.5 Grund der Verschreibung des Bisphosphonats

Bei 100 % der Patienten war der Verschreibungsgrund für das BP beziehungsweise für Denosumab eine Osteoporose.

### 3.1.6 Verschreibender Arzt

Am häufigsten wurde BP/Denosumab mit 62,6 % (n=124) vom Rheumatologen verschrieben. Bei 20,2 % (n=40) der Patienten wurde es vom Orthopäden, bei 8,1 % (n=16) vom Hausarzt, bei 2,5 % (n=5) vom Internisten rezeptiert und bei 6,6 % (n=13) war der verschreibende Arzt nicht mehr erreichbar. Eine Übersicht über die Verteilung des verschreibenden Ärztekollektivs gibt Abbildung 5.



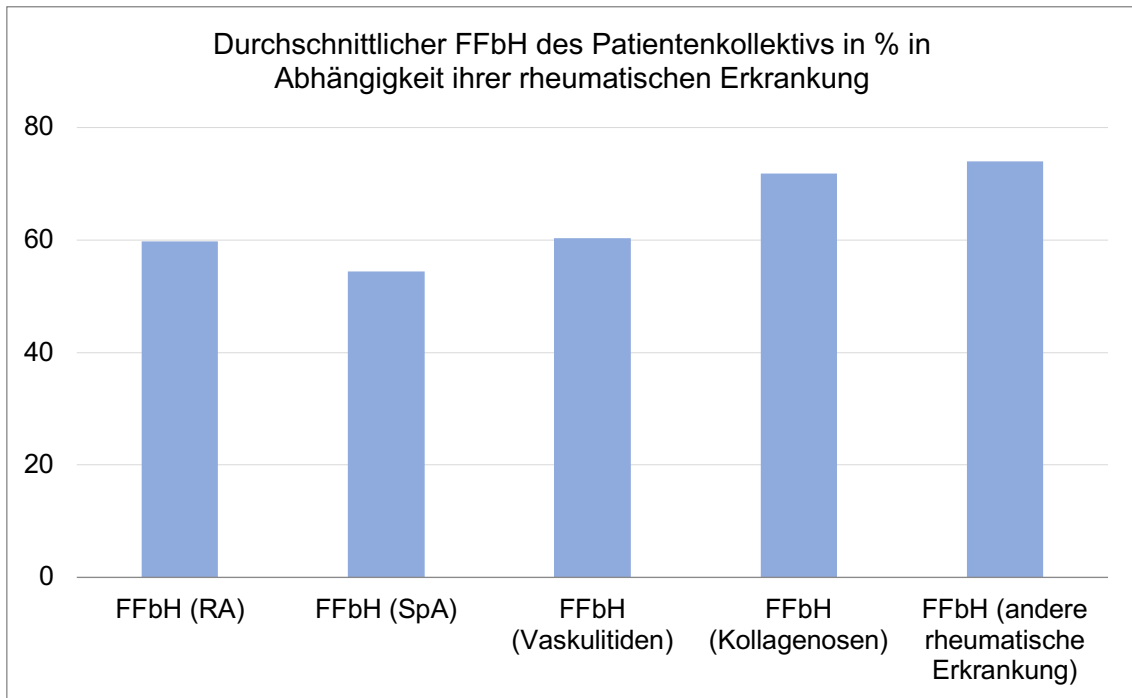
**Abbildung 5: Verteilung des verschreibenden Ärztekollektivs in Bezug auf die Bisphosphonate/Denosumab**

Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten, welchen das BP/Denosumab von dem entsprechenden Arzt verschrieben wurde.

### 3.1.7 Einschätzung des Allgemeinzustandes anhand des FFbH

Im Folgenden soll der Allgemeinzustand des Patientenkollektivs anhand des FFbH eingeschätzt werden. Der FFbH ist ein speziell für die RA entwickelter und validierter Fragebogen, der die Funktionskapazität des Patienten erfassen soll. Der FFbH besteht aus 18 Fragen zu Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Je nach Grad der Einschränkung werden für jede Frage null bis zwei Punkte vergeben. Der Grad der Funktionskapazität wird in Prozent der maximal erreichbaren Punktzahl angegeben. Ein Wert von 100 % bedeutet, die erfragten Alltagstätigkeiten ohne Probleme verrichten zu können, ein Wert von 0 % bedeutet eine maximale Einschränkung [93, 94]. Dieser Wert ist für die meisten Patienten aus diesem Kollektiv angegeben und lässt sich daher gut für die Einschätzung des Allgemeinzustandes der Patienten verwenden.

Der FFbH war in diesem Patientenkollektiv im Mittel 62,4 % (2,9-100 %). Den durchschnittlichen FFbH bezogen auf die verschiedenen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis stellt die Abbildung 6 dar. Der FFbH (RA) der Patienten mit Rheumatoider Arthritis betrug im Durchschnitt 59,7 % bei einer Anzahl (n=111) einbezogener Patienten. Der durchschnittliche FFbH der Patienten mit SpA betrug 54,4 % (n=7), der FFbH der Patienten mit Vaskulitiden 60,3 % (n=10), der FFbH der Patienten mit Kollagenose 71,8 % (n=27) und der FFbH der Patienten mit anderer rheumatischer Erkrankung 74,0 % (n=11).



**Abbildung 6: Durchschnittlicher FFbH in % des Patientenkollektivs in Abhängigkeit ihrer rheumatischen Erkrankung**

(FFbH = Funktionsfragebogen Hannover, RA = Rheumatoide Arthritis, SpA = Spondyloarthritis)

### 3.1.8 Häufigkeit der MRONJ im Gesamtkollektiv

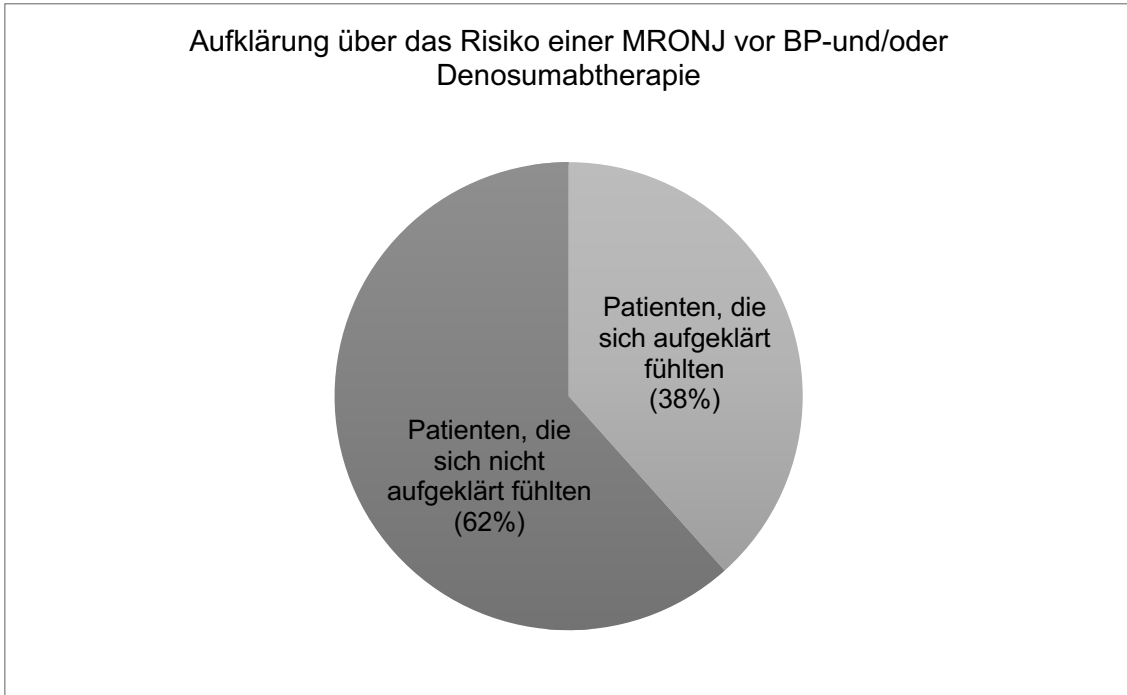
Von 198 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten drei eine klinisch manifeste Kiefernekrose (MRONJ<sup>+</sup>), was einer Prävalenz von 1,5 % entspricht. Bei 195 Patienten wurde keine Kiefernekrose diagnostiziert (MRONJ<sup>-</sup>).

## 3.2 Analyse der präventiven Maßnahmen für die medikamentenassoziierte Kiefernekrose bei Rheumapatienten

### 3.2.1 Aufklärung über das Risiko einer medikamentenassoziierten Kiefernekrose

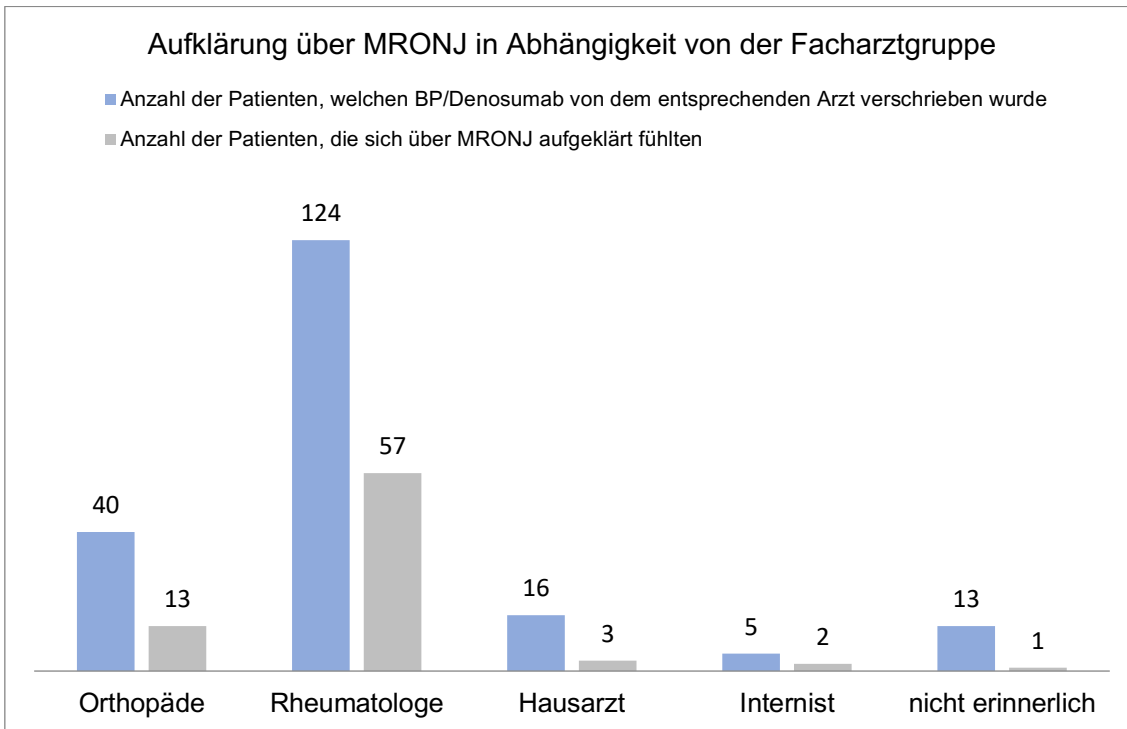
Da die MRONJ eine sehr schwere UAW der BP- und/oder Denosumabtherapie ist und die Patienten selbst das Auftreten sowie den Verlauf durch

entsprechendes Verhalten in Zahn- und Mundhygiene beeinflussen können, sollte eine entsprechende Aufklärung der Patienten vor BP- und/oder Denosumabtherapie ein fester Bestandteil sein. Daher ist es von Bedeutung, einen Überblick darüber zu bekommen, ob die Patienten in diesem Kollektiv über diese schwere UAW aufgeklärt wurden, beziehungsweise sich aufgeklärt fühlten. Insgesamt gaben 122 (61,6 %) Patienten von den eingeschlossenen 198 Befragten an, nicht aufgeklärt worden zu sein. Nur 76 (38,4 %) Patienten fühlten sich aufgeklärt und waren sich des Risikos dieser schweren UAW bewusst (Abbildung 7). Weiterhin kann man die Patientenaufklärung in Abhängigkeit vom verschreibenden Ärztekollektiv betrachten. Von den Patienten, die das BP vom Orthopäden verschrieben bekommen haben, gaben 32,5 % an, aufgeklärt worden zu sein, beim Rheumatologen waren es 46,0 %, beim Hausarzt 18,8 %, beim Internisten 40,0 %. 6,6 % Patienten der 198 Patienten konnten sich an den verschreibenden Arzt nicht erinnern, davon gab ein Patient an, aufgeklärt worden zu sein. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Aufklärungsraten der einzelnen Arztgruppen und der Gesamtaufklärungsrate 38,4 %. Einen Überblick darüber geben Abbildung 7 und Abbildung 8.



**Abbildung 7: Aufklärung über das Risiko einer MRONJ vor BP- und/oder Denosumabtherapie**

Die prozentualen Anteile beziehen sich auf alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (n=198). (MRONJ = Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers, BP = Bisphosphonat)



**Abbildung 8: Aufklärung über MRONJ in Abhängigkeit von der Facharztgruppe**

(MRONJ = Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers, BP = Bisphosphonat)

### 3.2.2 Zahnärztliche Untersuchung vor und während der BP- und/oder Denosumabtherapie

Fünzig (25,3 %) Patienten gaben an, dass vor Beginn der BP- und/oder Denosumabtherapie eine zahnärztliche Kontrolluntersuchung stattgefunden hat. 146 (73,7 %) Patienten verneinten eine Zahnarztkontrolle vor der BP- und/oder Denosumabtherapie, zwei (1,0 %) Patienten konnten sich nicht erinnern (Abbildung 9). Weiterhin wurden die Patienten gefragt, ob sie während der Therapie regelmäßig einmal pro Jahr zum Zahnarzt gehen. 179 (90,4 %) Patienten gaben an, regelmäßig (einmal pro Jahr) zum Zahnarzt zu gehen und bei 139 (70,2 %) Patienten sei in den vergangenen drei Jahren sogar ein Röntgenbild gemacht worden.

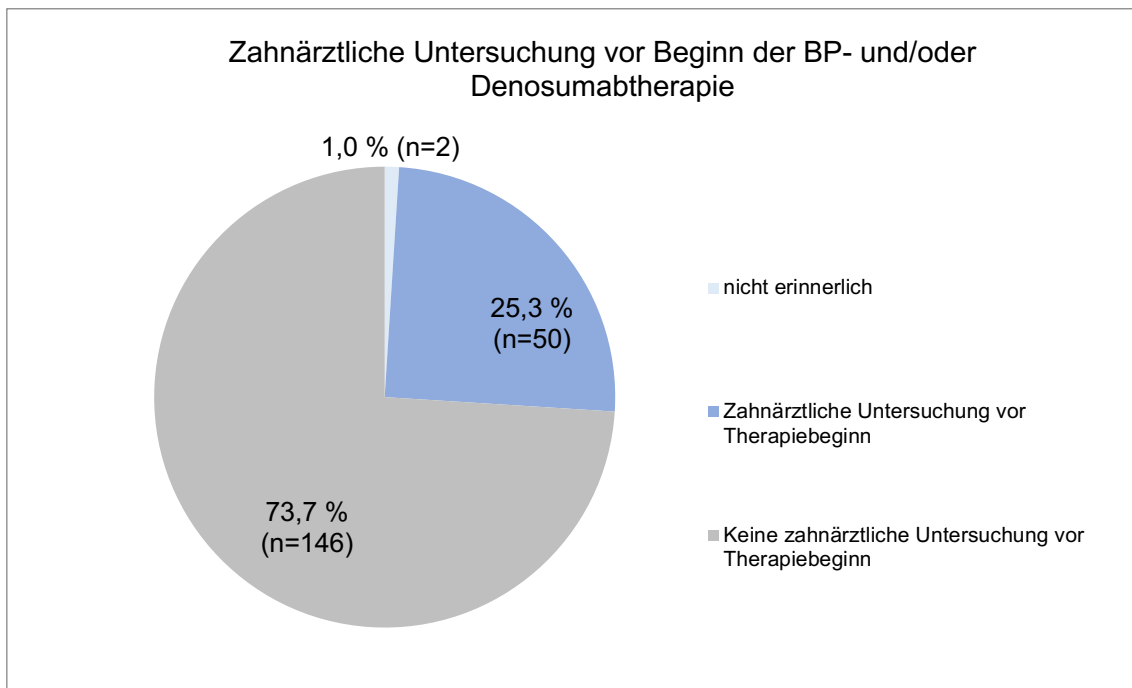
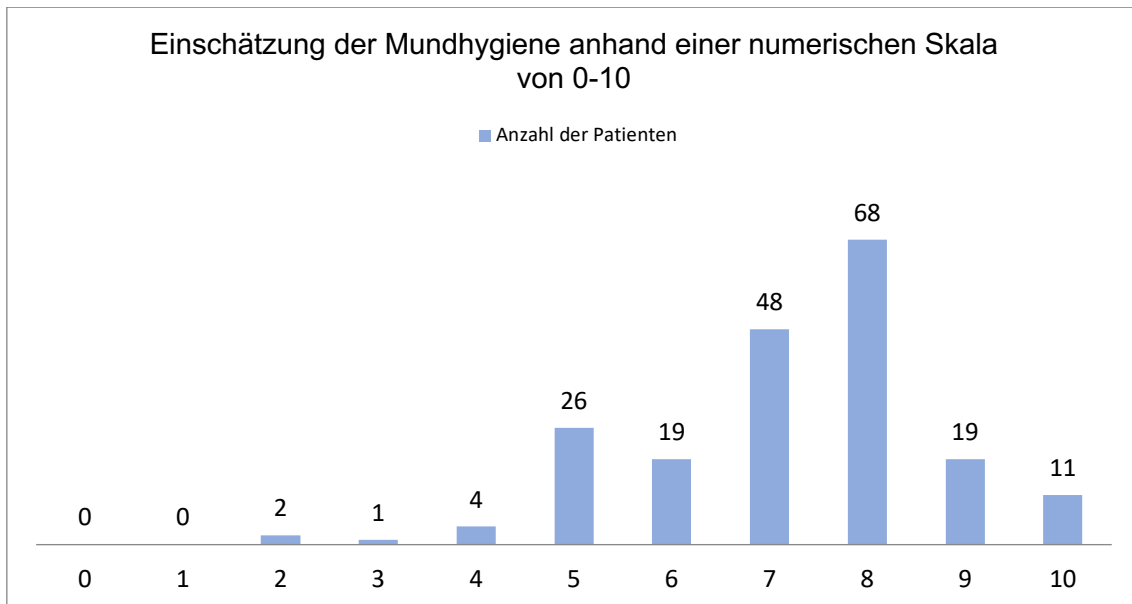


Abbildung 9: Zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der BP- und Denosumabtherapie

(BP = Bisphosphonat)

### 3.2.3 Intensivierung und allgemeine Einschätzung der Mundhygiene

Zur Analyse präventiver Maßnahmen für eine MRONJ beziehungsweise zur genaueren Einschätzung dieses Patientenkollektivs als Risikogruppe wurden die Patienten nach ihrer eigenen Einschätzung ihrer Mundhygiene anhand einer numerischen Skala von null bis zehn befragt, wobei null eine sehr schlechte und zehn eine sehr gute Mundhygiene bedeutet. Im Mittel schätzten die Patienten ihre Mundhygiene mit 7,2 (2-10) ein. Einen genaueren Überblick über die Einschätzung der Mundhygiene der Rheumapatienten gibt Abbildung 10. Neunundsiebzig (39,9 %) Patienten gaben an, dass ihnen seit Beginn der BP- und/oder Denosumabtherapie mindestens ein Zahn gezogen worden sei. Nur 6,1 % (n=12) Patienten haben ihr Verhalten bezogen auf die Mundhygiene seit beziehungsweise während der BP- und/oder Denosumabtherapie geändert.



**Abbildung 10: Selbsteinschätzung der Mundhygiene anhand einer numerischen Skala von 0-10**

Angegeben ist die Anzahl der Patienten, die ihre Mundhygiene auf den jeweiligen Zahlenwert geschätzt haben (0=sehr schlechte Mundhygiene; 10=sehr gute Mundhygiene)



### 3.3 Vergleich verschiedener Parameter des MRONJ<sup>+</sup> und des MRONJ<sup>-</sup> - Patientenkollektivs

#### 3.3.1 Allgemeinparameter

##### Alter und Geschlecht

In Tabelle 10 ist die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppe der Patienten mit und ohne MRONJ dargestellt. Alle Patienten aus der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe waren weiblich. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung der zwei Gruppen ( $p=.546$ ).

#### **Tabelle 10: Geschlechterverteilung in der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup> -Gruppe**

(MRONJ<sup>+</sup> = Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, MRONJ<sup>-</sup> = Kein Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers)

	<b>MRONJ<sup>+</sup> (n=3)</b>		<b>MRONJ<sup>-</sup> (n=195)</b>		<b>Gesamtkollektiv</b>	
Geschlecht	n	%	n	%	n	%
weiblich	3	100	159	81,5	162	81,8
männlich	0	0	36	18,5	36	31,8

Die MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen waren insgesamt älter (im Mittel 73,7 Jahre versus 66,4 Jahre) als die MRONJ<sup>-</sup>-Patienten. Der T-Test ergab jedoch bezüglich des Alters keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=.129$ ).

##### Dauer der rheumatisch-immunologischen Grunderkrankung

Die Erkrankungsdauer bei den MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen lag im Mittel bei 30,7 Jahren (12-46 Jahre), die der MRONJ<sup>-</sup>-Patienten bei 16,4 Jahren (1-50 Jahre).

Insgesamt waren die MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen bereits länger erkrankt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=.118).

### 3.3.2 Medikamentöse Behandlung

#### Gesamttherapiedauer der Osteoporose

Die Gesamttherapiedauer der Osteoporose bei den MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen war im Durchschnitt mit 127,7 Monaten deutlich länger als bei den MRONJ<sup>-</sup>-Patienten mit 43,9 Monaten. Im T-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen (p<0,0001). Einen Überblick über die Gesamttherapiedauer der Osteoporose in der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup> Gruppe zeigt Tabelle 11.

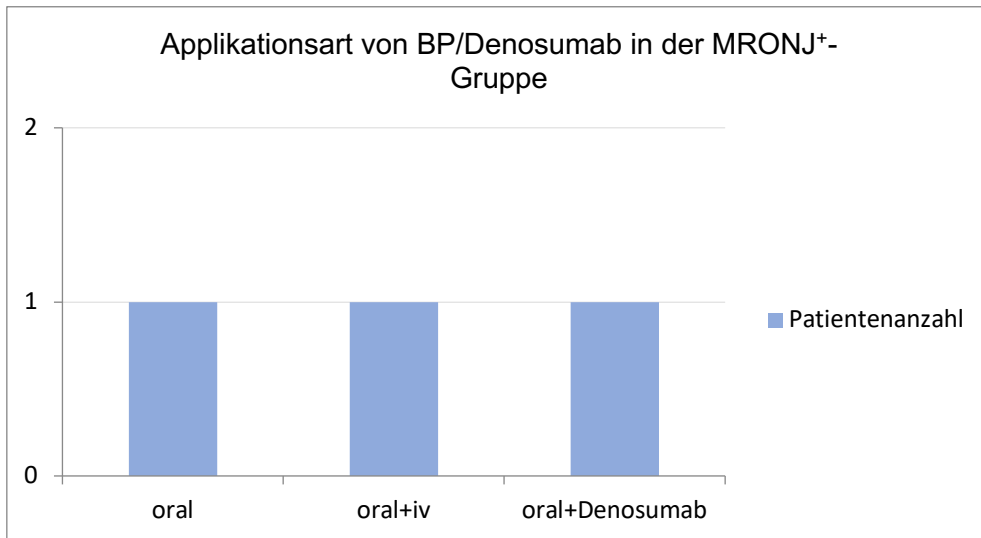
**Tabelle 11: Gesamttherapiedauer der Osteoporose in der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup> -Gruppe**

(MRONJ<sup>+</sup> = Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, MRONJ<sup>-</sup> = kein Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers)

	<b>MRONJ<sup>+</sup></b>	<b>MRONJ<sup>-</sup></b>	<b>Gesamtkollektiv</b>
Monate	127,7	43,9	45,2
Min/Max	95-192	1-180	1-192
Standardabweichung	39,0	33,3	33,3

#### Applikationsart

Unter den Patientinnen mit MRONJ erhielt die erste Patientin BP oral und i.v., die zweite Patientin bekam BP ausschließlich oral und zusätzlich Raloxifen als einzige Patientin im Studienkollektiv und die dritte Patientin wurde mit BP oral und Denosumab therapiert. Die Verteilung der Applikationsart ist in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11: Applikationsart der BP in der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe**

Gesamtanzahl der Patientinnen mit Kieferosteonekrose: n=3. (BP= Bisphosphonat, MRONJ<sup>+</sup> = Vorhandensein einer Medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, i.v. = intravenös)

### 3.3.3 Patientenmanagement

#### Aufklärung

Von den insgesamt drei MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen hat sich keine Patientin über das Risiko einer MRONJ vor BP- und/oder Denosumabtherapie aufgeklärt gefühlt. In der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe gaben 76 (39,0 %) von den insgesamt 195 Patienten an, über das Risiko einer MRONJ aufgeklärt worden zu sein. Es ergab sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen der Aufklärungsrate der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe (p=.232).

#### Zahnärztliche Kontrolluntersuchung

Keine Patientin in der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe (n=3) konnte sich an eine zahnärztliche Kontrolluntersuchung vor BP- und/oder Denosumabtherapie erinnern. In der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe (n=195) gaben fünfzig Patienten (25,6 %) an, vor

Therapiebeginn bei einer zahnärztlichen Untersuchung gewesen zu sein. Insgesamt ergaben sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe (p=.411). Eine Übersicht über das Patientenmanagement in den zwei verschiedenen Gruppen gibt Tabelle 12.

**Tabelle 12: Aufklärung über MRONJ/ Zahnärztliche Untersuchung vor BP- und/oder Denosumabtherapie**

(MRONJ = Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers, MRONJ<sup>+</sup> = Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, MRONJ<sup>-</sup> = Kein Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, BP = Bisphosphonat)

	MRONJ <sup>+</sup>		MRONJ <sup>-</sup>		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Patient fühlt sich aufgeklärt	0	0,0	76	39,0	76	38,4
Patient fühlt sich nicht aufgeklärt	3	100,0	119	61,0	122	61,6
Zahnarztkontrolle vor BP- und/oder Denosumabtherapie	0	0,0	50	25,6	50	25,3
Keine Zahnarztkontrolle vor BP- und/oder Denosumabtherapie	3	100,0	143	73,3	146	73,7
Zahnarztkontrolle nicht erinnerlich	0	0,0	2	1,0	2	1,0

### 3.3.4 Zahnärztliche Parameter

#### Kieferknochenveränderungen

Von der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe gaben zwei Patientinnen an, dass Kieferknochenveränderungen aufgefallen seien. In der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe waren es 14 Patienten. Dies entspricht bei der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe einer Rate von 66,7

% im Vergleich zu 7,2 % in der MRONJ-Gruppe. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0.018$ ).

### Extrahierte Zähne

Während oder seit Beginn der BP- und/oder Denosumabtherapie extrahierte/osteotomierte Zähne wurden mit 33,3 % ( $n=1$ ) seltener von den MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen angegeben im Vergleich zu den MRONJ-Patienten (40,0 %,  $n=78$ ), jedoch ohne signifikanten Unterschied ( $p=0.641$ ).

### 3.3.5 Vorangegangene Bestrahlung und/oder Chemotherapie

In der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe war keine Patientin, die zuvor eine Bestrahlung oder Chemotherapie erhalten hatte. In der MRONJ-Gruppe erhielten acht Patienten eine Chemotherapie, zehn Patienten eine Bestrahlung und zwei Patienten beides.

### 3.3.6 Vorangegangene Einnahme von Medikamenten

Verglichen wurde in den zwei Gruppen und im Gesamtkollektiv die vorangegangene oder aktuelle Einnahme folgender Medikamente: BDMARDs, csDMARDs und Corticosteroide sowie die Dauer der Corticosteroidtherapie und das Vorliegen einer Corticosteroidhochdosistherapie ( $\geq 100$  mg). Im Gesamtkollektiv wurden bDMARDs von 62,6 % der Patienten, csDMARDs von 94,4 % der Patienten und Corticosteroide von 86,9 % der Patienten eingenommen. Insgesamt 52,5 % der Patienten nahmen Corticosteroide mindestens zehn Jahre oder länger ein. 2,5 % der Patienten erhielten eine Corticosteroidhochdosistherapie ( $\geq 100$  mg/Tag). BDMARDs wurden im Durchschnitt häufiger in der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe (66,7 %) als in der MRONJ-Gruppe (62,1 %) eingenommen, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p=0.686$ ). CsDMARDs wurden geringfügig häufiger in der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe eingenommen (100 %) im Vergleich zur MRONJ-Gruppe (94,4 %), ohne statistische Signifikanz ( $p=0.842$ ). Corticosteroide wurde ebenfalls in der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe

mit 100 % häufiger im Vergleich zur MRONJ-Gruppe (86,7 %) eingenommen. Auch bei der Corticosteroid-Einnahme ergab sich für die beiden Gruppen (MRONJ<sup>+</sup>/MRONJ<sup>-</sup>) kein signifikanter Unterschied (p=.654). Für die Einnahmedauer der Corticosteroide gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der MRONJ<sup>+</sup> und der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe (p=.060). In der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe haben alle Patienten Corticosteroide mehr als zehn Jahre eingenommen, in der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe dagegen nur 51,8 %. Keine der Patientinnen mit MRONJ hat eine Corticosteroidhochdosistherapie bekommen. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Einnahme von Medikamenten in der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe sowie im Gesamtkollektiv.

**Tabelle 13: Einnahme von Medikamenten in der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup> - Gruppe sowie im Gesamtkollektiv**

(MRONJ<sup>+</sup> = Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, MRONJ<sup>-</sup> = kein Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, bDMARDs = Biologische Disease Modifying Antirheumatic Drugs, csDMARDs = Konventionelle synthetische Disease Modifying Antirheumatic Drugs)

	MRONJ <sup>+</sup>		MRONJ <sup>-</sup>		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
BDMARDs	2	66,7	122	62,6	124	62,6
CsDMARDs	3	100	184	94,4	187	94,4
Corticosteroide	3	100	169	86,7	172	86,9
Dauer der Corticosteroidtherapie ≥10 Jahre	3	100	101	51,8	104	52,5
Corticosteroidhochdosistherapie	0	0	5	2,6	5	2,5

### 3.3.7 Krankheitsparameter

Verglichen wurde die mittlere Knochendichte von Femur sowie der LWS, welche mittels der Dual Energy X-Ray Absorptiometry-Methode (DXA) gemessen wurden. Erhoben wurden die T-Werte der Patienten. Die MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe hatte im Durchschnitt eine geringere Femurknochendichte (MW -3,5) im Vergleich zur MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe (MW -2,0). Im T-Test ergab sich eine statistische Signifikanz (p=.009). Bei der Knochendichte der LWS ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=.215). Die Patientinnen aus der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe hatten durchschnittlich einen FFbH von 32,0 %, der FFbH der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe war im Mittel 63,0 %. Im T-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied (p=.031). Die MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen hatten im Durchschnitt eine etwas niedrigere GFR mit 63,5 ml/min im Vergleich zu den MRONJ<sup>-</sup>-Patienten mit einer durchschnittlichen GFR von 77,7 ml/min, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied (p=.210). Die MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe hatte im Durchschnitt eine höhere BSG (1h) (MRONJ<sup>+</sup> versus MRONJ<sup>-</sup>: 34,0mm versus 22,6mm), jedoch ohne statistische Signifikanz (p=.303). Ebenso hatte die MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe im Durchschnitt einen höheren CRP-Wert (MRONJ<sup>+</sup> versus MRONJ<sup>-</sup>: 2,29mg/dl versus 0,48mg/dl). Auch beim CRP ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=.262). Einen Überblick über die quantifizierbaren Krankheitsparameter in beiden Gruppen sowie im Gesamtkollektiv gibt Tabelle 14.

**Tabelle 14: Quantifizierbare Krankheitsparameter**

(MRONJ<sup>+</sup> = Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, MRONJ<sup>-</sup> = kein Vorhandensein einer medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers, LWS = Lendenwirbelsäule, FFbH = Funktionsfragebogen Hannover, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-Reaktives Protein)

	MRONJ <sup>+</sup>		MRONJ <sup>-</sup>		Gesamtkollektiv	
	Mittelwert	Min/Max	Mittelwert	Min/Max	Mittelwert	Min/Max

Knochendichte Femur (T-Wert)	-3,5	-4,0/-3,1	-2,00	-4,0/0,4	-2,1	-4/0,4
Knochendichte LWS (T-Wert)	-1,0	-3,5/1,9	-2,1	-5,6/2,6	-2,1	-5,6/2,6
FFbH (%)	32,0	16,7/52,8	63,0	2,9/100,0	62,4	2,9/100,0
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	63,5	38,3/88,4	77,7	20,6/124,1	77,5	20,6/124,1
BSG (mm)	34,0	11/49	22,6	1/120	22,7	1/120
CRP (mg/dl)	2,29	0,01/3,88	0,48	0,01/7,38	0,51	0,01/7,38

### 3.4 Darstellung der MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen

Die erste Patientin hat als rheumatische Grunderkrankung eine erosive seropositive RA mit Beteiligung des cranio-cervicalen Übergangs und basilärer Impression. Als weitere Diagnosen hat die Patientin eine Osteoporose, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), eine chronisch venöse Insuffizienz und eine corpusbetonte Gastritis. Therapiert wurde ihre rheumatische Grunderkrankung im Laufe der Jahre mit MTX, Sulfasalazin, Corticosteroiden, Ciclosporin, Infliximab, Rituximab und Leflunomid. Die BP bekam die Patientin allein aufgrund ihrer Osteoporose angeordnet. Die Knochendichte (niedrigster gemessener Wert) der Lendenwirbelsäule (LWS) lag bei der Patientin bei -1,5, die des Femurs bei -3,1. Der FFbH dieser Patientin lag bei 16,7 %. Als Osteoporosetherapie bekam die Patientin von 2004-2009 Risedronsäure, von 2009-2012 Zoledronsäure und ab 2016 Teriparatid subkutan. Im Dezember 2011 entwickelte die Patientin eine Kieferosteonekrose im Unterkiefer (Region 46-47), Die Osteonekrose wurde mit einer Kieferoperation therapiert. Das BP wurde nach Auftreten der Kieferosteonekrose abgesetzt. Im Telefoninterview gab die Patientin an, außer Kieferknochenveränderungen und Zahnstein keine weitere Symptomatik im Mund-Kiefer-Bereich festgestellt zu haben. In dem Zeitraum, in dem sie das BP eingenommen habe, sei ihr auch ein Zahn gezogen worden. Einen zeitlichen



Zusammenhang zwischen dem Auftreten der MRONJ und einer stattgehabten zahnärztlichen/kieferchirurgischen Behandlung verneinte die Patientin. Eine Medikamentenanamnese habe beim Zahnarzt nicht stattgefunden, sie selbst habe das BP jedoch beim Zahnarzt angegeben.

Die zweite Patientin hat als rheumatische Grunderkrankung eine Großgefäßvaskulitis mit Beteiligung der A. vertebralis, der Aorta thoracalis und der supraaortalen Arterien. Nebenerkrankungen sind eine paroxysmale AV-Knotentachykardie, eine arterielle Hypertonie, eine schwere Depression mit Essstörung, Tinnitus, Herpes Zoster, Katarakt, eine Protrusio an Lendenwirbelkörper 4/5 und Lendenwirbelkörper 5/Sakralwirbelkörper 1, Osteoporose sowie eine Rhizarthrose. Ihre rheumatische Grunderkrankung wurde mit Azathioprin und einer Corticosteroiddauertherapie behandelt. Auch diese Patientin wurde allein aufgrund der Osteoporose mit BP behandelt. Der niedrigste gemessene Wert der Knochendichte lag bei der Patientin im LWS-Bereich bei -3,5 und im Bereich des Femurs bei -4,0. Der FFbH dieser Patientin lag bei 52,8 %. Therapiert wurde die Osteoporose von 1996-2011 mit Raloxifen p.o., ab 2008 mit Risedronsäure p.o. und ab 2012 mit Ibandronsäure p.o.. Im Dezember 2012 wurde bei der Patientin eine Kiefernekrose im Oberkiefer (Region 25) diagnostiziert, die durch eine ambulante Operation therapiert wurde. Auch hier wurde das BP nach Auftreten der Kiefernekrose abgesetzt. Im Telefoninterview gab die Patientin an, neben der Kieferknochenveränderung Druckstellen im Prothesenbereich bemerkt zu haben. Während der Therapie mit dem BP sei der Patientin kein Zahn gezogen worden. Weiterhin verneinte die Patientin einen zeitlichen Zusammenhang zwischen einer zahnärztlichen/kieferchirurgischen Behandlung und dem Auftreten der Kiefernekrose. Eine Medikamentenanamnese beim Zahnarzt habe stattgefunden, bei der die Patientin das BP angegeben habe.

Die dritte Patientin hat als rheumatische Grunderkrankung eine erosive, Rheumafaktor negative RA. Nebendiagnosen der Patientin sind eine Coxarthrose, Osteoporose, Tibiafraktur mit verzögertem Heilungsprozess, eine arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Panzytopenie mit

transfusionsbedürftiger Anämie, Hiatushernie, Aortenstenose und Vorhofflimmern. Therapiert wurde die RA bisher mit MTX, Leflunomid, Abatacept und Corticosteroiden. Das BP erhielt auch diese Patientin aufgrund ihrer Osteoporose. Die niedrigste gemessene Knochendichte der LWS war 1,9, die des Femurs -3,3. Der FFbH dieser Patientin lag bei 26,5 %. 2008-2013 erhielt die Patientin Alendronsäure. 2013-2015 bekam die Patientin Denosumab subkutan. Im April 2015 entwickelte sie eine Osteonekrose des Oberkiefers (Region 23-24 und 26-28), worauf das BP abgesetzt wurde. Im Telefoninterview gab die Patientin an, dass außer Kieferknochenveränderungen in letzter Zeit keine weiteren Beschwerden im Mund-Kieferbereich aufgetreten seien. Es sei während der BP-Therapie kein Zahn gezogen worden. Die Patientin verneinte einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Kiefernekrose und einem zahnärztlichen/kieferchirurgischen Eingriff. Eine Medikamentenanamnese beim Zahnarzt habe stattgefunden, das BP habe die Patientin jedoch nicht angegeben.

Einen Überblick über die Patientinnen mit MRONJ gibt Tabelle 15.

## Tabelle 15: Patientinnen mit MRONJ

(RA = Rheumatoide Arthritis, COPD = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, MTX = Methotrexat)

Rheumatologische Diagnose	Nebenerkrankungen	Immun-suppressive Therapien	Antiesteoporotische Therapie	Datum der MRONJ-Diagnose	MRONJ Lokalisation und Therapie
RA (Rheumafaktor positiv)	Osteoporose, COPD, Chronisch venöse Insuffizienz, Gastritis	MTX, Sulfasalazin, Corticosteroide, Ciclosporin, Infliximab, Rituximab, Leflunomid	Risedronsäure p.o. (2004-2009)  Zoledronsäure i.v. (2009-2012)  Teriparatid s.c. (2016)	Dezember 2011	Unterkiefer, 46-47 <sup>1</sup>  Dekortikation und plastische Deckung
Großgefäßvaskulitis	Osteoporose, Av-Knotenreentrytachykardie, Hypertension, Depression, Katarakt	Corticosteroide, Azathioprin	Raloxifen p.o. (1996-2011)  Risedronsäure p.o. (2008)  Ibandronsäure p.o. (2012)	Dezember 2012	Oberkiefer, 25 <sup>1</sup>  Dekortikation und plastische Deckung
RA (Rheumafaktor negativ)	Osteoporose, Hypertension, Niereninsuffizienz Grad II, Aortenstenose, Vorhofflimmern, Clostridium difficile assoziierte Kolitis, Hiatushernie, Panzytopenie	MTX, Corticosteroide, Leflunomid, Abatacept	Alendronsäure p.o. (2008-2013)  Denosumab s.c. (2013-2015)	April 2015	Oberkiefer, 23-24 und 26-28 <sup>1</sup>  Dekortikation und plastische Deckung

<sup>1</sup>Fédération Dentaire Internationale (FDI) Zahnschema

## 4 Diskussion

Dies ist, soweit uns bekannt, die erste umfassende Studie zur Untersuchung der Prävalenz von MRONJ in einer Kohorte von Rheumapatienten, die aufgrund einer Osteoporose mit BP und/oder Denosumab behandelt wurden. Ziel dieser Arbeit war neben der Untersuchung der Prävalenz, mögliche Risikofaktoren für das Zustandekommen dieser schweren UAW im Hinblick auf immunsuppressive Therapien, sowie die Grunderkrankung der Patienten aufzuzeigen. Ebenso sollte das Spektrum präventiver Maßnahmen zur Vermeidung einer MRONJ eruiert werden. Insgesamt wurden 198 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten BP und/oder Denosumab aufgrund ihrer Osteoporose. Insgesamt können wir die Daten von insgesamt 751 Patientenjahren von Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung und immunsuppressiver Therapie unter einer antiosteoporotischen Behandlung vorweisen.

### 4.1 Prävalenz der MRONJ bei Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung

Die Prävalenz der MRONJ in diesem Kollektiv beträgt 1,5 % (n=3). Von den drei Patientinnen mit MRONJ bekamen zwei Patientinnen das BP oral, weshalb auch diese Applikationsart bei Rheumapatienten, sowie auch die rheumatologische Grunderkrankung selbst als Risikofaktor anzunehmen sind. In anderen Studien [40, 41] wird das Risiko einer MRONJ bei oraler Einnahme als sehr niedrig eingeschätzt. Bislang wurde die Inzidenz von MRONJ für die Osteoporosetherapie bei oraler Einnahme überwiegend mit  $\leq 0,1$  % angegeben [40, 43, 95]. Die Leitlinie [96] unterscheidet drei Risikoprofile, wobei als niedriges Risikoprofil die primäre Osteoporose mit einer Prävalenz von 0,1 %, als mittleres Risikoprofil die Therapie-induzierte Osteoporose mit einer Prävalenz von 1 % und als hohes Risikoprofil Malignompatienten mit einer Prävalenz von 1-19 % angegeben wird. Die Prävalenz von 1,5 % unter oraler Therapie für diese schwere UAW unterstreicht das hohe Risiko für Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung. Mögliche Zusammenhänge könnten darin

liegen, dass diese Patienten insgesamt ein höheres Risiko für infektiöse Komplikationen haben und teilweise mit Lymphomen, kardiovaskulären Erkrankungen sowie Parodontitis assoziiert sind [63, 73, 97, 98]. Als weitere relevante Faktoren, die für ein erhöhtes Risiko einer MRONJ bei Rheumapatienten verantwortlich sein könnten, werden immunsuppressive Medikamente wie Corticosteroide oder MTX diskutiert [99]. In diesem Patientenkollektiv haben 62,6 % bDMARDs, 94,4 % csDMARDs und 86,9 % Corticosteroide eingenommen. Im Abschnitt 4.3 Risikofaktoren für eine MRONJ sollen diese genauer diskutiert werden. Zudem kann bei einer Rheumatoiden Arthritis die Entzündung selbst direkt und indirekt durch Mediatoren schädigende Effekte auf den Knochen haben [90]. Auch weitere Studien, wie die britische Studie von S.N. Rogers „United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis“ betonen Rheumapatienten als Risikokollektiv. Einundvierzig der insgesamt 369 MRONJ-Patienten wiesen eine rheumatische Grunderkrankung auf. Eine 2010 publizierte Untersuchung von O. Filleul über 2400 MRONJ-Fälle gibt einen Anteil von 11 % an Rheumapatienten an [100]. In einer kürzlich von Di Fede et al. veröffentlichte retrospektive Fallstudie wurden demografische, medikamentenbezogene sowie klinische Daten von 18 Patienten mit RA, die eine Kieferosteonekrose entwickelten, gesammelt. Alle Patienten bekamen die BP aufgrund einer sekundären Osteoporose und 16 der 18 Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie. Eine Zahnextraktion konnte bei 50 % der Patienten als Trigger für die MRONJ gefunden werden. Bei den restlichen 50 % konnten chronische Parodontitiden, prothetische Traumata sowie Infektionen von Zahnimplantaten als Trigger identifiziert werden [90]. In Übereinstimmung mit unseren Daten unterstreicht auch hier das Fehlen von Risikofaktoren wie Malignome oder intravenöse BP-Therapie die RA als wichtigen und ernstzunehmenden Risikofaktor bei der Entstehung einer MRONJ. Zudem wird in einer Studie von O’Ryan und Lo (2012) darauf hingewiesen, dass Patienten mit einer Kiefernekrose durch orale BP mit relevanten Begleiterkrankungen wie RA oder mit einer Corticosteroid- bzw. DMARD-Therapie eine geringere Heilungswahrscheinlichkeit und im Median auch eine längere Heilungsdauer

haben [101]. Auch hier zeigt sich, dass eine rheumatische Grunderkrankung als möglicher Risikofaktor für eine MRONJ beachtet und ernst genommen werden sollte.

#### 4.2 Unzureichende Aufklärungsraten und Mangel präventiver Maßnahmen

In zahlreichen Studien wird immer wieder darauf hingewiesen, dass dentale Komorbiditäten eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der MRONJ spielen. In vielen Fällen steht eine MRONJ mit dental- oder kieferchirurgischen Eingriffen in Verbindung, weshalb in den vergangenen Jahren verschiedene Empfehlungen bezüglich des prä- und perioperativen Managements herausgegeben wurden. Die kürzlich im Deutschen Ärzteblatt publizierte Studie „Prävention medikamentenassoziiertes Kiefernekrosen“ weist darauf hin, dass in einer Fallserie mit über 1200 Patienten durch regelmäßige zahnärztliche Kontrollen und eine verbesserte Mundhygiene die Inzidenz von MRONJ von 4,6 % auf 0,8 % reduziert werden konnte [102]. Die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt in diesem Kontext eine umfassende Aufklärung des Patienten über diese Nebenwirkungen, eine zahnärztliche Kontrolle vor Beginn der Therapie und regelmäßige zahnärztliche Kontrollen während der Therapie sowie die Einhaltung einer sehr guten Mundhygiene [91]. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, die tatsächliche Umsetzung dieser Ziele zu eruieren. In dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Kollektiv fühlten sich nur 38,4 % der Patienten über das Risiko einer MRONJ aufgeklärt (n=76) und lediglich 25,3 % der Patienten (n=50) gaben an, vor Beginn der BP-Therapie bei einer zahnärztlichen Kontrolle gewesen zu sein. Dies zeigt, dass die Patientenaufklärung bisher nur unzureichend durchgeführt, beziehungsweise die Informationen und Empfehlungen zu dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung von den Patienten noch nicht im erwünschten Umfang aufgenommen und umgesetzt werden. Von den Patientinnen mit MRONJ fühlte sich keine über das Risiko einer MRONJ aufgeklärt. Hier ist allerdings zu beachten, dass die Patientinnen dies auch zu ihrem eigenen Schutz so angeben könnten. Die beste Aufklärungsrate hatten die Rheumatologen mit

46,0 % und Internisten mit 40,0 %. Anschließend kamen die Orthopäden mit 32,5 % und Hausärzte mit 18,8 %. Da die Auswirkungen der Prävention einer MRONJ, wie oben beschrieben, so ausschlaggebend, die Umsetzung jedoch noch sehr mangelhaft ist, was unter Umständen auch aus den Schwierigkeiten einer interdisziplinären Betreuung dieser Patienten resultieren könnte, muss an einer besseren Patientenaufklärung und Edukation in Zukunft intensiv gearbeitet werden. Insbesondere weil dieses Patientenkollektiv häufig an Beschwerden im Mundraum leidet, was auch dadurch betont wird, dass 39,9 % (n=79) der Patienten in dem Zeitraum der BP-Therapie eine Zahnextraktion angaben, wäre eine regelmäßige und intensive Betreuung durch den Zahnarzt sowie eine regelmäßige Kommunikation zwischen Zahnarzt und behandelndem Arzt sinnvoll. In dieser Hinsicht wäre es weiterhin interessant zu eruieren, inwieweit die BP tatsächlich von den Patienten beim Zahnarzt angegeben werden und wie zuverlässig derzeit eine perioperative Prophylaxe mit Antibiotika bei Zahnextraktion oder anderen operativen Eingriffen im Mundraum bei Patienten mit BP- und/oder Denosumabeinnahme durchgeführt wird.

#### 4.3 Risikofaktoren für eine MRONJ: Vergleich verschiedener Parameter der MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe

Als wichtigster Risikofaktor zeigte sich in unserer Studie die Gesamttherapiedauer der Osteoporose, die im Gesamtkollektiv im Durchschnitt bei 45,2 Monaten (1-192 Monate) lag. Die Einnahmedauer von BP sowie Denosumab lag bei durchschnittlich 44,3 Monaten (1-180 Monate). Diese hohe Expositionsdauer könnte einerseits aufgrund des höheren Frakturrisikos durch Corticosteroideinnahme in diesem Patientenkollektiv gerechtfertigt werden, muss andererseits jedoch aufgrund zunehmender Kritik an langfristiger BP- und/oder Denosumabtherapie kritisch hinterfragt werden. Nach der DVO Leitlinie für Osteoporose [25] wird die Indikation für Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung und Corticosteroideinnahme aufgrund ihres höheren Risikoprofils für Frakturen bereits bei höheren Knochendichtewerten gestellt als bei anderen Patientengruppen. Mehrere Studien sowie ein 2012 erschienener Artikel im Deutschen Ärzteblatt „Bisphosphonate: Argumente für eine Begrenzung der Therapiedauer“ geben jedoch zu bedenken, dass eine Therapiedauer länger als fünf Jahre möglicherweise keinen weiteren Nutzen einbringt und nur das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen der BP verstärkt [26, 27, 103]. Dieser Artikel benennt allerdings auch eine Studie, die zu dem Ergebnis kam, dass eine langfristige Therapie vor allem bei Frauen mit sehr niedriger Knochendichte wirksam ist. Demnach sollte bei Frauen mit einer ausgeprägten Osteoporose der Nutzen und das Risiko des BP individuell abgewogen werden, weshalb auch in diesem Risikokollektiv besonders lange Einnahmedauern zustande kommen können. Die Gesamttherapiedauer der Osteoporose bei den MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen in dieser Studie war im Durchschnitt mit 127,7 (95-192) Monaten deutlich länger als bei den MRONJ<sup>-</sup>-Patienten mit 43,9 (1-180) Monaten. Im T-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ( $p < 0,0001$ ). Zwei der Patientinnen mit Kieferosteonekrose bekamen über einen sehr langen Zeitraum (95 Monate, 96 Monate) Bisphosphonate. Dies stimmt mit anderen Studien überein, in denen ebenfalls die Einnahmedauer des BP als wichtiger Risikofaktor gesehen wird



[15, 45-47, 104]. In der von Di Fede et al. publizierten Studie wird darauf hingewiesen, dass sehr lange Einnahmedauern mit einem Median von 69 (20-130) Monaten vorlagen. Außerdem fällt in dieser Studie auf, dass bei einer sehr langen Einnahmedauer von BP, wie es häufig bei der Therapie der Rheumatoiden Arthritis vorkommt, zu einer sehr hohen Anreicherung der BP im Knochen kommt, die mit solch einer vergleichbar ist, die normalerweise nur durch eine intravenöse Hochdosistherapie erreicht wird. Die lange Einnahmedauer von BP bei Rheumapatienten zeigt eine mögliche Erklärung auf, weshalb Rheumapatienten ein höheres Risiko haben könnten als andere Patientengruppen. Zudem sollte es zu bedenken geben, dass gerade in einem Rheumakollektiv eine regelmäßige Reevaluierung der Notwendigkeit und der Dauer der antiosteoporotischen Therapie beim einzelnen Patienten stattfinden sollte.

Als weitere statistisch signifikante Risikofaktoren unter den Krankheitsparametern zeigten sich in unserem Kollektiv eine niedrige Knochendichte des Femurs und ein niedriger FFbH. Die Femurknochendichte der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe war im Mittel -3,5, die der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe -2,0. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p=.009$ ). Da eine niedrigere Knochendichte zu einer intensiveren und längeren Therapie mit BP oder anderen osteotropen Medikamenten führt, erklärt dies auch ein häufigeres Auftreten von MRONJ in diesem Zusammenhang. Vergleichbare Daten zu einer niedrigen Femurknochendichte als Risikofaktor für eine MRONJ gibt es bislang nicht. Der FFbH war bei den MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen (MW 32,0 %) signifikant niedriger ( $p=.031$ ) als bei den MRONJ<sup>-</sup>-Patienten (MW 63,0 %). Dies zeigt, dass vor allem im Gesundheitszustand stark beeinträchtigte Patienten ein hohes Risiko für eine MRONJ haben. Auch in der Studie von O. Filleul wird darauf hingewiesen, dass von der MRONJ vor allem sehr geschwächte Patienten betroffen sind [100]. Der FFbH erfragt hauptsächlich Tätigkeiten sowie die Mobilität im täglichen Leben. Patienten mit einem niedrigen FFbH sind folglich vor allem in ihrer Mobilität eingeschränkt, was wiederum mit einer höheren Osteoporoseneigung und einer längeren Therapiedauer mit BP oder anderen

Medikamenten einhergehen könnte. Außerdem haben Patienten mit einem niedrigen FFbH häufiger andere Begleiterkrankungen. Es könnte daher sinnvoll sein, den FFbH-Wert zu Beginn, sowie im Verlauf einer BP-Therapie mit in die Beurteilung zur Notwendigkeit und Dauer dieser einzubeziehen. Patienten mit einem niedrigeren FFbH sollten zudem stärker an zahnärztliche und kieferchirurgische Kontrolluntersuchungen vor und während der BP-Therapie angebunden werden. Das könnte bei Patienten, die deutlich eingeschränkt mobil sind, erschwert sein, da sie oft nicht ohne fremde Hilfe die Zahnarztpraxis erreichen und daher eventuell schlechter versorgt sind.

Da die MRONJ immer wieder im Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen gesehen wird [53], wurden auch BSG- und CRP-Wert zwischen der MRONJ<sup>+</sup>- und MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe verglichen. Die MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe hatte zwar sowohl einen höheren CRP-Wert (MRONJ<sup>+</sup> versus MRONJ<sup>-</sup>: 2,29 mg/dl versus 0,48 mg/dl) als auch einen höheren BSG-Wert (1h) (MRONJ<sup>+</sup> versus MRONJ<sup>-</sup>: 34,0 mm versus 22,6 mm), jedoch ohne statistische Signifikanz. Bisher werden vor allem lokale dentale Entzündungen in Zusammenhang mit einer MRONJ gebracht. Hier deutet sich an, dass auch erhöhte systemische Entzündungsparameter einen Risikofaktor für eine MRONJ darstellen könnten. Zudem wird vermutet, dass zum Beispiel auch die systemische Entzündung im Rahmen einer Rheumatoiden Arthritis selbst schädigende Effekte nicht nur auf Gelenke sondern auch auf den Knochen haben könnte [90].

Als weitere Risikofaktoren untersuchten wir Geschlecht, Alter sowie Dauer der Grunderkrankung. Im untersuchten Kollektiv waren alle Patienten mit Kieferosteonekrose weiblich (100 %), in der MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe waren 81,5 % weiblich. Das weibliche Geschlecht gilt allgemein als Risikofaktor für die Entwicklung einer MRONJ, was auch aus einer Studie von Pazianas et al. über Risikofaktoren von Osteonekrose bei Osteoporosetherapie mit oralen BP [40] hervorgeht. Im hier untersuchten Rheumakollektiv waren allerdings insgesamt 81,8 % aller eingeschlossenen Patienten weiblich, wodurch kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung feststellbar war. Die MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen waren im Durchschnitt insgesamt älter als die MRONJ<sup>-</sup>-Patienten

(73,7 Jahre versus 66,4 Jahre). Der T-Test ergab hier bezüglich des Alters jedoch keinen signifikanten Unterschied ( $p=.129$ ). Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. In der Studie von Pazianas et al. hatten 78 % der Patienten mit Kieferosteonekrose ein Alter größer gleich sechzig Jahre. Die britische Studie von S.N. Rogers [42] gab ein mittleres Alter von siebzig Jahren (60-77 Jahre) unter den Kieferosteonekrosepatienten an und auch in der kürzlich veröffentlichten Studie von Di Fede et al. waren eher ältere Patienten von einer MRONJ betroffen, mit einem mittleren Alter von 68 Jahre [90].

Die Dauer der rheumatisch-immunologischen Grunderkrankung der MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen lag im Mittel bei 30,7 (12-46) Jahren, während die MRONJ<sup>-</sup>-Patienten durchschnittlich 16,4 (1-50) Jahre erkrankt waren. Für die Erkrankungsdauer ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=.118$ ). Zur Erkrankungsdauer gibt es bisher keine vergleichbaren Daten aus anderen Studien. Eine längere Erkrankungsdauer im Rheumakollektiv führt jedoch häufig auch zu längeren Corticosteroideinnahmen, damit einhergehender schwerwiegender Osteoporose und einer dadurch möglicherweise intensiveren und längeren Osteoporosetherapie, was wiederum die Entstehung einer MRONJ begünstigen kann. Außerdem leiden Patienten mit lang andauernder rheumatischer Erkrankung auch häufiger an Begleiterkrankungen, was ebenfalls das Risiko einer MRONJ erhöhen könnte. Daher wäre es interessant, in weiteren Studien diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen.

Häufige Symptome, wie Wundheilungsstörungen im Mundhöhlenbereich oder Zahnfleischentzündungen [72], die in Zusammenhang mit einer MRONJ stehen und als lokale Risikofaktoren für die Entstehung dieser angesehen werden, waren bei keiner der MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen feststellbar. Insgesamt wurden von den MRONJ<sup>+</sup>-Patientinnen Zahnextraktionen während der BP- und/oder Denosumabtherapie seltener (33,3 %,  $n=1$ ) als von den MRONJ<sup>-</sup>-Patienten (40,0 %,  $n=78$ ) angegeben. Dies stimmt mit anderen Studien nicht überein, da oralchirurgische Eingriffe, allen voran die Zahnextraktion, in anderen Studien häufig als auslösendes Ereignis gesehen werden. Dies liegt wohl am ehesten

daran, dass sich unsere MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe auf nur drei Patienten begrenzt. Die 2010 erschienene Studie von O. Filleul gibt an, dass 67 % aller dokumentierten Ereignisse, die eine MRONJ nach sich zogen, Zahnextraktionen waren [100]. Auch in der Studie von Fede et al. konnten bei 50 % der Patienten Zahnextraktionen als auslösendes Ereignis einer MRONJ gefunden werden, bei 27,8 % Zahnfleischinfektionen, bei 5,6 % ein Prothesentrauma und bei 16,7 % eine Infektion eines Implantats [90]. Die Anzahl der Zahnextraktionen in unserem Gesamtkollektiv von Rheumapatienten war mit 39 % jedoch insgesamt sehr hoch. Zusätzlich leiden Patienten des rheumatischen Formenkreises grundsätzlich oft an Entzündungen und Wundheilungsstörungen im Mund-Kieferbereich, was in der 2015 veröffentlichten Studie von S. Otto mit als Schlüsselfaktor für die Entstehung einer MRONJ angesehen wird [53]. Daher sollten in Zukunft innerhalb einer intensiven Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten und Rheumatologen etablierte Leitlinien zum perioperativen Management von Zahnextraktion bei BP/Denosumab-Patienten genau beachtet und eingehalten werden.

Da immunsuppressive Therapien und Corticosteroide als Risikofaktoren für eine MRONJ gelten, wurde die MRONJ<sup>+</sup>- und MRONJ<sup>-</sup>-Gruppe hinsichtlich folgender Medikamente verglichen: bDMARDs-, csDMARDs- und Corticosteroideinnahme, Dauer der Corticosteroidtherapie und Vorliegen einer Hochdosistherapie mit Corticosteroiden ( $\geq 100$ mg). In der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe nahmen 66,7 % (n=2) der Patienten bDMARDs ein, 100 % nahmen csDMARDs und Corticosteroide ein. Ein signifikanter Unterschied zwischen MRONJ<sup>+</sup> und MRONJ<sup>-</sup> konnte bei keinem der drei Medikamente festgestellt werden. Dies könnte auch darauf zurückzuführen sein, dass die Einnahmeraten aller drei Medikamentengruppen im Gesamtkollektiv sehr hoch waren. Für die Einnahmedauer der Corticosteroide gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden. In der MRONJ<sup>+</sup>-Gruppe hatten alle Patientinnen Corticosteroide länger als zehn Jahre eingenommen. Zahlreiche weitere Studien weisen auf Immunsuppressiva und Corticosteroide als wichtige Risikofaktoren für eine MRONJ hin und in der britischen Studie von S.N. Rogers

erhielt sogar ein Anteil von 50 % aller MRONJ<sup>+</sup>-Patienten Corticosteroide als Komedikation [42, 105, 106]. Die multizentrische Studie von Fede et al. [90], die MRONJ-Patienten mit RA untersuchte, kam unter den MRONJ<sup>+</sup>-Patienten zu folgenden Einnahmeraten: 50% der Patienten nahmen Corticosteroide ein, 16,7 % MTX und 22,2 % beides. Im Pathogenesemodell der MRONJ aus einer Publikation von Rizzoli R. 2008 [55] wird der Zusammenhang zwischen immunsuppressiven Therapien und dem Auftreten einer MRONJ plausibel dargestellt. Demnach kommt es unter Corticosteroiden und anderen immunsuppressiven Therapien zu einer verzögerten Wundheilung und Epithelialisierung, die wiederum die bakterielle Besiedlung auf freiliegendem Knochen begünstigt. Die Kombination dieser chronischen Entzündungen und der durch die BP hervorgerufene verminderte Knochenumbau sowie geringer Blutfluss führen zu nicht abheilenden nekrotischen Arealen im Kieferbereich. Zudem wird bei Corticosteroiden die mit der Therapie einhergehende Hyperkoagulabilität, Fettembolien in kleinen Blutgefäßen, sowie ein insgesamt erhöhter intraossärer Druck durch hypertrophe Fettzellen und eine dadurch verursachte mechanische Hemmung des Blutflusses, als mögliche Entstehungsmechanismen vermutet [105]. Die hier vorliegenden Ergebnisse könnten sowohl auf das sehr kleine MRONJ<sup>+</sup>-Kollektiv als auch auf die insgesamt hohen Einnahmeraten im Gesamtkollektiv zurückzuführen sein. Die insgesamt hohe Prävalenz der MRONJ bei Rheumapatienten lässt jedoch eine Relevanz der Einnahme von Corticosteroiden sowie Immunsuppressiva bei der Entstehung einer MRONJ vermuten. Da es allerdings erst wenige Daten zu Corticosteroiden und immunsuppressiven Medikamenten in der Rheumatherapie sowie deren Risiko für die Entwicklung einer MRONJ gibt, sollten weitere Untersuchungen dazu durchgeführt werden.

#### 4.4 Limitationen der Studie

Die Prävalenz von 1,5 % in unserer Studie ist am ehesten als falsch niedrig einzuschätzen. Durch bestimmte Einschränkungen dieser Studie, wie die ausschließlich retrospektive Evaluation von Patientendaten sowie

Medikamenteneinnahmen und die vorrangig telefonische Befragung der Patienten bezüglich ihrer Beschwerden ebenso wie Krankengeschichte, konnten wir nur diejenigen Patienten mit MRONJ auffindig machen, welche im Fragebogen durch bestimmte Risikofaktoren auffielen oder sich bereits klinisch präsentierten. Es ist jedoch bekannt, dass sich eine große Anzahl von Kiefernekrosen durch einen asymptomatischen freiliegenden Knochen präsentiert, was von dem Patienten selbst nicht immer bemerkt wird [38]. Zur genaueren Erfassung der tatsächlichen Inzidenz von MRONJ bei Rheumapatienten wäre daher ein prospektives Register notwendig, welches eventuell in Zusammenarbeit mit Zahnärzten oder Kieferchirurgen geführt werden könnte.

## 5 Zusammenfassung

BP und/oder Denosumab werden zur Therapie maligner Erkrankungen und in der Osteoporosetherapie sehr häufig eingesetzt und gelten im Allgemeinen als nebenwirkungsarm. Die schwerwiegende Nebenwirkung der MRONJ wurde bislang vor allem bei Malignompatienten beobachtet, die BP intravenös bekamen. Bei einer BP- und/oder Denosumabtherapie aufgrund einer Osteoporose wird hingegen die Prävalenz einer MRONJ nach wie vor als sehr niedrig eingeschätzt. Kürzlich veröffentlichte Studien kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung und immunsuppressiven Therapien ein ebenfalls erhöhtes Risiko für die Entstehung einer MRONJ haben könnten.

Ziel dieser retrospektiven Querschnittsstudie war es, die Prävalenz von MRONJ bei Patienten mit rheumatischer Grunderkrankung und gegebenenfalls immunsuppressiver Therapie zu ermitteln. Zudem sollten Risikofaktoren für das Zustandekommen dieser schweren UAW im Hinblick auf immunsuppressive Therapien sowie die Grunderkrankung der Patienten eruiert werden. Ein weiterer Fokus wurde auf die Durchführung präventiver Maßnahmen zur Vermeidung einer MRONJ gelegt.

Die Patienten wurden in der Rheumatologischen Ambulanz in Zusammenarbeit mit der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums in Würzburg in einem Zeitraum von 14 Monaten rekrutiert. Es wurden Telefoninterviews mit allen Patienten geführt. 16 auffällige Patienten wurden in der MKG untersucht, von fünf weiteren Patienten wurden zahnärztliche Unterlagen angefordert und evaluiert. Zusätzlich erfolgte eine retrospektive Analyse der elektronischen Patientenakten.

Die Prävalenz der MRONJ betrug in unserem Patientenkollektiv 1,5 % (n=3). Alle Patientinnen mit MRONJ bekamen das BP oral, eine Patientin bekam es zusätzlich intravenös und eine weitere Patientin bekam zusätzlich Denosumab. Im Hinblick auf die Risikofaktoren hatte die Patientengruppe mit

Kieferosteonekrose im Vergleich zu den Patienten ohne Kieferosteonekrose innerhalb des Kollektivs eine statistisch signifikant höhere Gesamttherapiedauer der Osteoporose ( $p \leq 0,0001$ ), einen niedrigeren durchschnittlichen FFbH ( $p = .031$ ) und eine niedrigere Knochendichte (Femur) ( $p = .009$ ). Bei den anderen potenziellen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, Entzündungsparameter und vorangegangene immunsuppressive Therapien (csDMARDs- und bDMARDseinnahmen) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppen. Die Daten zu den präventiven Maßnahmen wurden mittels Fragebogeninterview erhoben. Hieraus ergab sich, dass sich insgesamt nur 38,4 % der Patienten im Gesamtkollektiv über das Risiko einer MRONJ aufgeklärt fühlten. Nur 25,3 % der Patienten gaben an, zu Beginn der BP-Therapie bei einer zahnärztlichen Kontrolluntersuchung gewesen zu sein.

Dies ist die erste Studie in der Literatur, die eine Aussage zur Prävalenz von MRONJ in einem Kollektiv von Rheumapatienten macht. Die Prävalenz von 1,5 % für diese dramatische UAW unterstreicht das hohe Risiko rheumatologisch erkrankter Patienten. Ein prospektives Register zur Erfassung von MRONJ bei diesem besonderen Risikokollektiv wäre empfehlenswert. Die Daten zur Prävention der MRONJ zeigen, dass die geforderten Maßnahmen zur Vermeidung einer MRONJ bisher nur unzureichend umgesetzt werden und eine intensivere Patientenedukation sowie Zahnarztkontrollen stattfinden sollten.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Bartl, R., E. von Tresckow, and C. Bartl, *Bisphosphonat MANUAL*. 1st ed. 2006: Springer.
2. Fleisch, H., [*Introduction to bisphosphonates. History and functional mechanisms*]. *Orthopade*, 2007. **36**(2): p. 103-4, 106-9.
3. M. Müller, A.B., A. Buchter, *Phosphor-induzierte Kieferknochennekrose, eine "alte" aktuelle Berufserkrankung*. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin*. - 40. 2005, 3, S. 197, 2005.
4. Scriba, G.K.E., *Bisphosphonate im Überblick*. *Pharmazie in unserer Zeit*, 2000. **29**(1): p. 50-56.
5. Marx, R.E., *Bisphosphonat-induzierte Osteonekrose der Kiefer: Ätiologie, Prävalenz, Behandlung*. 1st ed. 2013: Quintessenz Verlag.
6. Nakazawa, T., et al., *Antitumor effects of minodronate, a third-generation nitrogen-containing bisphosphonate, in synergy with gammadeltaT cells in human glioblastoma in vitro and in vivo*. *J Neurooncol*, 2016. **129**(2): p. 231-41.
7. Gobel, A., et al., *Combined inhibition of the mevalonate pathway with statins and zoledronic acid potentiates their anti-tumor effects in human breast cancer cells*. *Cancer Lett*, 2016. **375**(1): p. 162-71.
8. Holen, I. and R.E. Coleman, *Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer*. *Breast Cancer Research : BCR*, 2010. **12**(6): p. 214-214.
9. Tang, X., et al., *Bisphosphonates suppress insulin-like growth factor 1-induced angiogenesis via the HIF-1alpha/VEGF signaling pathways in human breast cancer cells*. *Int J Cancer*, 2010. **126**(1): p. 90-103.
10. Kurabayashi, A., et al., *Combination with third-generation bisphosphonate (YM529) and interferon-alpha can inhibit the progression of established bone renal cell carcinoma*. *Cancer Science*, 2015. **106**(8): p. 1092-1099.
11. Tonti, E., et al., *Bisphosphonates target B cells to enhance humoral immune responses*. *Cell reports*, 2013. **5**(2): p. 10.1016/j.celrep.2013.09.004.
12. Norton, J.T., et al., *Role of IL-1 receptor-associated kinase-M (IRAK-M) in priming of immune and inflammatory responses by nitrogen*

- bisphosphonates*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011. **108**(27): p. 11163-11168.
13. Compston, J., *Management of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(2): p. 82-8.
  14. Reid, I.R., M.J. Bolland, and A.B. Grey, *Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?* Bone, 2007. **41**(3): p. 318-20.
  15. Bamias, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors*. J Clin Oncol, 2005. **23**(34): p. 8580-7.
  16. Vis, M., et al., *The effect of intravenous pamidronate versus oral alendronate on bone mineral density in patients with osteoporosis*. Osteoporos Int, 2005. **16**(11): p. 1432-5.
  17. Bilston, L.E., et al., *Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone*. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2002. **17**(9-10): p. 716-8.
  18. Zanatta, L.B., et al., *Use of pamidronate for osteoporosis treatment in public health care in Brazil*. Rev Bras Reumatol, 2016.
  19. Kademani, D., et al., *Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(8): p. 1100-3.
  20. *Rote Liste*. 2017; Available from: [www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de).
  21. Black, D.M., et al., *Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(11): p. 4118-24.
  22. Bone, H.G., et al., *Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women*. N Engl J Med, 2004. **350**(12): p. 1189-99.
  23. Nakamura, T., et al., *Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study)*. Osteoporos Int, 2016.
  24. Tonino, R.P., et al., *Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(9): p. 3109-15.

25. DVO Leitlinie Osteoporose des Dachverbands des Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Kurzfassung und Langfassung. 2014 [cited 07.12.2016]; Available from: <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kurzfassung%20und%20Langfassung%20Version%201a%2012%2001%202016.pdf>.
26. Black, D.M., et al., *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial*. *Jama*, 2006. **296**(24): p. 2927-38.
27. Adami, S., et al., *Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study*. *Osteoporos Int*, 2008. **19**(8): p. 1219-23.
28. Goldshtein, I., et al., *Role of Side Effects, Physician Involvement, and Patient Perception in Non-Adherence with Oral Bisphosphonates*. *Adv Ther*, 2016. **33**(8): p. 1374-84.
29. Mehrotra, B., *Safety profile of intravenous bisphosphonates*. *Semin Oncol*, 2007. **34**(6 Suppl 4): p. S24-7.
30. Ugurlar, M., *Alendronate- and risedronate-induced acute polyarthritis*. *Osteoporos Int*, 2016.
31. Higgins, M., S. Morgan-John, and S. Badhe, *Simultaneous, bilateral, complete atypical femoral fractures after long-term alendronate use*. *J Orthop*, 2016. **13**(4): p. 401-3.
32. Khosla, S., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. *J Bone Miner Res*, 2007. **22**(10): p. 1479-91.
33. Watts, N.B., et al., *Safety Observations With 3 Years of Denosumab Exposure: Comparison Between Subjects Who Received Denosumab During the Randomized FREEDOM Trial and Subjects Who Crossed Over to Denosumab During the FREEDOM Extension*. *J Bone Miner Res*, 2017.
34. Yoneda, T., et al., *Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw*. *J Bone Miner Metab*, 2017. **35**(1): p. 6-19.
35. Jung, D.m.D.m.d.S. *Medikamenten-assoziierte Kiefernekrose-Herausforderung in der zahnärztlichen Praxis*. 2017 [cited 01.05.2017]; Available from: [https://www.pnc-aktuell.de/parodontologie/story/medikamenten-assoziierte-kiefernekrose-herausforderung-in-der-zahnaerztlichen-praxis\\_\\_3604.html](https://www.pnc-aktuell.de/parodontologie/story/medikamenten-assoziierte-kiefernekrose-herausforderung-in-der-zahnaerztlichen-praxis__3604.html).

36. Ruggiero, S.L., 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): p. 1938-56.
37. Cafro, A.M., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid*. Clin Lymphoma Myeloma, 2008. **8**(2): p. 111-6.
38. Mucke, T., et al., *Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review*. Semin Musculoskelet Radiol, 2016. **20**(3): p. 305-314.
39. Dimopoulos, M.A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid*. Haematologica, 2006. **91**(7): p. 968-71.
40. Pazianas, M., et al., *A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics*. Clin Ther, 2007. **29**(8): p. 1548-58.
41. Solomon, D.H., et al., *Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges*. Osteoporos Int, 2013. **24**(1): p. 237-44.
42. Rogers, S.N., et al., *United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2015. **53**(2): p. 176-82.
43. Lo, J.C., et al., *Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure*. J Oral Maxillofac Surg, 2010. **68**(2): p. 243-53.
44. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(3): p. 369-76.
45. Then, C., et al., *Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation*. Onkologie, 2012. **35**(11): p. 658-64.
46. Hoff, A.O., et al., *Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates*. J Bone Miner Res, 2008. **23**(6): p. 826-36.

47. Thumbigere-Math, V., et al., *A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates*. Am J Clin Oncol, 2012. **35**(4): p. 386-92.
48. Badros, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors*. J Clin Oncol, 2006. **24**(6): p. 945-52.
49. Wessel, J.H., T.B. Dodson, and A.I. Zavras, *Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study*. J Oral Maxillofac Surg, 2008. **66**(4): p. 625-31.
50. Khamaisi, M., et al., *Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(3): p. 1172-5.
51. Khan, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015*. Osteoporos Int, 2016. **27**(3): p. 853-9.
52. Mucke, T., et al., *Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - A prospective study over 6 years*. J Craniomaxillofac Surg, 2016.
53. Otto, S., et al., *Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?* J Craniomaxillofac Surg, 2015. **43**(6): p. 847-54.
54. Abu-Id, M.H., et al., *"Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw*. J Craniomaxillofac Surg, 2008. **36**(2): p. 95-103.
55. Rizzoli, R., et al., *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis*. Bone, 2008. **42**(5): p. 841-7.
56. Zervas, K., et al., *Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients*. Br J Haematol, 2006. **134**(6): p. 620-3.
57. Felsenberg, D., et al., *Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie*. Dtsch Arztebl International, 2006. **103**(46): p. 3078-.
58. Hasegawa, T., et al., *A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?* Osteoporos Int, 2017. **28**(8): p. 2465-2473.

59. Eik Schiegnitz, B.A.-N., Sebastian Hoefert, Sven Otto, Christoph Pautke, Oliver Ristow, Pit Voss, Knut A. Grötz. *S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ)*. 12/2018 [cited 01.05.2020].
60. Carlson, E.R. and J.D. Basile, *The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. J Oral Maxillofac Surg, 2009. **67**(5 Suppl): p. 85-95.
61. Stockmann, P., et al., *Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up*. Support Care Cancer, 2010. **18**(4): p. 449-60.
62. Pischon, N., et al., *Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis*. J Periodontol, 2008. **79**(6): p. 979-86.
63. Ratz, T., et al., *A possible link between ankylosing spondylitis and periodontitis: a systematic review and meta-analysis*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(3): p. 500-10.
64. Fabri, G.M., et al., *Periodontitis Response to Anti-TNF Therapy in Ankylosing Spondylitis*. J Clin Rheumatol, 2015. **21**(7): p. 341-5.
65. Stewart, C., et al., *Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review*. J Am Dent Assoc, 2007. **138**(3): p. 338-48; quiz 396, 398.
66. Mays, J.W., M. Sarmadi, and N.M. Moutsopoulos, *Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management*. J Evid Based Dent Pract, 2012. **12**(3 Suppl): p. 265-82.
67. Papadimitraki, E.D., et al., *Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(4): p. 485-94.
68. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
69. Manger, B. and H.S.-. Koops, *Checkliste Rheumatologie*. 4th ed. 2012: Thieme Verlag.
70. Zink, A. and K. Albrecht, *Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland?* Zeitschrift für Rheumatologie, 2016. **75**(4): p. 346-353.
71. Krüger, K., *[Role of janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatic diseases]*. Internist (Berl), 2019. **60**(11): p. 1215-1220.

72. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. J Oral Maxillofac Surg, 2005. **63**(11): p. 1567-75.
73. Silvestre-Rangil, J., et al., *Oral manifestations of rheumatoid arthritis. A cross-sectional study of 73 patients*. Clin Oral Investig, 2016.
74. Fernandez Ayora, A., et al., *Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal*. J Clin Periodontol, 2015. **42**(2): p. 190-5.
75. Marzo-Ortega, H., et al., *Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2*. RMD Open, 2017. **3**(2): p. e000592.
76. Thibodaux, R.J., M.W. Triche, and L.R. Espinoza, *Ustekinumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a drug evaluation and literature review*. Expert Opin Biol Ther, 2018. **18**(7): p. 821-827.
77. Keller, J.J., J.H. Kang, and H.C. Lin, *Association between ankylosing spondylitis and chronic periodontitis: a population-based study*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(1): p. 167-73.
78. Bisanz, J.E., et al., *The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals*. PeerJ, 2016. **4**: p. e2095.
79. Hanisch, M., L.F. Frohlich, and J. Kleinheinz, *Gingival hyperplasia as first sign of recurrence of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): case report and review of the literature*. BMC Oral Health, 2016. **17**(1): p. 33.
80. Fonseca, F.P., et al., *Gingival granulomatosis with polyangiitis (wegener's granulomatosis) as a primary manifestation of the disease*. Aust Dent J, 2016.
81. Zhu, F.H. and J.Y. Ang, *The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update*. Curr Infect Dis Rep, 2016. **18**(10): p. 32.
82. Blochowiak, K., et al., *Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjogren syndrome and dry mouth syndrome*. Postepy Dermatol Alergol, 2016. **33**(1): p. 23-7.
83. Dghoughi, S., W. El Wady, and B. Taleb, *Systemic sclerosis. Case report and review of literature*. N Y State Dent J, 2010. **76**(3): p. 30-5.

84. Tolle, S.L., *Scleroderma: considerations for dental hygienists*. Int J Dent Hyg, 2008. **6**(2): p. 77-83.
85. Abrao, A.L., et al., *What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases*. Rev Bras Reumatol Engl Ed, 2016. **56**(5): p. 441-450.
86. Fachgesellschaften, A.d.W.M. *Leitlinie: Diagnostik von primären Immundefekten*. 2011 [cited 05.12.2016]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-050l\\_S2k\\_Diagnostik\\_Prim%C3%A4re\\_Immundefekte\\_2011-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-050l_S2k_Diagnostik_Prim%C3%A4re_Immundefekte_2011-abgelaufen.pdf).
87. Dalla Torre, D., et al., *Necrotizing periodontitis as a possible manifestation of common variable immunodeficiency*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012. **41**(12): p. 1546-9.
88. Chavez-Garcia, A.A., et al., *[Orofacial clinical manifestations in adult patients with variable common immunodeficiency]*. Rev Alerg Mex, 2015. **62**(2): p. 107-11.
89. Batista, E.L., Jr., et al., *Necrotizing ulcerative periodontitis associated with severe congenital immunodeficiency in a prepubescent subject: clinical findings and response to intravenous immunoglobulin treatment*. J Clin Periodontol, 1999. **26**(8): p. 499-504.
90. Di Fede, O., et al., *BRONJ in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter case series*. Oral Dis, 2016. **22**(6): p. 543-8.
91. *Bericht des "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)" der EMA zum Problem der Kieferosteonekrosen nach BP- Therapie*. [cited 7.12.2016]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf).
92. *Empfehlungen des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA zum Umgang mit Zoledronat bei Patienten mit Osteoporose*. [cited 07.12.2016]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/03/WC500184259.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184259.pdf).
93. Tony, P.D.H.P., *Langzeittherapie der Rheumatoiden Arthritis*. 2010.
94. *FFbH-Funktionsfragebogen Hannover Rheumatoide Arthritis*. [cited 29.03.2017]; Available from: [http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis\\_\\_\\_Klinik/Kriterien/PDFs/01-ra-07.pdf](http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Kriterien/PDFs/01-ra-07.pdf).



95. Kuhl, S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review*. *Oral Oncol*, 2012. **48**(10): p. 938-47.
96. Grötz, K.A., Wiesbaden, J.-U. Piesold, Erfurt und B. and M. Al-Nawas. *S3-Leitlinie Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (BP-ONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen*. 2012 [cited 02.01.2017]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-091l\\_S3\\_Bisphosphonat-assoziierte\\_Kiefernekrose\\_2012-verl%C3%A4ngert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091l_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-verl%C3%A4ngert.pdf).
97. Listing, J., K. Gerhold, and A. Zink, *The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(1): p. 53-61.
98. Turesson, C., *Comorbidity in rheumatoid arthritis*. *Swiss Med Wkly*, 2016. **146**: p. w14290.
99. Conte Neto, N., et al., *Is rheumatoid arthritis a risk factor for oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws?* *Med Hypotheses*, 2011. **77**(5): p. 905-11.
100. Filleul, O., E. Crompton, and S. Saussez, *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010. **136**(8): p. 1117-24.
101. O'Ryan, F.S. and J.C. Lo, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012. **70**(8): p. 1844-53.
102. Poxleitner, P., et al., *Prävention medikamentenassoziierter Kiefernekrosen*. *Dtsch Arztebl International*, 2017. **114**(5): p. 63-9.
103. *rme. Bisphosphonate: Argumente für eine Begrenzung der Therapiedauer*. 2012 [cited 28.04.2017]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/50141/Bisphosphonate-Argumente-fuer-eine-Begrenzung-der-Therapiedauer>.
104. Jeong, H.G., et al., *Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates*. *Imaging Sci Dent*, 2017. **47**(1): p. 45-50.
105. Jadu, F., et al., *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): p. 2015-9.
106. Marx, R.E., J.E. Cillo, Jr., and J.J. Ulloa, *Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing*,

*prevention, and treatment.* J Oral Maxillofac Surg, 2007. **65**(12): p. 2397-410.

## I. Abkürzungsverzeichnis

ACR/EULAR	American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism
ANA	Antinukleärer Antikörper
ANCA	Antineutrophiler Cytoplasmatischer Antikörper
ASBMR	American Society of Bone and Mineral Research
BDMARDs	Biologische Disease Modifying Antirheumatic Drugs
BONJ	Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers
BRONJ	Bisphosphonatassoziierte Osteonekrose des Kiefers
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-Reaktives Protein
CsDMARDs	Konventionelle synthetische Disease Modifying Antirheumatic Drugs
FDI	Fédération Dentaire Internationale
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
i.v.	Intravenös
JAK-Inhibitoren	Januskinase-Inhibitoren
LWS	Lendenwirbelsäule

MKG	Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
MRONJ	Medikamentenassoziierte Osteonekrose des Kiefers
MRONJ <sup>+</sup>	Vorhandensein einer Medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers
MRONJ <sup>-</sup>	Kein Vorhandensein einer Medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers
MTX	Methotrexat
NF-κB	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ORI	Osteoclast Resorption Inhibitor
p.o.	Peroral
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Receptor Activator of NF-κB
RANKL	Receptor Activator of NF-κB Ligand
SAPHO-Syndrom	Synovitis-, Akne-, Pustulosis-, Hyperostose-, Osteitis-Syndrom
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SpA	Spondyloarthritiden
TIH	Tumorinduzierte Hyperkalzämie
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UKW	Universitätsklinikum Würzburg

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel des Pyro- und Bisphosphonats .....	3
Abbildung 2: Wirkmechanismen der Bisphosphonate [1] .....	5
Abbildung 3: Verteilung der Grunderkrankung .....	31
Abbildung 4: Anteile der Therapieformen .....	33
Abbildung 5: Verteilung des verschreibenden Ärztekollektivs in Bezug auf die Bisphosphonate/Denosumab.....	34
Abbildung 6: Durchschnittlicher FFbH in % des Patientenkollektivs in Abhängigkeit ihrer rheumatischen Erkrankung.....	36
Abbildung 7: Aufklärung über das Risiko einer MRONJ vor BP- und/oder Denosumabtherapie .....	38
Abbildung 8: Aufklärung über MRONJ in Abhängigkeit von der Facharztgruppe .....	38
Abbildung 9: Zahnärztliche Untersuchung vor Beginn der BP- und Denosumabtherapie .....	39
Abbildung 10: Selbsteinschätzung der Mundhygiene anhand einer numerischen Skala von 0-10.....	40
Abbildung 11: Applikationsart der BP in der MRONJ <sup>+</sup> -Gruppe.....	43

### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bisphosphonate .....	7
Tabelle 2: Stadieneinteilung der MRONJ [36] .....	12
Tabelle 3: Eingeschlossene Wirkstoffe und Handelsnamen.....	21
Tabelle 4: Im Telefoninterview abgefragte Symptome .....	24
Tabelle 5: Befunderhebung in der MKG .....	25
Tabelle 6: Retrospektiv erhobene Werte aus elektronischer Patientenakte .....	27
Tabelle 7: Zusammenfassung des Studienverlaufs.....	28
Tabelle 8: Verteilung der Grunderkrankung.....	30
Tabelle 9: Verteilung maligner Erkrankungen und deren Therapien .....	32
Tabelle 10: Geschlechterverteilung in der MRONJ <sup>+</sup> und MRONJ <sup>-</sup> -Gruppe .....	41
Tabelle 11: Gesamttherapiedauer der Osteoporose in der MRONJ <sup>+</sup> und MRONJ <sup>-</sup> -Gruppe .....	42
Tabelle 12: Aufklärung über MRONJ/ Zahnärztliche Untersuchung vor BP- und/oder Denosumabtherapie .....	44
Tabelle 13: Einnahme von Medikamenten in der MRONJ <sup>+</sup> und MRONJ <sup>-</sup> -Gruppe sowie im Gesamtkollektiv .....	46
Tabelle 14: Quantifizierbare Krankheitsparameter .....	47
Tabelle 15: Patientinnen mit MRONJ .....	51

## IV. Anhang

### Fragebogen an Patienten (Telefon-Interview)

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_

1. Hatten/ Haben Sie eine maligne Erkrankung?
  - Ja
  - nein
2. Hatten/ Haben Sie ein Hämatologisches Malignom?
  - Ja
  - Nein
3. Wurde eine Chemotherapie durchgeführt?
  - Ja
  - NeinMedikament:  
Monat/Jahr:
4. Wurde eine Bestrahlung durchgeführt?
  - Ja
  - NeinLokalisation  
Monat/Jahr
5. Sie haben folgendes Medikament (Bisphosphonat) eingenommen, ist das richtig?
6. Wie wurde das Medikament verabreicht?
  - Als Tablette
  - Intravenös
7. Wer hat das BP verschrieben?
  - Orthopäde
  - Rheumatologe
  - Hausarzt
  - Internist
  - Onkologe
  - Gynäkologe
  - Urologe
8. Wurden Sie vor Medikamenteneinnahme über mögliche Nebenwirkungen im Bereich des Kiefers, bzw. der Zähne aufgeklärt?
  - ja
  - nein

9. Wurde eine zahnärztliche Kontrolle vor Beginn der Therapie durchgeführt?

- Ja
- Nein

10. Ist seit der BP-Therapie bei Ihnen Folgendes aufgetreten?

- Karies
- Kieferknochenveränderung
- Kopfschmerzen
- Verzögerte Wundheilung im Zahnbereich
- Zahnfleischentzündung
- Zahnfleischbluten
- Zahnsteinbildung
- Osteonekrose des Kiefers (BONJ)
- Fehlendes Einwachsen eines Implantats
- Druckstelle im Bereich einer Prothese

11. Musste bei Ihnen seit der Therapie mit dem BP ein Zahn gezogen werden?

- Ja
- nein

12. Gehen sie zu jährlichen, zahnärztlichen Kontrollen?

- Ja
- nein

13. Verhalten Sie sich seit der BP-Therapie in Bezug Ihre Mundhygiene anders?

- Ja
  - Nein
- Maßnahmen: \_\_\_\_\_

14. Wie bewerten Sie ihre Mundhygiene?

sehr gut					durchschnittlich						sehr schlecht
10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	



15. Wer ist Ihr Hauszahnarzt?

Hat dieser in den letzten drei Jahren eine Röntgenaufnahme von Ihrem Kiefer angefertigt?

- Ja
- nein

16. Rauchen Sie? \_\_\_\_\_ (packyears)

Schachtel/ Tag \_\_\_\_\_  
Jahre \_\_\_\_\_

17. Trinken Sie regelmäßig Alkohol? \_\_\_\_\_ (g/d)

Wie oft - jeden Tag -jede Woche -jeden Monat  
Was hauptsächlich ? \_\_\_\_\_

Falls eine BONJ bekanntermaßen vorliegt:

18. Gab es einen zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der BONJ und einer stattgehabten zahnärztlichen/kieferchirurgischen Behandlung?

- Ja
- Nein

\_\_\_\_\_

19. Fand durch den Zahnarzt dabei eine Medikamentenanamnese statt?

- Ja
- nein

20. Haben Sie die BP beim Zahnarzt angegeben? (auch bei zurückliegender Therapie?!)

- Ja
- nein



## Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Sehr geehrte Patientin,  
Sehr geehrter Patient,

Zunächst möchten wir uns für Ihr Interesse an unserer Studie bedanken! Wir hoffen, durch diese Studie zeigen zu können, wie häufig Rheuma-Patienten, die mit bestimmten Osteoporosemedikamenten (sogenannten Bisphosphonaten) behandelt werden, an Komplikationen im Bereich des Kieferknochens erkranken.

Nachfolgend finden Sie Informationen zur Natur und zum Ablauf der Studie, zu Ihren Rechten als Teilnehmer/in sowie auch zum Datenschutz innerhalb der Studie. Sollten Sie an dieser Studie teilnehmen wollen, möchten wir Sie bitten, Ihre Einwilligung durch eine Unterschrift auf dem dieser Studie beiliegenden Einwilligungsbogen zu dokumentieren.  
Vielen Dank!

**Name der Studie:** Querschnittstudie zur Erfassung der Häufigkeit von Osteonekrosen des Kiefers bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter Bisphosphonattherapie.

### Hintergrund der Studie:

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine reine Beobachtungsstudie. Das heißt, die Teilnahme an der Studie wirkt sich nicht direkt auf Ihre antirheumatische Therapie oder auf andere Therapien, die sie erhalten, aus. Vielmehr werden alle therapeutischen Entscheidungen wie bisher gemeinsam von Ihnen und ihrer behandelnden Ärztin festgelegt.

Ziel der Studie ist es, die Häufigkeit von bisphosphonatassoziierten Kiefernekrosen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen zu ermitteln. Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung des Kiefers, bei der der Kieferknochen geschädigt wird und die eventuell zum Verlust von Zähnen führen kann. Kiefernekrose bezeichnet das krankhafte Absterben der Zellen im Kieferknochen und den damit einhergehenden Untergang des Gewebes. Die Krankheit wird vom Patienten oft zu spät bemerkt, kann aber durch eine einfache Untersuchung des Mundraums durch eine Ärztin oder einen Arzt entdeckt werden.

Es soll auch versucht werden, Risikofaktoren für das Auftreten dieser seltenen Nebenwirkung von Osteoporosemedikamenten bei Rheumapatienten festzustellen. Als mögliche Risikofaktoren kommen Verhaltensweisen wie Rauchen oder zusätzliche Erkrankungen wie Brustkrebs in Frage. Außerdem ist bereits bekannt,

### Rheumatologie / Klinische Immunologie

Leiter:  
**Prof. Dr. H.-P. Tony**

Oberarzt:  
**Dr. M. Schmalzing**

**Sekretariat /  
Anmeldung**  
Frau Ritz  
Tel. (0931) 201-40100  
Fax (0931) 201-640100

**Rheumatologische  
Ambulanz**  
Tel. (0931) 201-40100  
Fax (0931) 201-640100

**Station M43**  
(0931) 201-44311  
(Ärzte)  
(0931) 201-44300  
(Pflege)  
Fax (0931) 201-644310

**Studienzentrale**  
Tel. (0931) 201-40110  
Fax (0931) 201-640110

**Immunologisches  
Labor**  
Tel. (0931) 201-40712  
Fax (0931) 201-640712

**Rheumazentrum**  
Tel. (0931) 201-40105  
Fax (0931) 201-640105

[www.klinik.uni-wuerzburg.de/medizin2](http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/medizin2)



dass zahnärztliche Eingriffe am Kieferknochen das Auftreten dieser Kiefernekrosen begünstigen können. Zusätzlich möchten wir erfragen, in welcher Weise mit Ihnen über diese Therapie zu Beginn gesprochen wurde und ob Sie besondere Vorsichtsmaßnahmen anwenden, wie beispielsweise regelmäßige zahnärztliche Kontrollen.

Ihnen wird die Teilnahme an dieser Studie angeboten, weil Sie an einer rheumatischen Erkrankung leiden und entweder aktuell oder in der Vergangenheit mit Bisphosphonaten therapiert wurden. Dabei ist es egal, ob Sie die Bisphosphonate als Osteoporosetherapie erhalten haben, oder aufgrund einer anderen Erkrankung.

**Ablauf der Studie:**

Sie wurden bereits telefonisch durch unser Zentrum kontaktiert und gebeten, einige Fragen zu ihrer Krankengeschichte und zu eventuellen Beschwerden im Mundraum zu beantworten. Anhand Ihrer Antworten in diesem Gespräch sowie basierend auf Ihren bisherigen Erkrankungen und Therapien schätzen wir Ihr Risiko ab, an einer Kiefernekrose zu erkranken oder bereits daran erkrankt zu sein.

Sollten wir bei Ihnen von einem relevanten Risiko ausgehen, bieten wir Ihnen eine kurze Untersuchung des Mundraums in der Zahnklinik der Uni Würzburg an. Diese wird von einem Mund-Kiefer-Gesichtschirurg in der Zahnklinik durchgeführt. Dabei sollten keinerlei Schmerzen oder Missempfindungen entstehen und keine Verletzung des Mundraums erfolgen. Es gibt vor oder nach der Untersuchung nichts zu beachten.

**Welche Risiken bestehen für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten?**

Es handelt sich um eine sogenannte nicht-interventionelle Studie. Das heißt, Sie werden keiner Therapie ausgesetzt. Es werden auch keine invasiven Prozeduren, wie beispielsweise eine Blutabnahme, durchgeführt im Rahmen der Studie. Sollte bei Ihnen durch die Teilnahme an dieser Untersuchung eine Erkrankung im Mundraum auffallen, bieten wir Ihnen einen Termin zur Beratung und eventuellen Therapie in unserer Zahnklinik an. Dies ist jedoch freiwillig und jegliche Therapien würden außerhalb der Studie nach dem aktuellen Stand der Zahnheilkunde erfolgen.

**Welcher Nutzen kann sich für teilnehmende Patientinnen und Patienten ergeben?**

Die europäische Arzneimittelbehörde empfiehlt regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen und eine entsprechende Beratung für alle Patientinnen und Patienten, die mit Bisphosphonaten therapiert werden. Das ist aktuell in Deutschland noch nicht flächendeckend umgesetzt. Durch die Teilnahme an dieser Studie machen wir Sie darauf aufmerksam, dass Zahnhygiene für Sie besonders wichtig ist und wir bieten Ihnen im Falle von Auffälligkeiten in der Mundhöhle eine zahnmedizinische Versorgung durch unsere Zahnklinik an.

**Datenschutz:**

Im Rahmen der Studie werden personalisierte Daten erhoben. Das heißt, für die Rheumatologie und die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Uniklinik in Würzburg ist es möglich, die einzelnen Fragebögen, Krankheitsgeschichten und Untersuchungsergebnisse des Mundraums den Namen des jeweiligen Patienten zuzuordnen. Die Speicherung der Daten nach Abschluss dieser Studie erfolgt jedoch nur in pseudonymer Form. Die Daten werden zum Zwecke der Veröffentlichung vollständig anonymisiert. Es wird für Außenstehende nicht möglich sein, Ihre Identität zu ermitteln.

**Die Studienteilnahme ist freiwillig und Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Nachteile zurückziehen.**

Die Studienteilnahme ist freiwillig und beeinflusst Ihre Therapie der rheumatischen Erkrankung oder eventueller zahnheilkundlicher Erkrankungen nicht. Sollten Sie später nach erfolgtem Studieneinschluss Bedenken haben und Ihre Einwilligung zurückziehen wollen, ist dies ohne Angabe von Gründen möglich.

**Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an:**

Dr. med. E.C. Schwaneck  
Universitätsklinikum Würzburg  
Medizinische Klinik II  
Rheumatologie und klinische Immunologie  
Tel: 0931-201-40100  
Mail: Schwaneck\_E@ukw.de

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

**Studientitel: Querschnittstudie zur Erfassung der Häufigkeit von Osteonekrosen des Kiefers bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter Bisphosphonattherapie.**

Ich habe die Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten und hatte ausreichend Zeit, sie zu lesen. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen, die mir in ausreichender Weise beantwortet wurden. Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist.

Ich erteile hiermit meine Einwilligung, an der genannten Studie teilzunehmen. Insbesondere stimme ich der Verwendung der Daten aus meinem Telefoninterview zu.

Meine persönlichen Daten dürfen durch die Uniklinik Würzburg nur in anonymisierter Form veröffentlicht werden. Nach Abschluss der Datenauswertung werden diese pseudonymisiert für einen Zeitraum von höchstens zehn Jahren gespeichert.

Ich kann meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Ich kann zusätzlich mein Einverständnis zur Nutzung meiner Daten jederzeit zurückziehen.

-----  
Name des Patienten/in, Ort, Datum

-----  
Unterschrift des Patientin/en

Sollte ich meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen, dürfen meine Daten weiter verwendet werden.

Ja

Nein

-----  
Name der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

-----  
Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

## EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

**Studientitel: Querschnittstudie zur Erfassung der Häufigkeit von Osteonekrosen des Kiefers bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter Bisphosphonattherapie.**

Ich habe die Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten und hatte ausreichend Zeit, sie zu lesen. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen, die mir in ausreichender Weise beantwortet wurden. Mir ist bewusst, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist.

Ich erteile hiermit meine Einwilligung, an der genannten Studie teilzunehmen.  
Insbesondere stimme ich der Verwendung der Daten aus meinem Telefoninterview zu.

Meine persönlichen Daten dürfen durch die Uniklinik Würzburg nur in anonymisierter Form veröffentlicht werden. Nach Abschluss der Datenauswertung werden diese pseudonymisiert für einen Zeitraum von höchstens zehn Jahren gespeichert.

Ich kann meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Ich kann zusätzlich meine Einwilligung zur Nutzung meiner Daten jederzeit zurückziehen.

-----  
Name des Patienten/in, Ort, Datum

-----  
Unterschrift des Patientin/en

Sollte ich meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen, dürfen meine Daten weiter verwendet werden.

Ja

Nein

-----  
Name der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

-----  
Unterschrift der/des aufklärenden Ärztin/Arztes

## **V. Danksagung**

Prof. Dr. med. Hans-Peter Tony, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Christian Linz, Prof. Dr. A. C. Kübler und Professor Dr. med. H. Einsele danke ich für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit und Promotion in der Abteilung für Rheumatologie am Universitätsklinikum Würzburg in Kooperation mit der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Würzburg.

Dr. med. habil. Eva Schwaneck und PD Dr. med. Dr. med. dent. Roman C. Brands danke ich herzlichst für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit und für die kompetente und umfassende Betreuung während der Erstellung dieser Dissertation.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die es mir durch ihre Unterstützung und Geduld während des gesamten Studiums und Lebens immer ermöglicht haben, meine Ziele zu verwirklichen.

## **VI. Eigene Veröffentlichungen**

### **Publikation:**

Osteoporosis therapy in patients with inflammatory rheumatic diseases and osteonecrosis of the jaw- Schwaneck EC, Streit A, Krone M, Hartmann S, Müller-Richter U, Kübler AC, Gadeholt O, Schmalzing M, Tony HP, Brands RC. Z Rheumatol. 2020 Mar- PMID: 30796524

### **Posterpräsentation:**

Hohe Prävalenz bisphosphonatassoziierter Kiefernekrosen bei rheumatischer Grunderkrankung – eine monozentrische Studie mit 198 Patienten. A. Streit, Roman C. Brands, Manuel Krone, Stefan Hartmann, Urs Müller-Richter, Alexander C. Kübler, Ottar Gadeholt, Marc Schmalzing, Hans-Peter Tony, Eva C. Schwaneck. 45. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh), 27. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR). Stuttgart, 06.-09.09.2017