

Stephan Brachmann*, Knut Adam*, Frank Tavassol, Ingmar Staufenberg

Manifestationsmuster von 343 Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen unter Berücksichtigung des ätiologischen Faktors – Konsequenzen für die zahnärztliche Praxis**

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten

Der Prävention und Früherkennung Antiresorptiva-assoziiierter Kiefernekrosen kommt in der zahnärztlichen Praxis eine entscheidende Bedeutung zu.

Einführung: Antiresorptiva werden bei Patienten mit Osteoporose und malignen Tumorerkrankungen eingesetzt, um Resorptionsvorgänge im Knochen zu hemmen. Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (ARONJ) stellen eine unerwünschte Arzneimittelwirkung dar und gehen mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Der Prävention und frühzeitigen Identifizierung von ARONJ kommt daher eine entscheidende Bedeutung zu.

Methode: Die Daten von 249 Patienten (Alter: $68,8 \pm 10,4$ Jahre) mit 343 ARONJ-Ereignissen wurden hinsichtlich Ätiologie (Extraktion, Druckstelle, idiopathisch), Risikoprofil (hoch, mittel, niedrig) und Lokalisation (Oberkiefer/Unterkiefer; bukkal/krestal/oral) retrospektiv statistisch ausgewertet. Dabei kamen der χ^2 -Test nach Pearson und der t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Das Signifikanzniveau lag bei $\alpha = 0,05$.

Ergebnisse: Die Mehrzahl (88,4 %) der Patienten erhielt die Antiresorptiva im Rahmen einer onkologischen Therapie und wies daher ein hohes Risikoprofil auf. Zahnextraktionen waren mit 51,6 % der häufigste ätiologische Faktor für eine ARONJ, gefolgt von Druckstellen mit 30,3 % und einer idiopathischen Genese mit 18,1 %. Die Mehrzahl der ARONJ war im Unterkiefer lokalisiert (69,4 %). Bei der Ausdehnung in oro-vestibulärer Richtung war der Oberkiefer signifikant häufiger bukkal betroffen als der Unterkiefer ($p < 0,001$) und der Unterkiefer signifikant häufiger oral betroffen als der Oberkiefer ($p < 0,001$). Hier ist hervorzuheben, dass sich im Unterkiefer 75,6 % der idiopathischen ARONJ auf die Oralflächen erstreckten. Molaren waren signifikant häufiger betroffen (51,8 %; $p < 0,001$) als Prämolaren und Frontzähne.

Diskussion und Schlussfolgerung: Bekanntermaßen bergen Zahnextraktionen besonders bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil die Gefahr einer ARONJ. Der hohe Anteil an Druckstellen-assoziierten ARONJ macht deutlich, dass Hochrisikopatienten mit tegumental gelagertem Zahnersatz einer regel-

Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, Medizinische Hochschule Hannover: Stephan Brachmann, Dr. Knut Adam, Prof. Dr. Ingmar Staufenberg

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover: Prof. Dr. Dr. Frank Tavassol

* gleichberechtigte Erstautoren

**Deutsche Version der englischen Erstveröffentlichung Brachmann S, Adam K, Tavassol F, Staufenberg I: Manifestation pattern of 343 antiresorptive-related osteonecroses of the jaw considering the etiologic factor – consequences for the dental practice. Dtsch Zahnärztl Z Int 2021; 3: 216–224

Zitierweise: Brachmann S, Adam K, Tavassol F, Staufenberg I: Manifestationsmuster von 343 Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen unter Berücksichtigung des ätiologischen Faktors – Konsequenzen für die Zahnärztliche Praxis. Dtsch Zahnärztl Z 2022; 77: 104–113

Peer-reviewed article: eingereicht: 21.12.2020, revidierte Fassung akzeptiert: 16.03.2021

DOI.org/10.53180/dzz.2022.0010

mäßigen zahnärztlichen Kontrolle unterzogen werden müssen. Dies gilt auch für Patienten mit Totalprothesen. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einer dünnen Weichgewebsdecke und fehlender Keratinisierung geboten. Diese anatomische Besonderheit scheint auch bei der idiopathischen ARONJ eine Rolle zu spielen und könnte das gehäufte Auftreten im Bereich der Linea mylohyoidea erklären.

Schlüsselwörter: Ätiologie; antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose; Druckstelle; idiopathisch; Lokalisation; Risikoprofil; Zahnextraktion

Einleitung

Das menschliche Knochengewebe unterliegt lebenslang einem kontinuierlichen Umbau, bei dem sich unter physiologischen Bedingungen Appositions- und Resorptionsprozesse die Waage halten [4, 9, 22]. Osteoporose und Knochenmetastasen maligner Tumorerkrankungen stellen häufige Erkrankungen dar, die empfindlich in die Knochenhomöostase eingreifen. In Deutschland wird die jährliche Inzidenz für die Osteoporose mit ca. 620.000 [8], für das Mammakarzinom mit ca. 69.000 und für das Prostatakarzinom mit ca. 60.000 angegeben [28]. Darüber hinaus wirkt sich auch die medikamentöse Therapie dieser Erkrankungen negativ auf die Knochenhomöostase aus. Zur Verlangsamung der Progression von Osteoporose und Knochenmetastasen werden Antiresorptiva eingesetzt, bei denen verschiedene Substanzklassen differenziert werden. Bisphosphonate (BP; z. B. Aredia® oder Zometa®) sind synthetisch hergestellte Analoga des Pyrophosphats und hemmen die Osteoklastenaktivität [7]. Die Halbwertszeit dieser Medikamente ist sehr lang und liegt bei 10–12 Jahren [32]. Der monoklonale Antikörper (mAK) Denosumab (z. B. Prolia® oder XGEVA®) nimmt Einfluss auf den Signalweg von RANK (Receptor Activator of NF-κB) und seinem Liganden (RANKL). Auf diese Weise werden die Differenzierung osteoklastischer Vorläuferzellen und die Aktivität reifer Osteoklasten gehemmt [3]. Die Halbwertszeit dieser Medikamentengruppe liegt bei 24–26 Tagen [32]. Angiogenesehemmer (AH) wie Bevacizumab (z. B. Avastin®) entfalten ihre antiresorptive Wirkung durch spezifische Hemmung des Wachstumsfaktors VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) in vaskulären Endo-

thelien [35]. Die Halbwertszeit von Bevacizumab ist vergleichbar mit der von Denosumab und liegt bei ca. 20 Tagen [32].

Zurückliegende Studien haben gezeigt, dass durch die medikamentöse Therapie mit Antiresorptiva sowohl bei onkologischen [26, 32] als auch bei nicht-onkologischen Patienten [13] die Inzidenz von Schmerzen und pathologischen Knochenfrakturen gesenkt und dadurch insgesamt die Lebensqualität verbessert werden konnte. Jedoch gibt es wissenschaftlich gesicherte Evidenz, dass es durch Antiresorptiva zu einer unerwünschten Arzneimittelreaktion in Form von Kiefernekrosen kommen kann. Diese wurde erstmals 2003 in der Veröffentlichung von Marx als Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw = BRONJ) beschrieben und stellt seitdem die Patienten, Zahnärzte und Onkologen vor eine neue Herausforderung [20]. Da Kiefernekrosen nicht nur mit Bisphosphonaten, sondern auch mit weiteren Antiresorptiva assoziiert sind, wurde der Terminus BRONJ durch ARONJ (antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw) ersetzt. Das Risiko für die Entstehung einer ARONJ ist abhängig von der Dauer der Medikation, der Dosierung, der Applikationsform und der Kombination unterschiedlicher Präparate [32]. Bei der Ätiologie und Pathogenese von ARONJ spielen lokale mikrobielle Eintrittspforten eine zentrale Rolle. Invasive zahnärztliche Eingriffe (Zahnextraktionen) als dentogene Ursache gelten als wissenschaftlich gesichert [36], Prothesendruckstellen und nicht rekonstruierbare Verletzungen (idiopathisch) werden als weitere ätiologische Faktoren diskutiert. Da ARONJ nicht vorhersehbar therapiert werden können,

kommt ihrer Früherkennung und Prävention eine entscheidende Bedeutung zu. Daher sollten mit der vorliegenden, retrospektiven Studie die folgenden Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Was ist der häufigste lokale Risikofaktor (Zahnextraktion, Prothesendruckstelle oder idiopathisch) für die Entstehung einer ARONJ?
2. Gibt es Prädilektionsstellen (Oberkiefer versus Unterkiefer, Frontzahnbereich versus Seitenzahnbereich, bukkal versus krestal versus oral) für ARONJ?

Material und Methode

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden alle Patienten einbezogen, die zwischen 2006 und 2017 mit einer ARONJ in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (MKG-Chirurgie) der Medizinischen Hochschule (MHH) vorstellig waren. Hierfür wurde vom Zentrum für Informationsmanagement der MHH eine Patientenliste bereitgestellt, die anhand der International Classification of Diseases (ICD) folgende Kodierungen erfasste: ICD-10-Code M87.18 (Knochennekrose durch Arzneimittel: Sonstige im Bereich Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule) und ICD-10-Code K10.28 (Sonstige näher bezeichnete entzündliche Zustände der Kiefer). Diese Liste umfasste zunächst 1256 Patienten mit 2018 behandelten Ereignissen. Darüber hinaus wurden Patienten anhand des digitalen Fotoarchivs der Klinik für MKG-Chirurgie mithilfe der Suchbegriffe Antiresorptiva-assoziierte bzw. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose identifiziert. Dieses Fotoarchiv enthält alle Patienten, die seit 2007 an der MHH aufgrund einer ARONJ behandelt worden waren. Dabei wur-

Manifestation pattern of 343 antiresorptive-related osteonecroses of the jaw considering the etiologic factor – consequences for the dental practice

Introduction: Antiresorptives are used in patients with osteoporosis and malignant tumors to inhibit resorption processes in the bone. Antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is an adverse drug reaction and is associated with a considerable impairment of quality of life. Therefore, prevention and early identification of ARONJ events are crucial.

Methods: The data of 249 patients (mean age: 68.8 ± 10.4 years) with 343 ARONJ events were retrospectively assessed according to etiology (extraction-related, denture-related, idiopathic), risk profile (high, moderate, low), and localization (maxilla/mandible; buccal/crestal/oral). For this purpose, Pearson's χ^2 -test and t-test for independent samples were applied. The significance level was set at $\alpha = 0.05$.

Results: The majority (88.4%) of patients received the antiresorptive drug as part of the oncologic treatment and thus exhibited a high risk profile. Extraction-related ARONJ (51.6%) were most frequently observed, followed by denture-related (30.3%) and idiopathic (18.1%). Most ARONJ were located in the mandible (69.4%). Regarding oro-buccal extension of the ARONJ, the buccal sites were significantly more often affected in the maxilla compared to the mandible ($p < 0.001$), whereas the oral sites were significantly more often affected in the mandible compared to the maxilla ($p < 0.001$). In this context, it should be noted that 75.6% of idiopathic ARONJ of the mandible extended to the oral sites. Molars were significantly more frequently affected (51.8%; $p < 0.001$) than premolars and anterior teeth.

Discussion and conclusion: Patients with a high risk profile are known to be susceptible for the development of ARONJ following tooth extractions. The high proportion of denture-related ARONJ underlines that high risk patients wearing removable partial and complete dentures should be closely monitored in the dental practice. Particular caution is required in patients with a thin soft tissue layer and missing keratinization. These anatomical peculiarities seem to predispose for idiopathic ARONJ and may explain the high occurrence in the area of the mylohyoid ridge.

Keywords: antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ); denture; etiology; idiopathic; localization; tooth extraction; risk profile

Folgende Ausschlusskriterien kamen zur Anwendung:

1. Gleichzeitiges Vorliegen einer malignen Tumorerkrankung im Bereich der Mundhöhle,
2. Radiatio im Kopf-Hals-Bereich,
3. Zahnentfernung unter Antiresorptivtherapie ohne Komplikationen im Sinne einer Kiefernekrose.

Es wurden 249 Patienten mit 343 behandelten ARONJ-Ereignissen in die vorliegende retrospektive Studie aufgenommen. Zunächst wurden anhand der vorhandenen Dokumente und insbesondere anhand der klinischen Fotos 3 Ätiologien unterschieden:

1. **Zahnextraktion:** Bei dieser Gruppe konnte durch die Anamnese, eine Überweisung, Akteneinträge und/oder Röntgenbilder sicher eine Zahnextraktion im Bereich der ARONJ eruiert werden (Abb. 1a–c).
2. **Prothesendruckstelle:** Der zweiten Gruppe wurden diejenigen Patienten zugewiesen, bei denen im Bereich der ARONJ ein herausnehmbarer Zahnersatz als ursächlich identifiziert werden konnte. Hierfür wurden verschiedene Quellen herangezogen. Entweder konnten anhand der klinischen Fotos im Bereich der Prothesensattel Druckstellen erkannt werden oder die Patientenunterlagen gaben Auskunft über rezidivierende Druckstellen. Weitere Hinweise konnten Dokumentationen über notwendige Anpassungen wie Unterfütterungen, Erweiterungen und das Einhalten von Prothesenkarenzen sein. Außerdem mussten eine Zahnextraktion und/oder andere invasive Eingriffe im Bereich der ARONJ sicher ausgeschlossen werden. Für die Bestimmung der Art des herausnehmbaren Zahnersatzes wurden neben der eingehenden zahnärztlichen Untersuchung, Patientenakten, zahn-technische Laboraufträge, Röntgenbilder und das umfassende Bildarchiv zu Rate gezogen. Somit konnte der vorhandene Zahnersatz sowohl in situ, als auch über die Retentionselemente (Klammerauflagen, Teleskope, Geschiebe, Stege und Implantate) erkannt und zugeordnet werden. Zusätzlich wurde bei der Daten-

den neben dem Ausgangsbefund auch der Krankheitsverlauf, Zweiteingriffe und der Endbefund fotodokumentiert. Die Daten der unterschiedlichen Quellen wurden zu einer Arbeitsliste zusammengefasst und ergaben 1598 Patienten. Bei allen potenziellen Fällen fand eine Sichtung der Patientenakten, der Arztbriefe und

der Röntgenbilder statt. Es wurden folgende Einschlusskriterien formuliert:

1. Kiefernekrose Stadium 2 oder 3 gemäß Positionspapier der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [30],
2. Nachgewiesene Einnahme von Antiresorptiva.

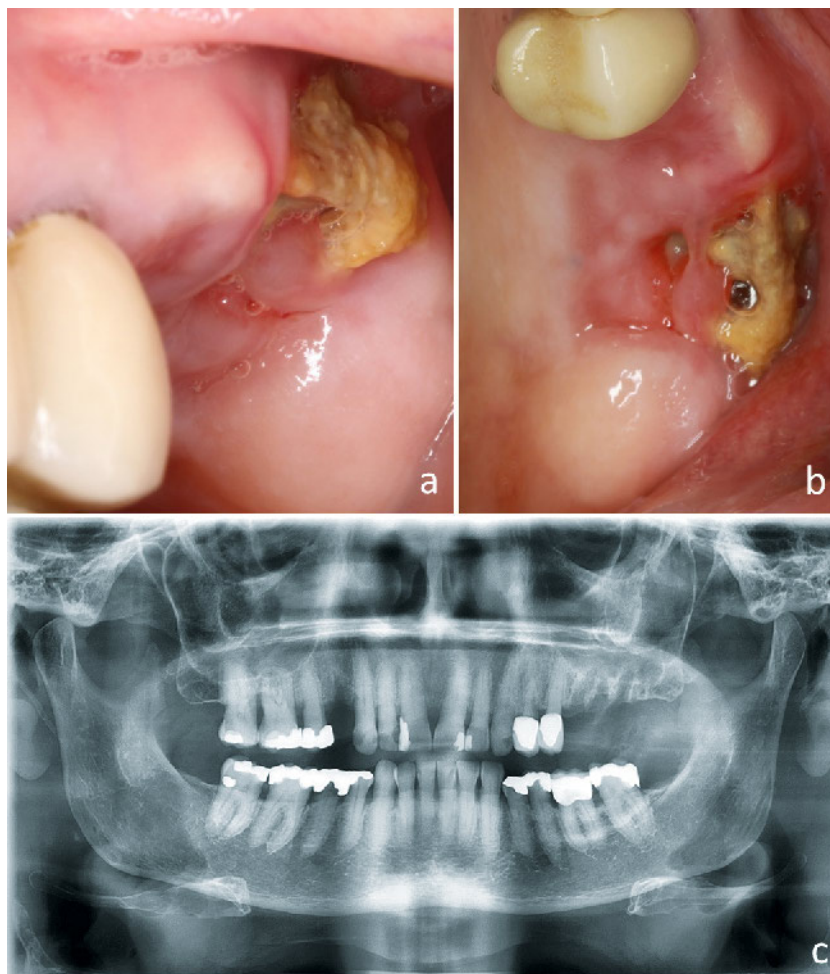


Abbildung 1a–c Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose Regio 27 nach erfolgter Extraktion der Zähne 14, 26 und 27 bei einer weiblichen Patientin (geb. 26.09.1933, Grunderkrankung: ossär metastasierendes Mammakarzinom)

- 1a: Ausdehnung der Kiefernekrose in der Ansicht von bukkal
 1b: Ausdehnung der Kiefernekrose in der Ansicht von okklusal
 1c: Orthopantomogramm vom Tag der Erstvorstellung

erhebung berücksichtigt, ob es sich bei dem herausnehmbaren Zahnersatz um eine partielle Prothese (mit oder ohne Freie) oder eine Totalprothese handelte (Abb. 2a–c).

3. **Idiopathische Ursache:** Der dritten Gruppe wurden alle Patienten zugeordnet, bei denen es spontan ohne nachweisbare Ursache zu einer ARONJ gekommen war (Abb. 3a–b).

Neben dem Alter, Geschlecht und Datum der Erstvorstellung wurden für jeden Patienten die Grunderkrankung, die Medikamentengruppe/n, die Applikationsform, die Verabreichungsdauer und das Einnahmetermin der Antiresorptiva erfasst. Entsprechend der zurzeit gültigen

S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose“ konnte so jede Patientin bzw. jeder Patient einem niedrigen, mittleren oder hohen Risikoprofil zugeordnet werden [32]. Diese Risikostratifikation war maßgeblich für die spätere statistische Auswertung. Um die Lokalisation der ARONJ systematisch erfassen und mögliche Prädilektionsstellen identifizieren zu können, wurden die betroffenen Regionen nach dem FDI-Zahnschema dokumentiert. Zusätzlich wurde differenziert, welche Bereiche (bukkal, krestal, oral) von einer ARONJ betroffen waren. Hierbei waren Mehrfachangaben möglich.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., Armonk, NY,

USA). Die Patienten wurden anhand der Ätiologie (Zahnextaktion, Prothesendruckstelle, idiopathisch) und des Risikoprofils (niedrig, mittel, hoch) Gruppen zugewiesen. Für Gruppenvergleiche wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei allen statistischen Tests bei $\alpha = 0,05$. Für die Darstellung der deskriptiven Daten wurde die Patientin bzw. der Patient als statistische Einheit festgelegt. Die statistische Auswertung wurde Ereignis-spezifisch und Zahntyp-spezifisch (Frontzähne, Prämolaren, Molaren) durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 99 Männer und 150 Frauen in die Studie einbezogen. Das Durchschnittsalter bei der Erstvorstellung lag bei $68,8 \pm 10,4$ Jahren, wobei die jüngste Patientin 27,9 und der älteste Patient 91,9 Jahre alt waren. Bei 29 Patienten lag als Grunderkrankung eine primäre oder sekundäre Osteoporose und bei 220 eine maligne Tumorerkrankung vor. Darunter waren bei den Frauen das ossär metastasierende Mammakarzinom ($n = 93$) und bei den Männern das ossär metastasierende Prostatakarzinom ($n = 66$) am häufigsten vertreten. Die unterschiedlichen Grunderkrankungen sind in Abbildung 4 dargestellt. Die meisten Patienten (82,3%) erhielten zum Zeitpunkt des Auftretens der Kiefernekrose eine antiresorptive Monotherapie (BP: 70,3%, mAK: 11,2%, AH: 0,8%). Bei 16,1% der Patienten wurde eine medikamentöse Zweifachtherapie (BP und mAK: 10,0%, BP und AH: 5,6%, mAK und AH: 0,4%) und bei 1,6% der Patienten eine medikamentöse Therapie mit 3 Antiresorptiva durchgeführt. Patienten, denen Bisphosphonate verordnet wurden, erhielten diese überwiegend intravenös (86,7%). Schließlich konnten 16 Patienten einem niedrigen, 13 einem mittleren und 220 einem hohen Risikoprofil zugeordnet werden. Die ARONJ trat bei den untersuchten Patienten $3,8 \pm 3,0$ Jahre (Minimum: 0,1 Jahre, Maximum: 24,0 Jahre) nach Beginn der Antiresorptivatherapie auf. Bei 46 Patienten (18,5%) trat diese Komplikation schon innerhalb des ersten Jah-

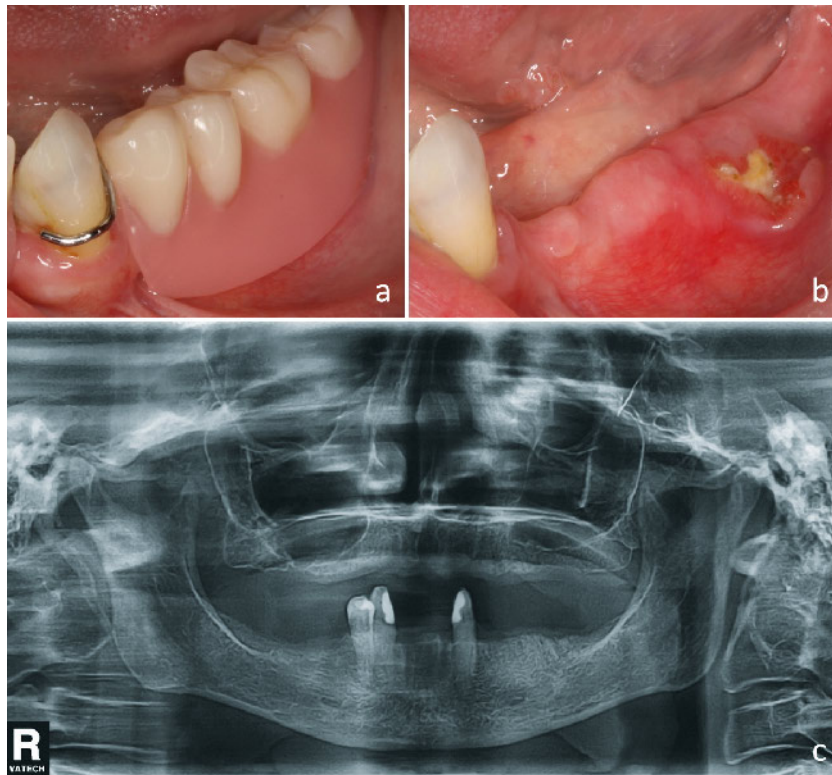


Abbildung 2a–c Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose Regio 36/37 bei einer weiblichen Patientin (geb. 23.11.1941, Grunderkrankung: ossär metastasierendes Mamma-karzinom) mit einer herausnehmbaren partiellen Prothese
 2a: Ausdehnung der Kiefernekrose in der Ansicht von bukkal (mit Prothese)
 2b: Ausdehnung der Kiefernekrose in der Ansicht von bukkal (ohne Prothese)
 2c: Orthopantomogramm vom Tag der Erstvorstellung

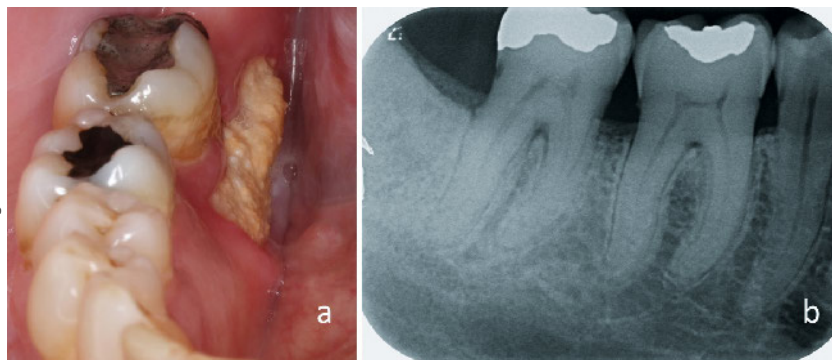


Abb. 1–3: MKG-Chirurgie

Abbildung 3a–b Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose Regio 47 lingual ohne erkennbare Ursache (idiopathisch) bei einem männlichen Patienten (geb. 23.11.1946, Grunderkrankung: ossär metastasierendes Prostatakarzinom)
 3a: Ausdehnung der Kiefernekrose in der Ansicht von lingual
 3b: Zahnfilm der Zähne 45 bis 47

res auf. Die Dauer der Antiresorptiva-Medikation bis zum Auftreten der ARONJ zeigte zwischen den unterschiedlichen Risikoprofilen keinen signifikanten Unterschied. Bei zahlreichen Patienten lagen neben der Grunderkrankung weitere Allgemeinerkrankungen vor. So litten 83 Pa-

tienten (33,3%) an einer koronaren Herzerkrankung, 46 (18,5%) an Niereninsuffizienz und 44 (17,7%) an Diabetes mellitus. Unter den 249 Patienten waren 61 Raucher (24,5%) und 109 Patienten (43,8%) mit einer röntgenologisch gesicherten Parodontitis.BB

Da bei einigen Patienten mehrere ARONJ-Ereignisse mit zum Teil unterschiedlicher Ätiologie vorhanden waren, wurde für die folgende Auswertung die statistische Einheit geändert. Die Patienten-basierte Auswertung wurde durch eine Ereignis-bezogene Analyse ersetzt. Unter den 249 Patienten konnten insgesamt 343 ARONJ-Ereignisse identifiziert werden (Tab. 1). Diese wurden zunächst hinsichtlich ihrer Ätiologie unterschieden. Bei 177 ARONJ (51,6%) konnte eine Zahnextraktion als ätiologischer Faktor identifiziert werden, 104 ARONJ (30,3%) waren Druckstellen-assoziiert und bei 62 ARONJ (18,1%) konnte kein ätiologischer Faktor identifiziert werden. Die Mehrzahl der ARONJ-Ereignisse war im Unterkiefer lokalisiert (69,4%). Diese Überrepräsentation des Unterkiefers war unabhängig von der Ätiologie gegeben. Im nächsten Schritt sollte überprüft werden, ob es in Abhängigkeit von der Lokalisation (Oberkiefer, Unterkiefer) und vom ätiologischen Faktor (Zahnextraktion, Druckstelle, idiopathisch) ein gehäuftes Auftreten von ARONJ im bukkalen, krestalen oder oralen Kieferbereich gab. Hierbei zeigte sich, dass sich die ARONJ des Oberkiefers signifikant häufiger auf die bukkalen Kieferabschnitte erstreckten als die des Unterkiefers. Umgekehrt waren die oralen Bereiche des Unterkiefers signifikant häufiger von ARONJ betroffen als die des Oberkiefers. Diese Phänomene waren sowohl bei Betrachtung aller ARONJ-Ereignisse als auch bei differenzierter Betrachtung nach ätiologischen Faktoren zu beobachten (Tab. 2). Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von ARONJ wie Rauchgewohnheiten, Diabetes mellitus und eine parodontale Erkrankung in der Vorgeschichte wurden im Anschluss ausgewertet. Unter den 343 ARONJ-Ereignissen wurden 91 Raucher, 62 Diabetiker und 162 Parodontitisfälle ermittelt. Es wurde untersucht, ob diese Risikofaktoren in allen 3 Ätiologiegruppen homogen verteilt waren. Der Chi-Quadrat-Test zeigte mit $p = 0,007$ eine Überrepräsentation von Diabetikern und mit $p = 0,016$ eine Überrepräsentation von Rauchern bei den Druckstellen-assoziierten ARONJ. Bei Betrachtung aller ARONJ-Ereignisse war der Anteil an heraus-

Ätiologie	Kiefernekrosen (n [%])					
	insgesamt	nach Lokalisation		nach Risikoprofil		
		Oberkiefer	Unterkiefer	niedrig	mittel	hoch
Ex	177	54 (30,5%)	123 (69,5%)	9 (5,1%)	8 (4,5%)	160 (90,4%)
DS	104	30 (28,8%)	74 (71,2%)	5 (4,8%)	8 (7,7%)	91 (87,5%)
idiopathisch	62	21 (33,9%)	41 (66,1%)	3 (4,8%)	2 (3,2%)	57 (91,9%)
insgesamt	343	105 (30,6%)	238 (69,4%)	17 (5,0%)	18 (5,2%)	308 (89,8%)

Tabelle 1 Anzahl an Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen differenziert nach Lokalisation, Risikoprofil und ätiologischem Faktor (Ex: Zahnextraktion; DS: Prothesendruckstelle)

Ätiologie		Kiefernekrosen						
		insgesamt	bukkal		krestal		oral	
			n (%)	p-Wert*	n (%)	p-Wert*	n (%)	p-Wert*
alle	OK	105	89 (84,8%)	< 0,001	60 (57,1%)	0,958	15 (14,3%)	< 0,001
	UK	238	105 (44,1%)		133 (55,9%)		114 (47,9%)	
Ex	OK	54	46 (85,2%)	< 0,001	34 (63,0%)	0,634	8 (14,8%)	0,002
	UK	123	68 (55,3%)		80 (65,0%)		46 (37,4%)	
DS	OK	30	28 (93,3%)	< 0,001	15 (50,0%)	0,752	3 (10,0%)	< 0,001
	UK	74	24 (32,4%)		39 (52,7%)		37 (50,0%)	
idiopathisch	OK	21	15 (71,4%)	0,003	11 (52,4%)	0,166	4 (19,0%)	< 0,001
	UK	41	13 (31,7%)		14 (34,1%)		31 (75,6%)	

Tab. 1, 2: K. Adam

Tabelle 2 Kieferspezifisches Manifestationsmuster Antiresorptiva-assoziiierter Kiefernekrosen differenziert nach ätiologischem Faktor und oro-vestibulärer Ausdehnung (Ex: Zahnextraktion; DS: Prothesendruckstelle; OK: Oberkiefer; UK: Unterkiefer; *: Chi-Quadrat-Test nach Pearson)

nehmbarem Zahnersatz mit 59,8% (n = 205) hoch. Hierbei handelte es sich in 75,1% der Fälle (n = 154) um partielle Prothesen und in 24,9% der Fälle (n = 51) um Totalprothesen. Bei den nachweislich Druckstellen-assoziierten ARONJ lag der Anteil an Totalprothesenträgern noch höher (32,7%). Zudem waren in dieser Gruppe lediglich drei partielle Prothesen (4,3%) zur

Versorgung einer Schalllückensituation konstruiert worden, wohingegen die überwiegende Mehrheit (95,7%) zur Versorgung einer Freiendsituation diente.

Da viele ARONJ nicht nur auf eine Zahnposition beschränkt waren, wurde die folgende statistische Auswertung Zahntyp-spezifisch durchgeführt. Insgesamt erstreckten sich die

343 ARONJ-Ereignisse auf 602 Zahnpositionen. Molaren (51,8%) waren im Vergleich zu Frontzähnen (21,3%) und Prämolaren (26,9%) signifikant häufiger betroffen (χ^2 : p < 0,001). Diese Überrepräsentation des Molarenbereichs war in beiden Kiefern, bei allen drei ätiologischen Faktoren und bei Vorliegen des hohen Risikoprofils gegeben (Abb. 5).

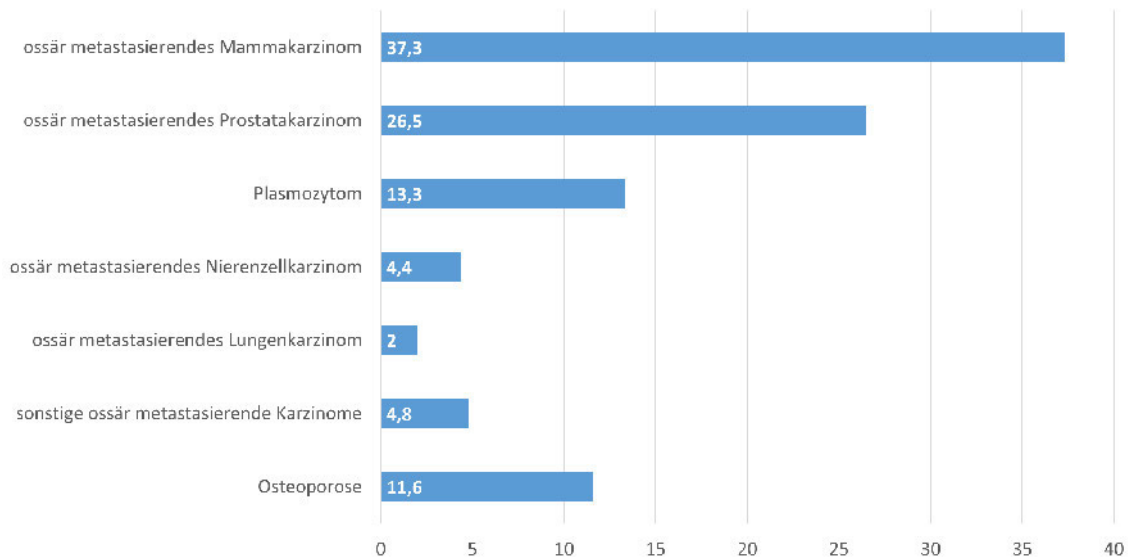


Abbildung 4 Prozentuale Verteilung der verschiedenen Grunderkrankungen

Unter „sonstige Karzinome“ wurden folgende Tumorentitäten zusammengefasst: ossär metastasierendes Urothelkarzinom, Leberzellkarzinom, Uteruskarzinom, Labienkarzinom, Cancer of unknown primary und Non-Hodkin-Lymphom

Diskussion

Ossäre Metastasen solider Tumoren führen durch osteolytische Prozesse zu einer negativen Knochenbilanz und in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium zu Skelett-assoziierten Ereignissen (pathologische Frakturen, spinales Kompressionssyndrom, Hyperkalziämie, Anämie), die mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Vor diesem Hintergrund sind Antiresorptiva für die betroffenen Patienten ein Segen, weil sie nachweislich das Risiko für Skelett-assoziierte Ereignisse senken und zu einer verbesserten Lebenserwartung beitragen [15, 19, 24]. Neben diesen positiven Effekten besteht insbesondere bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil die Gefahr, eine ARONJ zu entwickeln. In der Literatur werden für Patienten mit einem hohen Risikoprofil in Abhängigkeit vom Studiendesign stark schwankende Ereignisraten beschrieben. In einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Studie mit einem Untersuchungszeitraum von 4 Jahren lag die Ereignisrate einer ARONJ bei einer intravenösen Bisphosphonattherapie bei 1,0% und bei hochdosierter Denosumabtherapie bei 3,6% [10]. Eine weitere Untersuchung konnte abhängig von der Grunderkrankung eine Ereignisrate von 2,1% bei Patientinnen mit

Mammakarzinom, von 3,8% bei Patienten mit Prostatakarzinom und von 5,2% bei Patienten mit multiple Myelom nachweisen [29]. Für Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Risikoprofil sind deutlich niedrigere Ereignisraten beschrieben worden [29]. Entsprechend wurden in einer brasilianischen Querschnittsstudie 153 Osteoporosepatientinnen mit Bisphosphonaten therapiert und keine von ihnen entwickelte innerhalb des Untersuchungszeitraums eine ARONJ [33]. Passend zu diesen Ereignisraten lag der Anteil an Patienten mit einem hohen Risikoprofil in der vorliegenden Untersuchung bei 88,4%, während Patienten mit einem niedrigen (6,4%) und mittleren Risikoprofil (5,2%) zu deutlich geringeren Anteilen vertreten waren. Bei differenzierter Betrachtung zeigte sich, dass das ossär metastasierende Mammakarzinom (37,3%), das ossär metastasierende Prostatakarzinom (26,5%) und das multiple Myelom (13,3%) am häufigsten vertreten waren. In einer von Hoefert im Jahr 2012 veröffentlichten Arbeit wurden 195 Patienten mit BRONJ untersucht [12]. Auch hier war das Mammakarzinom mit 39,1% die häufigste Grunderkrankung, gefolgt vom multiplen Myelom mit 21,7% und dem Prostatakarzinom mit 14,0%.

In der vorliegenden Untersuchung waren 51,6% der ARONJ-Ereignisse auf eine vorausgegangene Zahnextraktion, 30,3% auf eine Prothesendruckstelle und 18,1% auf eine idiopathische Ursache zurückzuführen. Im Positionspapier der American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons aus dem Jahr 2014 werden chirurgische Eingriffe im dento-alveolären Bereich und speziell Zahnextraktionen als wesentlicher lokaler Risikofaktor für die Entstehung einer ARONJ genannt [31]. In einer retrospektiven Studie, die 149 Patienten mit ARONJ untersuchte, waren 53,7% der Fälle mit einer Zahnextraktion, 8,1% mit einer Prothesendruckstelle und 36,2% mit einer idiopathischen Ursache assoziiert [36]. Während der prozentuale Anteil an Extraktions-assoziierten ARONJ im Wesentlichen mit dem unserer Untersuchung übereinstimmt, weichen die Anteile der Druckstellen-assoziierten und idiopathischen ARONJ doch deutlich von unseren Ergebnissen ab. In diesem Zusammenhang ist es wahrscheinlich, dass es uns durch die umfassende Fotodokumentation im Vergleich zu anderen retrospektiven Auswertungen besser möglich war, die Ursache der ARONJ zu rekonstruieren und insbesondere Druckstellen-assoziierte ARONJ als solche zu identifizieren.

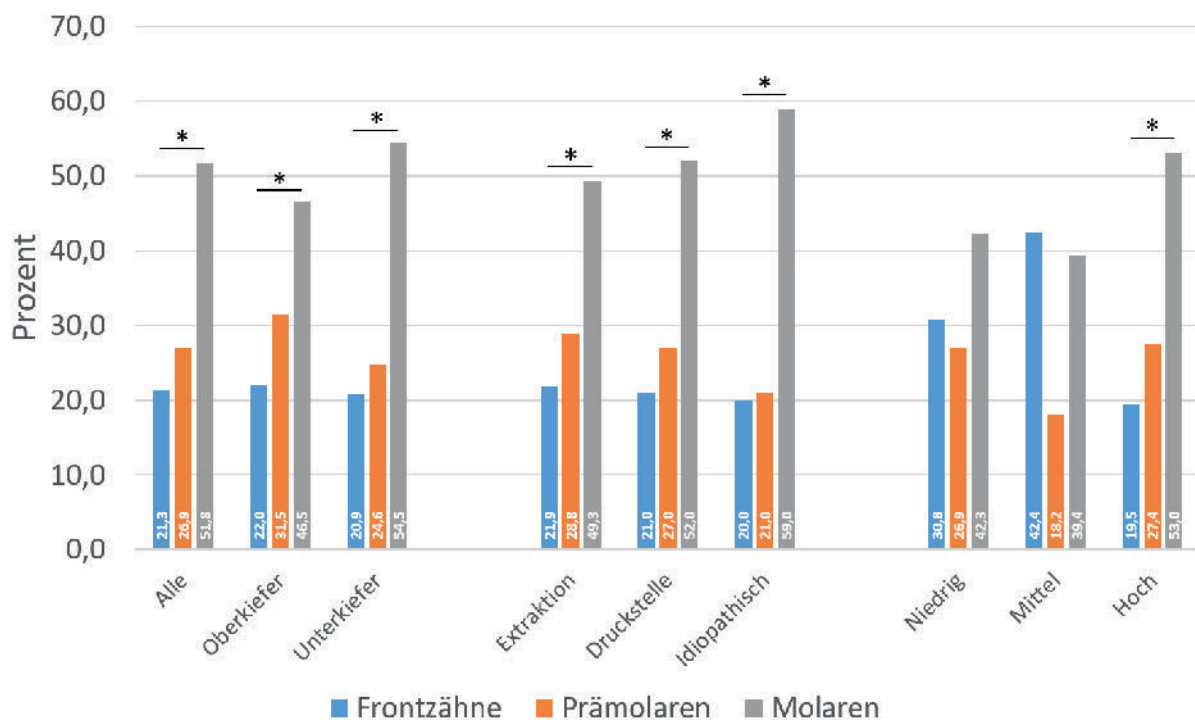


Abb. 4, 5: K. Adam

Abbildung 5 Prozentuale Verteilung der Kiefernekrose-Ereignisse in den unterschiedlichen Zahnregionen (Frontzähne, Prämolaren, Molaren) differenziert nach Lokalisation (Oberkiefer, Unterkiefer), Ätiologie (Extraktion, Prothesendruckstelle, idiopathisch) und Risiko-profil (niedrig, mittel, hoch)

*: $p < 0,001$; Chi-Quadrat-Test

Das Stadium einer ARONJ bei Erstvorstellung ist ein wesentlicher prognostischer Faktor für den Erfolg sowohl einer konservativen, als auch einer chirurgischen Therapie. Je früher eine ARONJ diagnostiziert wird, umso größer sind die Aussichten, sie erfolgreich konservativ zu therapieren [25]. Auch das Ausmaß und die Erfolgsaussichten einer chirurgischen Intervention hängen maßgeblich vom Stadium der ARONJ ab [16]. Daher kommt der frühzeitigen Identifizierung von ARONJ im Rahmen zahnärztlicher Vorsorgeuntersuchungen eine entscheidende Bedeutung zu. Hierbei ist es für den niedergelassenen Zahnarzt von Interesse, welche Bereiche des Ober- und Unterkiefers ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer ARONJ aufweisen. In unserer Untersuchung waren 69,4% der ARONJ-Ereignisse im Unterkiefer und 30,6% im Oberkiefer lokalisiert. Die bevorzugte Manifestation im Bereich des Unterkiefers ist mittlerweile wissenschaftlich gesichert [1, 2, 14]. Auch dass die ARONJ in beiden

Kiefer signifikant häufiger im Seitenzahnbereich als im Frontzahnbereich lokalisiert waren, konnte bereits von anderen Arbeitsgruppen nachgewiesen werden [2]. Nach unserem Kenntnisstand existieren jedoch bislang keine Daten, ob ARONJ in oro-vestibulärer Ausdehnung ein kieferspezifisches Muster aufweisen. Für den Oberkiefer war hierbei zu beobachten, dass die ARONJ in 84,8% der Fälle eine bukkale Mitbeteiligung aufwies, während die krestalen und palatinalen Bereiche des Kieferkamms nur in 57,1% bzw. 14,3% der Fälle betroffen waren. Dieses Muster konnte bei Extraktions-assoziierten, Druckstellen-assoziierten und idiopathischen ARONJ beobachtet werden, wobei Druckstellen-assoziierte ARONJ prozentual gesehen am häufigsten eine bukkale Mitbeteiligung (93,3%) zeigten. Im Vergleich zum Oberkiefer waren die ARONJ des Unterkiefers signifikant häufiger auch lingual lokalisiert. Dieses Phänomen war für alle Ätiologien nachweisbar, aber besonders auffällig bei den ARONJ idiopathi-

scher Genese, die in 75,6% der Fälle auf der lingualen Seite des Kieferkamms in Erscheinung traten. Da die oro-vestibuläre Ausdehnung von ARONJ bislang nicht untersucht wurde, existieren in der Literatur keine Informationen über mögliche Ursachen der beschriebenen Phänomene. Unserer Ansicht nach ist hierfür ein Zusammenspiel von traumatischen, funktionellen, anatomischen und prothetischen Faktoren verantwortlich. Mittlerweile ist bekannt, dass eine kontinuierliche Medikation mit Antiresorptiva zu einer erhöhten Akkumulation von Mikrorissen im knöchernen Skelett führt [17]. Hiervon scheinen Bereiche intensiver Beanspruchung wie die Molarenregionen des Ober- und Unterkiefers in besonderem Maße betroffen zu sein [11]. Die Besiedelung der Mikrorisse durch orale Mikroorganismen kann insbesondere für ARONJ idiopathischer Genese eine Erklärung sein.

Eine weitere Ursache für die Entstehung von ARONJ stellen Schleimhautulzerationen dar, die in den meis-

ten Fällen auf eine traumatische Ursache zurückzuführen sind [6, 34]. Hierbei scheinen Bereiche mit einer dünnen Mukosa deutlich anfälliger für eine Ulcusbildung zu sein als solche mit einer dicken, keratinisierten Schleimhaut. In der Literatur wurde wiederholt der linguale Bereich des Unterkiefers und hier im Speziellen die Linea mylohyoidea mit idiopathisch auftretenden Ulcera in Verbindung gebracht [18, 27]. Auch dieser Bereich weist eine sehr dünne Schleimhautdecke auf und ist aufgrund seiner exponierten Lage einer besonderen Beanspruchung ausgesetzt. Der Oberkiefer hingegen ist im Bereich des Gaumens mit einer sehr dicken mastikatorischen Mukosa ausgekleidet, die den darunterliegenden Knochen effektiv vor traumatischen Verletzungen zu schützen scheint. Entsprechend konnten wir nur in 14,3% aller ARONJ-Ereignisse eine palatinale Mitbeteiligung beobachten und speziell Druckstellen-assoziierte ARONJ erstreckten sich lediglich in 10,0% der Fälle auf den Gaumen.

Bei Patienten mit herausnehmbarem, tegumental gelagertem Zahnersatz sind der Ober- und Unterkiefer Druckbelastungen ausgesetzt, die vornehmlich zu einer zentripetal-gerichteten Atrophie des Oberkiefers und einer zentrifugal-gerichteten Atrophie des Unterkiefers führen. Daraus resultiert eine veränderte Prothesenstatik und eine veränderte Belastung des Prothesenlagers. Mit zunehmender Atrophie ist insbesondere bei Laterotrusionbewegungen mit einer im Oberkiefer vermehrt bukkal und im Unterkiefer vermehrt lingual gelegenen Belastung des Prothesenlagers zu rechnen. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass Druckstellen-assoziierte ARONJ im Oberkiefer vorwiegend bukkal und im Unterkiefer vorwiegend lingual lokalisiert sind. Darüber hinaus belegen Untersuchungen, dass ein Großteil von herausnehmbarem, tegumental gelagertem Zahnersatz einen schlechten Sitz und folglich Unterfütterungsbedarf aufweist [21, 23]. Durch die unzureichende Kongruenz zwischen Prothesenbasis und -lager ist mit Druckspitzen und in der Folge mit Schleimhautverletzungen zu rechnen, die die Entstehung einer ARONJ begünstigen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstreichen, wie wichtig es ist, lokale Risikofaktoren in der Mundhöhle idealerweise vor Beginn der Antiresorptivtherapie zu eliminieren. Übereinstimmend zu dieser Forderung konnten Bonacina et al. 2011 zeigen, dass die Identifikation und Behandlung dentaler Risikofaktoren (Wurzelreste, Karies, periapikale Läsionen, Parodontitis, Prothesen mit insuffizienter tegumentaler Lagerung) einen entscheidenden Beitrag dazu leisten, der Entstehung von ARONJ vorzubeugen [5].

Schlussfolgerung

Jeder Zahnärztin und jedem Zahnarzt werden im klinischen Alltag Patienten begegnen, denen Antiresorptiva verordnet wurden. Die Tatsache, dass chirurgische Interventionen wie Zahnextraktionen bei solchen Patienten ARONJ verursachen können, ist bekannt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Bedeutung von Druckstellen-assoziierten ARONJ. Jede zahnärztliche Praxis kann über eine disziplinierte Nachsorge von Patienten mit tegumental gelagertem Zahnersatz zu einer Reduktion von ARONJ-Ereignissen beitragen. Dies gilt auch für Patienten mit Totalprothesen und sollte eine Kontrolle der statischen und dynamischen Okklusion sowie der Prothesenpassung beinhalten. Eine frühzeitige Unterfütterung ggf. mit weichbleibenden Materialien kann dazu beitragen, das Risiko von ARONJ zu senken.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

1. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J et al.: Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg* 2018; 46: 1515–1525
2. Álvares Furtado I, Franco Caldas C, Lança F, Salvado e Silva F: Anatomic factors related to bisphosphonate osteo-

necrosis of the jaws: a Portuguese retrospective study. *Acta Med Port* 2012; 25: 106–110

3. Baron R, Ferrari S, Russell RG: Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48: 677–692
4. Bartl R, Frisch B, Tresckow E, Bartl C: Bisphosphonates in medical practice: actions-side effects-indications-strategies. Springer Science & Business Media; Berlin 2007
5. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A: Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011; 77: b147
6. Chang J, Hakam AE, McCauley LK: Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Curr Osteoporos Rep* 2018; 16: 584–595
7. Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bizikjian JP, Russell RGG: Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol* 2019; 85: 1052–1062
8. Hadji P, Hardtstock F, Wilke T, et al.: Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis. *Arch Osteoporos* 2020; 15: 127
9. Hadjidakis DJ, Androulakis II: Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 385–396
10. Hallmer F, Andersson G, Götrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjørnland T: Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 126: 477–485
11. Hoefert S, Schmitz I, Tannapfel A, Eufinger H: Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clin Oral Investig* 2010; 14: 271–284
12. Hoefert S: Prothesendruckstellen als Risiko einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose. *ZWR – Das Deutsche Zahnärzteblatt* 2012; 121: 564–571
13. Hongo M, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Ishikawa Y, Shimada Y: Additive effect of elcatonin to risedronate for chronic back pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 432–439
14. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al.: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Com-

mittee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab* 2017; 35: 6–19

15. Jeon HL, Oh IS, Baek YH, et al.: Zoledronic acid and skeletal-related events in patients with bone metastatic cancer or multiple myeloma. *J Bone Miner Metab* 2020; 38: 254–263

16. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al.: Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 3–23

17. Kim JW, Landayan ME, Lee JY, et al.: Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 2251–2258

18. Lidhar T, Ethunandan A, Ethunandan M: Spontaneous oral ulceration with bone sequestration: its relevance in current clinical practice. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2020; 58: e75–e79

19. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al.: Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev* 2017; 11: 321

20. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1117

21. Nevalainen MJ, Rantanen T, Närhi T, Ainamo A: Complete dentures in the prosthetic rehabilitation of elderly persons: five different criteria to evaluate the need for replacement. *J Oral Rehabil* 1997; 24: 251–258

22. Ng KW, Romas E, Donnan L, Findlay DM: Bone biology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 1–22

23. Niibe K, Ouchi T, Iwasaki R, Nakagawa T, Horie N: Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res* 2015; 59: 3–5

24. O’Carrigan B, Wong MH, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A: Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD003474

25. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M: Medication-relat-

ed osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* 2018; 69: 177–187

26. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME: Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 97–104

27. Peters E, Lovas GL, Wysocki GP: Lingual mandibular sequestration and ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 739–743

28. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Ausgabe, Berlin 2019

29. Rugani P, Walter C, Kirnbauer B, Acham S, Begus-Nahrman Y, Jakse N: Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma. *Dent J (Basel)* 2016; 4: 32

30. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2–12

31. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938–1956

32. Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, et al.: S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen 2017, AWMF Registernummer: 007–091

33. Soares AL, Simon S, Gebrim LH, Nazário ACP, Lazaretti-Castro M: Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 2020; 28: 2265–2271

34. Thermos G, Kalogirou EM, Tosios KI, Sklavounou A: Oral ulceration with bone sequestration: Retrospective study of eight cases and literature review. *Oral Dis* 2019; 25: 515–522

35. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M: Physiology and pharmacology of non-bisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012; 78: c85

36. Yazdi PM, Schiodt M: Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119: 416–422



Foto: MHH

STEPHAN BRACHMANN
Klinik für Zahnerhaltung,
Parodontologie und
Präventive Zahnheilkunde,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover



Foto: MHH

DR. KNUT ADAM
Klinik für Zahnerhaltung,
Parodontologie und
Präventive Zahnheilkunde,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
adam.knut@mh-hannover.de