



**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Fakultät für Medizin

**Der Behandlungsverlauf von Patienten mit Osteonekrose des  
Kiefers bis hin zur Kieferrekonstruktion**

Nikolai Julian Ludwig Tschürtz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen  
Grades eines

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. Jochen Weitz
2. Priv.-Doz. Dr. Julia Slotta-Huspenina

Die Dissertation wurde am 25.08.2021 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2022 angenommen.

**Für meine Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>2</b>
<b>Osteonekrosen des Kiefers</b> .....	<b>3</b>
Klassifikation .....	3
<b>Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ)</b> .....	<b>4</b>
Bisphosphonat- assoziierte Kiefernekrosen.....	5
Monoklonale Antikörper (Denosumab; Prolia, XGEVA®) .....	6
Ätiologie und Risikofaktoren.....	7
Klinisches Erscheinungsbild.....	8
Diagnostik und Screening .....	9
<b>Infizierte Osteoradionekrose</b> .....	<b>10</b>
Ätiologie und Risikofaktoren.....	11
Klinisches Bild einer Osteoradionekrose.....	12
Screening- und Diagnostik einer Osteoradionekrose.....	13
<b>Gegenüberstellung ARONJ und ORN</b> .....	<b>14</b>
<b>Therapiemöglichkeiten und Prävention der Osteonekrosen des Kiefers</b> .....	<b>17</b>
Prävention .....	17
Konservative Therapie .....	19
Operative Therapie .....	20
Rekonstruktion .....	21
Mikrovaskuläre Transplantate zur knöchernen Rekonstruktion .....	22
<b>Zielsetzung</b> .....	<b>26</b>
<b>Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
<b>Kollektiv</b> .....	<b>28</b>
<b>Datenerhebung</b> .....	<b>29</b>
<b>Statistische Methoden</b> .....	<b>32</b>
<b>Literaturrecherche</b> .....	<b>32</b>
<b>Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
<b>Deskriptive Statistik</b> .....	<b>33</b>
Patientenkollektiv und Erkrankung .....	33
Zugrundeliegendes Therapieregime .....	36

Ausmaß der Kontinuitätsresektion .....	37
<b>Explorative Statistik .....</b>	<b>38</b>
Zeitlicher Verlauf der Osteonekrose des Kiefers vom Diagnosezeitpunkt der Grunderkrankung bis hin zur Kieferteilresektion .....	38
Anzahl der Dekortikationen .....	41
Vergleich des Zeitintervalls bis zur Notwendigkeit einer Kieferteilresektion im Hinblick auf die durchgeführte operative Therapie .....	43
Einfluss von Risikofaktoren auf den Verlauf einer Osteonekrose des Kiefers ...	43
<b><i>Diskussion .....</i></b>	<b>45</b>
<b>Deskriptive Statistik – Patientenkollektiv, Erkrankung, Therapieregime und     Anzahl resezierter Kiefersegmente.....</b>	<b>46</b>
<b>Zeitlicher Verlauf der Osteonekrose des Kiefers vom Diagnosezeitpunkt der     Grunderkrankung bis zur Notwendigkeit einer Kieferteilresektion .....</b>	<b>50</b>
<b>Einfluss von Risikofaktoren auf den zeitlichen Verlauf der Osteonekrosen     des Kiefers .....</b>	<b>54</b>
<b><i>Schlussfolgerung/Zusammenfassung .....</i></b>	<b>56</b>
<b><i>Abbildungsverzeichnis .....</i></b>	<b>57</b>
<b><i>Tabellenverzeichnis .....</i></b>	<b>59</b>
<b><i>Literaturverzeichnis .....</i></b>	<b>60</b>
<b><i>Danksagung .....</i></b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
ARONJ	Antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose des Kiefers
BRONJ	Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose
CT	Computertomographie
DVT	Digitale Volumetomographie
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
IORN	infizierte Osteoradionekrose
i.v.	intravenös
M.	Musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
OPG	Orthopantomogramm
ONJ	Kiefernekrose (Osteonecrosis of the jaw)
ORN	Osteoradionekrose

## Einleitung

Osteonekrosen des Kopf-Hals-Bereichs betreffen meist die Kieferregion und können als Nebenwirkung einer Bestrahlung (Osteoradionekrose, ORN), einer Bisphosphonat- oder Antikörpertherapie (Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose, ARONJ) auftreten (Krüger 2018, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Es handelt sich hierbei um eine voranschreitende, entzündliche Destruktion des Knochens. Osteonekrosen des Kiefers sind schwerwiegende Erkrankungen, welche mit funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen verbunden sind (Felsenberg 2006, Ruggiero et al. 2009). Als Ursache für eine Kiefernekrose ist eine verminderte Durchblutung und eine herabgesetzte Abwehrkraft des Kiefers anzunehmen. Insgesamt liegt der Osteonekrose weiterhin eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde.

Der am häufigsten von einer Nekrose betroffene Knochen ist die Mandibula (Khan et al. 2015).

Klinisch imponiert sie als eine, meist durch odontogene Infektionen initiierte, voranschreitende Entzündung des Knochens. Leitsymptome können unter anderem freiliegender Knochen, Fistelbildung, unklare Zahnlockerung oder pathologische Frakturen sein.

Da konservativ-therapeutische Ansätze oftmals unzureichend sind, wird eine zusätzliche chirurgische Sanierung des betroffenen Bereichs erwogen.

Initial wird über Sequesterotomien oder Dekortikationen das nekrotische Gewebe abgetragen und der Knochen anschließend plastisch gedeckt. In fortgeschrittenen Stadien kann eine Kontinuitätsresektion des Kieferknochens mit mikrochirurgischer Rekonstruktion notwendig sein.

Der Verlauf der Kiefernekrose ab dem Diagnosezeitpunkt bis hin zur Notwendigkeit einer Kieferteilresektion ist bis dato nicht hinreichend untersucht, um eine Entwicklung und Prognose für die Patienten abzeichnen zu können. Ebenfalls ist der Vergleich einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose mit einer Osteoradionekrose nur eingeschränkt möglich, da es sich pathophysiologisch um unterschiedliche Erkrankungen handelt. Während die Therapie mit Antiresorptiva über eine gestörte Remodellierung den Knochen schädigt, kommt es bei einer Bestrahlung des Unterkiefers zu strahleninduzierter Schädigung der versorgenden Gefäße und

übermäßiger Fibrosierung des Knochens. Beides resultiert in einem fortschreitenden Zelluntergang, die Osteonekrose entsteht. Häufig lässt sich nur durch chirurgische Intervention eine Progredienz der Nekrose therapieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, den zeitlichen Verlauf der Kiefernekrose von Diagnosestellung über chirurgische Sanierungen bis hin zur Kontinuitätsresektion mit anschließender Rekonstruktion zu analysieren.

## Osteonekrosen des Kiefers

### Klassifikation

Die Osteonekrosen des Kiefers werden nach ihrer Genese unterteilt in

- 1) die antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ):  
Eine weitere Unterteilung kann in die durch Bisphosphonate induzierte Kiefernekrose und durch monoklonale Antikörper initiierte Kiefernekrose erfolgen.
- 2) die (infizierte) Osteoradionekrose (I)ORN



Abbildung 1: Klinisches Bild einer Osteonekrose des Kiefers

## Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ)

Die antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose wird vielfach initiiert durch eine Behandlung mit Bisphosphonaten oder durch monoklonale Antikörper (Abbildung 1). Definitionsgemäß liegt eine antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose bei Erfüllung folgender Kriterien vor (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018):

- a. Antiresorptive Therapie in der Anamnese
- b. Fehlende Radiotherapie des Kopf-Hals-Bereichs in der Anamnese
- c. Freiliegender Knochen für einen Zeitraum länger als 8 Wochen

Das Einsatzgebiet der Antiresorptiva umfasst in Deutschland neben der Osteoporose, dem Multiplen Myelom und dem Morbus Paget des Knochens auch die Behandlung ossär metastasierender, solider Tumore. Hierunter fallen auch die bundesweit häufigsten Krebserkrankungen der Frauen (Mammakarzinom) sowie der Männer (Prostatakarzinom) mit jährlich über 130.000 Neuerkrankungen (Coleman 2006, Guarneri et al. 2010, Smith et al. 2012, Bai et al. 2013, Hongo et al. 2015, von Moos et al. 2017, Otto et al. 2018, Gosch et al. 2019).

Bei der ARONJ handelt es sich um eine schwerwiegende Nebenwirkung der antiresorptiven Therapie, bei der mit funktionellen und ästhetischen Einschränkungen zu rechnen ist (Ruggiero et al. 2014). Weiterhin stellt sie durch häufige und langwierige Krankenhausaufenthalte eine gesundheitsökonomische Herausforderung dar (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Besonders der langjährige Einsatz von Medikamenten in Kombination mit hohen therapeutischen Spiegeln begünstigt die Entwicklung einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (Ficarra and Beninati 2007, Otto et al. 2011, Ruggiero et al. 2014). Es werden verschiedene Intervalle bis zum Auftreten von Nekrosen unter antiresorptiver Therapie beschrieben (Grbic et al. 2008, Rugani et al. 2014, Rogers et al. 2015).

Die Pathogenese der Erkrankung ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Ein direkter toxischer Effekt von Bisphosphonaten auf die orale Mukosa wurde beschrieben (Reid et al. 2007, Otto et al. 2018). Ebenfalls wird die Reduktion der Osteoklastenfunktion, die zu einer Reduktion der Knochenremodellierung führt, als Ursache vermutet. Dadurch wird ein negativer Einfluss auf physiologische Reparatur- und Abwehrmechanismen des Kiefers ausgeübt (Baron et al. 2011, Otto et al. 2018). Weiterhin wird die Angiogenese inhibiert, was zu einer Verschlechterung der



postinterventionellen Wundheilung führen kann (Allen and Burr 2009, Fantasia 2015, Otto et al. 2018).

### Bisphosphonat- assoziierte Kiefernekrosen

Die Gesamtinzidenz einer Osteonekrose unter hoch dosierter, intravenöser Bisphosphonattherapie liegt bei Patienten mit Osteoporose bei 0,001-0,01%. Bei Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung wird sie mit etwa 1-15% angegeben. Es kann eine Einteilung der Risikogruppen nach Indikation, Dosis und Verabreichungsform erfolgen (Khan et al. 2017, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Die Besonderheit der toxischen Verbindungen von Bisphosphonaten ist, dass diese durch Bindung an Calciumionen (Hydroxyapatit) spezifisch in den osteoklastischen Resorptionslakunen des Knochens wirken und nur dort ihre Wirkung entfalten können (Farrell et al. 2018, Voss et al. 2018).

Bei den Bisphosphonaten unterscheidet man die stickstoffhaltigen (Alendronat, Pamidronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat) von den stickstofffreien (Clodronat und Etidronat).

Beide führen über unterschiedliche Kaskaden zur Hemmung der Osteoklastentätigkeit und schließlich zur Apoptose (Russell et al. 2008).

Bisphosphonate können sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden, wobei bei der intravenösen Gabe von Bisphosphonaten ein größeres Risiko für die Entwicklung einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose angenommen wird (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Die Halbwertszeit von Bisphosphonaten wird mit 10-12 Jahren angegeben (Stopeck et al. 2010, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Als unmittelbare Nebenwirkungen werden Ulzerationen im Gastrointestinalbereich, muskuloskelettale Schmerzen, Elektrolytstörungen oder grippeähnliche Symptome bei parenteraler Verabreichung beschrieben (Diel et al. 2007, Kennel and Drake 2009). Selten kommt es bei längerfristiger Gabe zu Osteonekrosen oder pathologischen Frakturen. Diese gefürchteten Komplikationen treten in der Regel nach einigen Jahren der Therapie auf. Die Wertigkeit des Risikofaktors orale oder intravenöse Bisphosphonatgabe für das Auftreten der Osteonekrose ist aktuell nicht hinreichend geklärt sowie auch die Frage nach der Therapieunterbrechung bei Auftreten einer

antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (Pazianas et al. 2007, Dodson 2009, Hasegawa et al. 2013, Graefe 2016, Shudo et al. 2018).

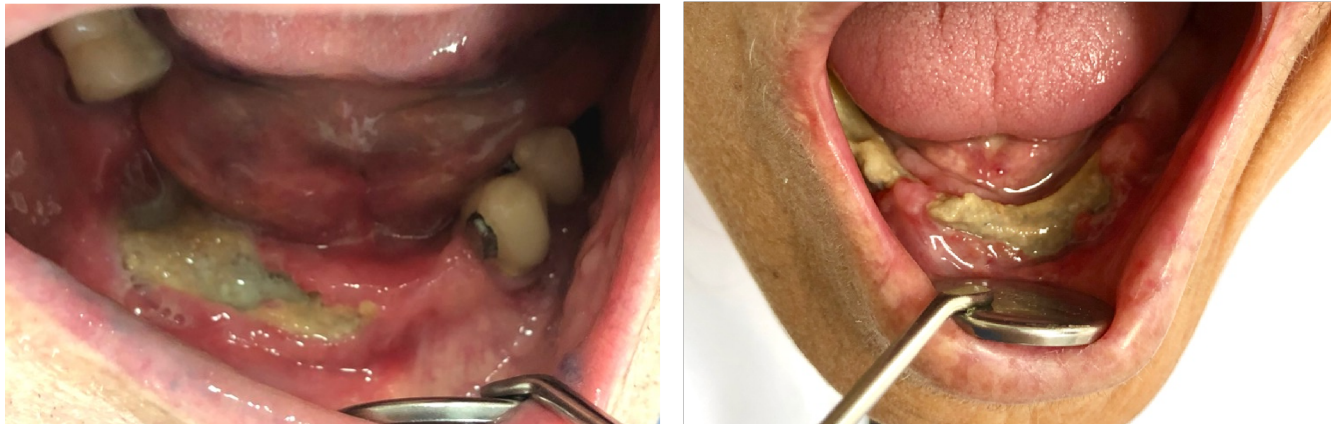


Abbildung 2: Klinisches Bild der antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose des Kiefers

#### Monoklonale Antikörper (Denosumab; Prolia, XGEVA®)

Als RANK-Liganden-Inhibitor (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B) wirkt der humane IgG-Antikörper Denosumab in der Kaskade der Osteoklastendifferenzierung (Sugimoto 2011, Voss et al. 2018). Durch Unterdrückung der osteoklastischen Tätigkeit kommt es zu einer erhöhten Knochendichte bei Osteoporose sowie Verminderung pathologischer Frakturen und Schmerzen bei Patienten mit metastasierten malignen Grunderkrankungen (Otto et al. 2018). Der vollständige pathogenetische Mechanismus ist allerdings noch nicht abschließend geklärt (Voss et al. 2018).

Denosumab hat im Vergleich zu Bisphosphonaten eine wesentlich kürzere Halbwertszeit von durchschnittlich 26 Tagen, weswegen nach 6 Monaten Therapiepause kein Risiko für die Entwicklung einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose mehr angenommen wird (Baron et al. 2011, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Die Prävalenz einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose nach Denosumab-Gabe wird sehr heterogen angegeben. Die Inzidenz scheint allerdings mit der Therapiedauer zu steigen (Smith et al. 2012, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Das Nebenwirkungsspektrum der monoklonalen Antikörper umfasst Infektionen der Atemwege, der Harnwege sowie gastrointestinale Nebenwirkungen. Die Osteonekrose wird insgesamt seltener beschrieben als bei der Bisphosphonattherapie (Graefe 2016).

Weitere Antikörper, bei denen eine antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose beschrieben wurde, sind Angiogeneinhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Sunitinib und Bevacizumab) (Guarneri et al. 2010, Beuselinck et al. 2012, Saad et al. 2012, Voss et al. 2018).

## Ätiologie und Risikofaktoren

Ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose ist die Behandlung mit Bisphosphonaten und einigen monoklonalen Antikörpern (Then et al. 2012, Otto et al. 2018).

Besonders eine lange Therapiedauer begünstigt die Entwicklung einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (Morgan et al. 2010, Stopeck et al. 2016, Otto et al. 2018). Initiiert wird diese Entwicklung meist durch eine intraorale Infektion, unter anderem durch Prothesendruckstellen, oder einen chirurgischen Eingriff, wie zum Beispiel eine Zahnextraktion (Dimopoulos et al. 2009, Otto et al. 2015, Troeltzsch et al. 2016).

Weiterhin spielen bestehende Grunderkrankungen wie ein Diabetes mellitus, eine Immunsuppression, Noxen - beispielsweise Nikotin und Alkohol - sowie eine schlechte Mundhygiene eine große Rolle bei der Entwicklung einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (Ficarra and Beninati 2007, Beuselinck et al. 2012, Otto et al. 2012).

Um das Risiko der Entwicklung einer ARONJ zu minimieren, ist eine geeignete Prophylaxe von großer Relevanz. Als Basismaßnahme sollte eine Aufklärung des Patienten über das bestehende Risiko erfolgen.

Grob können die Patienten in drei Risikogruppen unterteilt werden (Schiegnitz. E.; AlNawas 2018):

Patienten, welche Antiresorptiva im Rahmen der Behandlung einer primären Osteoporose erhalten, fallen in die Niedrig-Risiko-Gruppe. Die vermutete Prävalenz einer Osteonekrose wird hier mit initial 0,04% angegeben und steigt mit der Dauer der Behandlung auf bis zu 0,5% an.

Wird die Behandlung mit Antiresorptiva aufgrund einer medikamenten-induzierten Osteoporose, einer sekundären Osteoporose oder zur Vermeidung von skelettalen Ereignissen, z.B. pathologischen Frakturen oder bei Bestrahlung des Knochens verwendet, spricht man von einem intermediären Risiko. Durch die häufigere

intravenöse Anwendung oder durch Kombination mit Immunmodulatoren steigt hier die Prävalenz einer Osteonekrose auf bis zu 1% an. Ebenfalls in diese Gruppe fallen Patienten mit immunologischen Grunderkrankungen oder mit Erkrankungen, die sich negativ auf Wundheilungsprozesse auswirken. Als häufiges Beispiel sind Patienten mit einem Diabetes mellitus zu nennen.

Patienten, bei denen Antiresorptiva zur therapeutischen Behandlung onkologischer Erkrankungen eingesetzt werden, fallen in die Hoch-Risiko-Gruppe. Prävalenzraten werden hier sehr heterogen zwischen 1-21% beschrieben. Das Risiko ist dabei maßgeblich von der Dauer der Behandlung anhängig.

Daran angepasst sind regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen dringend angeraten (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018). Auch sollte vor Therapiebeginn eine zahnärztliche Fokussuche mit Zahnsanierung erfolgen. Durch Reduktion bakterieller Eintrittspforten wird die Wahrscheinlichkeit von zahnärztlichen Eingriffen unter der Therapie mit antiresorptiven Medikamenten minimiert (Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009, Matsumoto et al. 2017).

### Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Bild einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose kann sehr variabel sein. Meist imponieren enorale Schleimhautulcerationen, freiliegender Knochen, lokale Entzündungen, Foetor ex ore und Zahnlockerungen. Die Symptomatik kann vielfältig sein und bis hin zu pathologischen Kieferfrakturen reichen (Otto et al. 2012). Ebenfalls kann es zu Mund-Antrum-Verbindungen oder einer Hypästhesie des Versorgungsgebietes des III. Trigeminusastes kommen. Klinisch spricht man von einem positiven Vincent-Zeichen, wenn der Nervus alveolaris inferior betroffen ist. Dies kann bereits in frühen Stadien auftreten (Mawardi et al. 2009, Otto et al. 2009, Ruggiero et al. 2009, Otto et al. 2012).

Die Mandibula ist wesentlich häufiger betroffen als die Maxilla (Hoff et al. 2008, Otto et al. 2012).

Folgende Tabelle veranschaulicht die Stadien mit den jeweilig spezifischen Behandlungskonzepten:

<b>Stadium 0</b>	Unspezifische Symptome, ggf. radiologische Zeichen ohne Anzeichen einer Knochennekrose	Engmaschige Kontrollen um eine Progredienz rasch zu erkennen
<b>Stadium 1</b>	Nekrotischer Knochen (freiliegend/sondierbar) ohne Infektion (asymptomatisch)	Verbesserung der Mundhygiene Mundspüllösungen ggf. Dekortikation
<b>Stadium 2</b>	Nekrotischer Knochen (freiliegend/sondierbar) mit Infektion (symptomatisch)	Dekortikation Systemische Antibiose Schmerzkontrolle
<b>Stadium 3</b>	s. Stadium 2 + extraorale Fisteln, pathologische Frakturen, ausbreitende Nekrosen oder Mund-Antrum-Verbindungen	Operative Sanierung; Dekortikation, ggf. Kontinuitätsresektion systemische Antibiose

Tabelle 1: Stadien und Behandlungskonzepte der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose gemäß den Empfehlungen der AAOMS (Ruggiero et al. 2014)

## Diagnostik und Screening

In den meisten Fällen erfolgt die Diagnose aufgrund spät eintretender Symptomatik erst im fortgeschrittenen Zustand.

Um die richtige Diagnose stellen zu können, ist eine genaue Anamnese des Patienten von großer Relevanz. Zur klinischen Basisdiagnostik zählt die intraorale und periorale Inspektion im Rahmen von Kontrolluntersuchungen (Walter et al. 2010, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Die Diagnose wird vor allem klinisch gestellt und kann durch radiologische Bildgebungen wie ein Orthopantomogramm (OPG) ergänzt werden. Weiterhin sollte die Darstellung durch eine Schnittbildgebung z.B. mittels digitalem Volumentomographen (DVT) oder mittels Computertomographie (CT) erfolgen. Die Schnittbildgebung weist eine große Ähnlichkeit zu dem intraoral vorliegenden Befund auf. Morphologisch können sklerotische Veränderungen des Knochens, Kortikalisverdickungen, Erosionen, Unterbrechungen sowie Sequestrierungen

imponieren (Treister et al. 2009, Wilde et al. 2012, Torres et al. 2015, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018). Besonders zur Therapie- und Operationsplanung können diese Bildgebungen sehr hilfreich sein (Bisdas et al. 2008, Barragan-Adjemian et al. 2009). Gegebenenfalls können laborchemische Untersuchungen der Entzündungsmarker ergänzt werden (Krüger 2018).

Im Rahmen der sekundären Prävention konnte allerdings bisher kein bildgebendes Verfahren (OPG, DVT, CT oder MRT) einen überzeugenden Informationsgewinn liefern. Lediglich die Knochenszintigrafie kann bei der Früherkennung Erkenntnisse über das Auftreten sowie das Ausmaß der Erkrankung liefern (O’Ryan et al. 2009). Eine histologische Gewebeuntersuchung sollte zum Ausschluss eines potentiell malignen Geschehens und zur Diagnosesicherung einer Osteonekrose ergänzt werden (Krüger 2018, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

### Infizierte Osteoradionekrose

Definitionsgemäß liegt eine Osteoradionekrose bei Erfüllung folgender Kriterien vor (Chronopoulos et al. 2018, Krüger 2018):

- a. Stattgehabte Strahlentherapie des Kopf-Hals-Bereichs
- b. Fehlende antiresorptive Therapie in der Eigenanamnese
- c. Freiliegender Knochen für einen Zeitraum länger als 3 Monate

Die Osteoradionekrose des Kiefers stellt eine Nebenwirkung einer Bestrahlung des Kopf-Hals-Bereichs im Rahmen der Therapie maligner Grunderkrankungen dar. Diese kann noch Jahre nach Abschluss der Behandlung auftreten (Schuurhuis et al. 2015, Krüger 2018) und wird mit einer Prävalenz von 5-15% angegeben (Jereczek-Fossa and Orecchia 2002, Reuther et al. 2003, Mendenhall 2004, Felsenberg and Armbrrecht 2013).

Der Begriff infizierte Osteoradionekrose wird durch die Ausbildung umschriebener Nekrosen mit konsekutiver Infektion durch Keime der Mundflora definiert (Krüger 2018).

Zur Pathogenese bestehen verschiedene Erklärungsansätze: Angenommen wird der Prozess einer radiogenen Arteriitis, welcher zu einer Hypozellularität, Hypoxie und

konsekutiver Hypovaskularisierung des Gewebes führt (Marx 1983, Chronopoulos et al. 2018).

Eine andere Theorie nach Lyons beschreibt eine, durch Bestrahlung induzierte, abnorme Fibroblastenreaktion mit einhergehender Gewebeveränderung (Raggio and Winters 2018).

Die applizierte Gesamtdosis der Strahlentherapie stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer ORN dar. Je höher die Gesamtdosis, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung (Morrish Jr. et al. 1981, Beumer et al. 1984, Thorn et al. 2000, Tsai et al. 2013, Krüger 2018).

Bei der ORN handelt es sich um eine schwer therapierbare Erkrankung, welche mit funktionellen Beeinträchtigungen einhergeht und die durch konservative Maßnahmen kaum beherrschbar ist. Eine große Herausforderung stellt vor allem die Verhinderung eines Wiederauftretens der Nekrose und damit die vollständige Heilung dar (Chrcanovic et al. 2010, Dai et al. 2015, Krüger 2018).

## Ätiologie und Risikofaktoren

Diverse Studien haben eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert. Grob lassen sich diese in individuelle und therapiebezogene Risiken einteilen.

Zu den wichtigsten individuellen Faktoren zählt neben Tabak- und Alkoholkonsum eine schlechte Mundhygiene (Raguse et al. 2016).

Weiterhin werden Stoffwechselstörungen, das männliche Geschlecht, Prothesendruckstellen sowie die Tumorlokalisierung als anerkannte Risikofaktoren aufgeführt (Vanderpuye and Goldson 2000, Jereczek-Fossa and Orecchia 2002, Reuther et al. 2003, Raguse et al. 2016, Pereira et al. 2018, Kim et al. 2019).

Therapiebezogene Risiken schließen intraorale operative Eingriffe vor und nach einer Strahlentherapie sowie die unterschiedlichen Behandlungsformen der Strahlentherapie als solche mit ein (Monnier et al. 2011, Raguse et al. 2016, Studer et al. 2016).

Bei der IORN gilt es mögliche Auslöser zu vermeiden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass der größte Teil dentogene Ursachen aufweist. Diese werden in der Literatur mit 60-90% angegeben. Um das Risiko einer ORN zu minimieren, sind neben einer guten



Mundhygiene mit entsprechender Zahnsanierung vor Bestrahlungsbeginn auch die Gesamtdosis sowie dessen Fraktionierung in Einzeldosen entscheidend. (Vanderpuye and Goldson 2000, Jereczek-Fossa and Orecchia 2002, Grotz 2003, Hansen et al. 2006, Chang et al. 2017, Pereira et al. 2018).

Eine Besiedelung mit Actinomyceten stellen einen unabhängigen Faktor für das Auftreten einer Osteoradionekrose dar, was eine frühzeitige antibiotische Abschirmung begründet (Hansen et al. 2006).

### Klinisches Bild einer Osteoradionekrose

Das klinische Bild einer Osteoradionekrose kann sehr variabel sein. Es können sich sowohl Symptome wie Schmerzen, Schwellungen, lokale Infektionen, Foetor ex ore, Sequestrierung, Zahnlockerung als auch Funktionsstörungen zeigen. Die Symptomatik kann bis hin zu pathologischen Frakturen reichen (Marx 1983, Beumer et al. 1984, Store and Boysen 2000, Jereczek-Fossa and Orecchia 2002, Krüger 2018). Im Vergleich zur antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose handelt es sich häufiger um eine einzelne, intraorale Läsion (Bagan et al. 2009).

Eine mögliche Differenzialdiagnose stellt in niedrigen Stadien die Parodontitis und eine apikale Entzündung dar, welche ebenfalls zu einem Rückgang der Gingiva mit lokalen Entzündungszeichen und Fistelbildung führen kann (Ruggiero et al. 2014, Khan et al. 2015, Otto et al. 2018). Der am häufigsten von einer Nekrose betroffene Knochen ist die Mandibula (Khan et al. 2015).

Ebenso wie für die antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose gibt es auch für die Osteoradionekrose eine Stadieneinteilung (Tabelle 2):



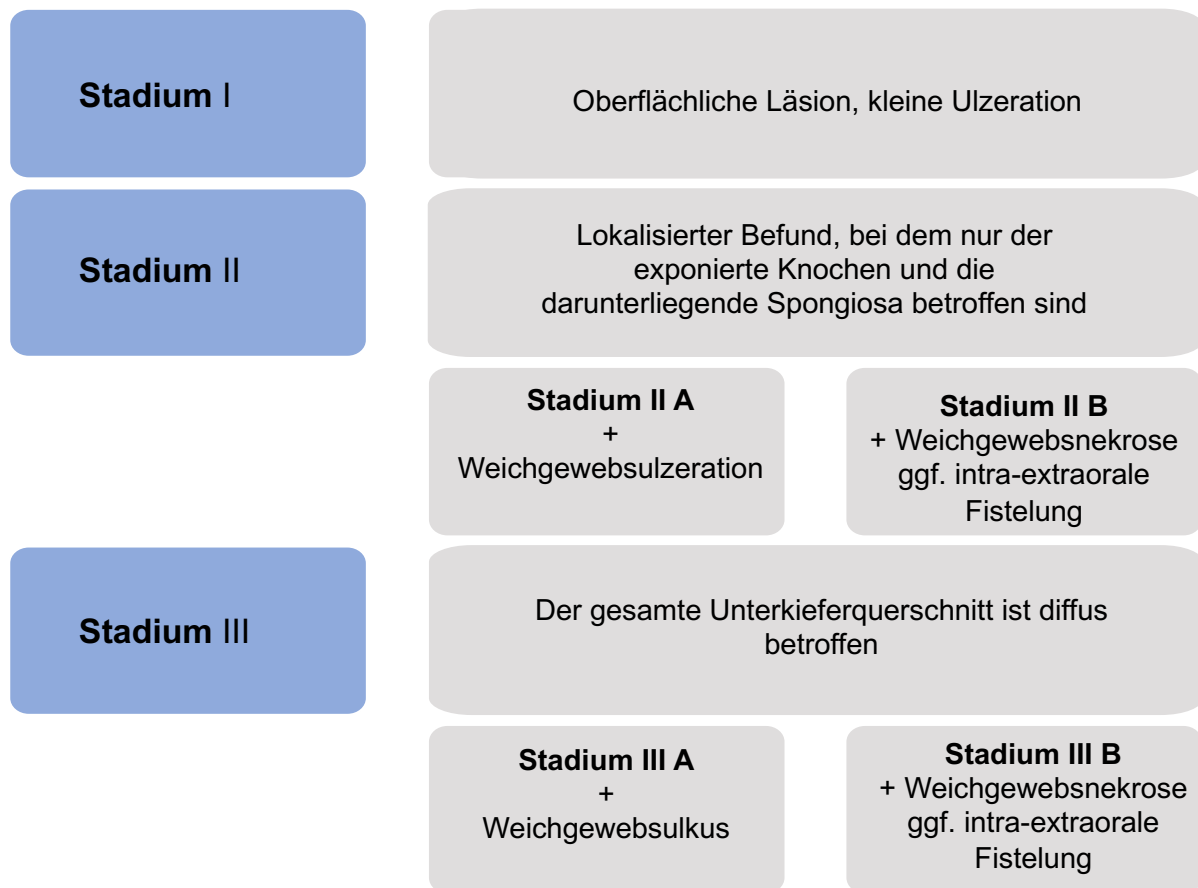


Tabelle 2: Stadieneinteilung der Osteoradionekrose nach Schwartz und Kagan (Schwartz and Kagan 2002)

### Screening- und Diagnostik einer Osteoradionekrose

Die Osteoradionekrose ist in vielen Fällen eine klinische Diagnose, weswegen die intraorale und periorale Inspektion im Rahmen der Tumornachsorge nach erfolgter Strahlentherapie zur Basisdiagnostik der Früherkennung einer Osteoradionekrose zählt (Chronopoulos et al. 2015, Krüger 2018). Ebenso ist eine genaue Anamnese von großer Relevanz, da bereits bei intakter Mukosa eine beginnende Osteoradionekrose vorliegen kann (Store and Boysen 2000, Owosho et al. 2015, Krüger 2018).

Gegebenenfalls können laborchemische Untersuchungen der Entzündungsmarker ergänzt werden (Krüger 2018).

Als Screeningverfahren kann ein OPG eingesetzt werden. Aufgrund des geringen

Erkenntniszugewinn ist der Nutzen allerdings als gering einzustufen (Store and Boysen 2000, Chan et al. 2016, Krüger 2018).

Geeigneter ist die Darstellung der Osteoradionekrose mittels Schnittbildgebung. Hierbei empfehlen sich besonders die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie, da sie zum einen ein mögliches Tumorrezidiv aufzeigen und zum anderen das Ausmaß der Osteoradionekrose sehr gut abbilden können (Saito et al. 2012, Deshpande et al. 2015, Krüger 2018). Radiologisch können Osteolysen, Knochendichteänderungen (Spongiosaverlust), Sequestrierung oder pathologische Frakturen sichtbar sein (Store and Boysen 2000).

Zum Ausschluss eines Malignoms sowie zur Diagnosesicherung der Osteoradionekrose sollte eine histologische Gewebeuntersuchung erfolgen (Mitsimponas et al. 2014, Krüger 2018).

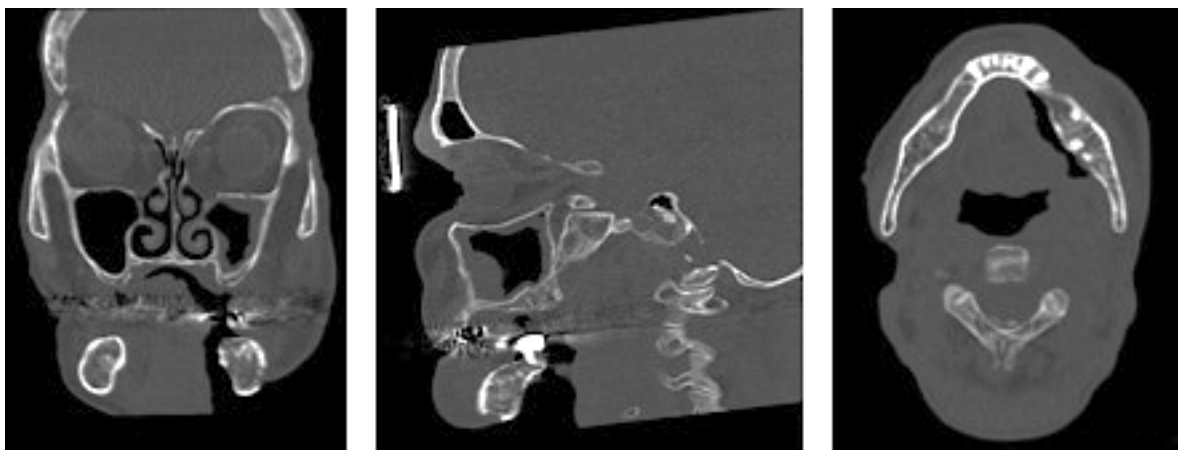


Abbildung 3: Computertomographische Darstellung einer fortgeschrittenen Osteoradionekrose. Erkennbar ist ein breitflächig freiliegender Unterkieferknochen und eine große intra-extraorale Fistel.

### Gegenüberstellung ARONJ und ORN

Während die Krankheitsentität der Osteonekrose durch das klinische Leitsymptom des freiliegenden Knochens bei beiden Erkrankungen sehr ähnlich erscheint, weist schon die Entstehung der Erkrankung auf Unterschiede hin.

Bei der Pathophysiologie der antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose des Kiefers wird eine avaskuläre Nekrose angenommen, die durch direkte Toxizität auf den Knochen sowie Inhibierung der Remodellierung des Knochens wirkt. Durch gestörte

Interaktion zwischen Osteoklasten sowie Osteo- und Fibroblasten wird der natürliche Heilungsprozess gestört. Ebenso wird die Ausschüttung von Angiogenesefaktoren verringert. Dadurch können zusätzlich Schleimhautläsionen auftreten, die Infektionen des Knochens begünstigen (Ruggiero 2011).

Bei der Osteoradionekrose des Kiefers wird ein strahlungsinduzierter Zelluntergang sowie eine radiogene Arteriitis angenommen, die durch chronische Hypoxie zusätzlich die Wundheilung beeinträchtigt. Die Folge ist eine bakterielle Superinfektion der chronischen Wunde, bis das klinische Bild der infizierten Osteoradionekrose entsteht. Ebenfalls kommt es durch die Bestrahlung zu einer abnormen Fibroblastenreaktion mit übermäßiger Expression von Kollagen Typ 1 (Mitsimponas et al. 2014).

Anhand retrospektiver Datenauswertung konnten Unterschiede zwischen der ARONJ und der ORN festgestellt werden (Akashi et al. 2017).

So sind Patienten mit der Diagnose einer ARONJ in der Regel älter (68 vs. 74 Jahre) und es scheinen im Vergleich zur Osteoradionekrose häufiger Frauen betroffen zu sein (80% Frauen bei der ARONJ vs. 85% Männer bei der ORN). Begleiterkrankungen sind in beiden Gruppen homogen vertreten, wobei bei Patienten mit einer immunmodulatorischen Therapie häufiger eine antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose des Kiefers auftritt. Beide Erkrankungen treten gehäuft im Bereich des Unterkiefers auf.

Bei Patienten mit einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose findet sich bei Erstvorstellung häufig ein symptomatischer, freiliegender Knochen (AAOMS Stadium 2) wohingegen die Erstvorstellung bei einer Osteoradionekrose entweder in sehr frühen oder überwiegend weit fortgeschrittenen Stadien mit Fistelbildung beziehungsweise mit pathologischen Frakturen erfolgt (Stadium 1 oder 3 nach Schwartz und Kagan).

Während bei der ARONJ Schmerzen als ein häufiger Vorstellungsgrund imponieren (96,7% bei ARONJ vs. 81,5% bei ORN), scheint die ORN zusätzlich durch Funktionseinschränkungen (Nahrungsaufnahme, Trismus) aufzufallen (11,5% bei ARONJ vs. 44,4% bei ORN).

Die ARONJ konnte häufiger konservativ oder durch lokal chirurgische Maßnahmen (Dekortikationen) behandelt werden (27,9% bei ARONJ vs. 3,7% bei ORN), wohingegen bei der ORN häufiger eine Unterkieferresection notwendig wurde (8,2% bei ARONJ vs. 44,4% bei ORN).

Histopathologisch konnte bei der Osteoradionekrose eine homogenere, auf das Strahlenfeld begrenzte Nekrose nachgewiesen werden.

Die ARONJ demaskiert sich unter dem Mikroskop als irreguläre, teils konfluierende Nekroseherde, die von vitalem Knochen durchzogen werden. Auch konnten Unterschiede in der Trabekulierung des Knochens festgestellt werden (Mitsimponas et al. 2014).

Die wichtigsten Unterschiede werden in Tabelle 3 zusammengefasst:

	ARONJ	ORN
Geschlechterverteilung	Frauen 80%	Männer 85%
Erstvorstellung	Stadium 2 AAOMS	Stadium 1 oder 3 nach Schwartz und Kagan
Grund der Erstvorstellung	Schmerzen	Schmerzen mit Funktionseinschränkungen
Therapie	Konservativ, lokal chirurgisch	Unterkiefer- teilresektion
Histopathologie	irreguläre Nekroseherde, Störung der Knochenarchitektur	homogene Nekrose, abnorme Fibrosierung

Tabelle 3: Gegenüberstellung ARONJ und ORN

## Therapiemöglichkeiten und Prävention der Osteonekrosen des Kiefers

Ist die Diagnose einer Osteonekrose des Kiefers gestellt, schließt sich dieser meist ein langwieriger Behandlungsprozess an. Aufgrund der oftmals verspäteten Diagnosestellung und der Komplexität der Erkrankung stellt die Therapie noch immer eine große Herausforderung dar. Nicht selten endet diese in einer ausgeprägten chirurgischen Sanierung mit entsprechender Morbidität. Daher nimmt die Prävention und die frühzeitige Behandlung einen hohen Stellenwert ein (Pazianas et al. 2007). Ebenso ist eine Überweisung an Zentren mit spezialisierten Behandlern empfehlenswert (Krüger 2018, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Die Zielsetzung der Behandlung beinhaltet die Beschwerdefreiheit der Patienten sowie eine vollständige schleimhäutige Abheilung der betroffenen Areale, um einen Progress zu verhindern und die Fortsetzung einer etwaigen antiresorptiven Therapie zu ermöglichen (Carlson and Basile 2009, Pautke et al. 2011, Otto et al. 2016, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

### Prävention

Sowohl im Rahmen der ARONJ als auch der ORN kommt der Prävention ein großer Stellenwert zu. Präventive Maßnahmen vor und während der Therapie mit antiresorptiven Medikamenten oder einer Strahlentherapie können die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers nachweislich minimieren (Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009, Mucke et al. 2016). Vor Therapiebeginn wird eine ausführliche Aufklärung des Patienten über mögliche Risiken und Komplikationen der Therapie empfohlen.

Über den gesamten Therapiezeitraum, besonders auch nach Abschluss der Therapie, ist eine enge Anbindung an den behandelnden Zahnarzt sehr wichtig (Krüger 2018, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Sowohl bei der Prävention der ORN als auch der ARONJ kommt einer überdurchschnittlich guten Mundhygiene der größte Stellenwert zu. Dies ist durch die Vermeidung von dentogenen Infektionen, die einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Osteonekrose darstellen, begründet (Koga et al. 2008, Chrcanovic et al. 2010, Vandone et al. 2012, Cheriex et al. 2013, F et al. 2014, Bramati et al. 2015, Sim le et al. 2015).

Vor Beginn der Therapie sollte eine Fokussuche mit radiologischer Bildgebung und intensiver intraoraler Inspektion erfolgen. Falls möglich sollten prothetische Versorgungen optimiert werden. Dies und die Sanierung möglicher Eintrittspforten für Infektionen sowie die Entfernung nichterhaltungswürdiger Zähne senkt das Risiko der Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers (Dimopoulos et al. 2009, Ripamonti et al. 2009, Vandone et al. 2012, Matsumoto et al. 2017, Krüger 2018).

Der Umfang der Zahnsanierung wird kontrovers diskutiert, eine prophylaktische Totalsanierung wird nicht empfohlen (Beumer et al. 1984)

Wichtig ist die vollständig abgeschlossene Sanierung nach Zahnextraktion vor einer geplanten Strahlentherapie (Curi and Dib 1997, Koga et al. 2008, Krüger 2018). Eingriffe unter Strahlentherapie sowie in dem Zeitfenster der akuten Strahlenfolgen nach Radiotherapie (6-8 Wochen im Anschluss) sollen vermieden werden, da sie mit einem hohen Komplikationsrisiko assoziiert sind (Chrcanovic et al. 2010, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018). Zahnärztliche oder kieferchirurgische Eingriffe nach einer erfolgten Strahlentherapie dürfen nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen (Krüger 2018).

Unter der Therapie mit antiresorptiven Medikamenten sollten Eingriffe ebenfalls nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen. Eine Kontraindikation stellt dies allerdings nicht dar (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018). Bezüglich einer Therapieunterbrechung vor zahnchirurgischen Eingriffen gibt es keine einheitliche Meinung (Hasegawa et al. 2013, Taylor et al. 2013, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Sind Eingriffe sowohl nach der Bestrahlung als auch während der Therapie mit antiresorptiven Medikamenten notwendig, müssen strenge Maßnahmen zur Risikominimierung eingehalten werden. Diese umfassen:

- Eine ausreichende systemische Antibiose (prä- und postoperativ)
- Glättung scharfer Knochenkanten
- Möglichst atraumatische Operationen
- Spannungsfreier und speicheldichter Wundverschluss
- Flüssige Kost oder Ernährung über eine Magensonde
- Regelmäßige Nachuntersuchungen

(Hasegawa et al. 2013, Taylor et al. 2013, Heufelder et al. 2014, Otto et al. 2015, Krüger 2018, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018)

Regelmäßige Kontroll- und Nachsorgetermine, angepasst an das individuelle Risiko des jeweiligen Patienten, sind zur Früherkennung einer sich entwickelnden Osteonekrose empfohlen (Vandone et al. 2012, Hasegawa et al. 2013, Taylor et al. 2013, Otto et al. 2015, Sim le et al. 2015, Mucke et al. 2016, Matsumoto et al. 2017, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

## Konservative Therapie

Die konservative Therapie kommt ausschließlich bei kleinen, umschriebenen Schleimhautläsionen zum Einsatz. Bei fortgeschrittenen Nekrosen sollte eine chirurgische Therapie der konservativen vorgezogen werden. Ziel ist es, eine Schmerzfreiheit zu erlangen und ein Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden (Ruggiero et al. 2004, Boonyapakorn et al. 2008, Hoff et al. 2008, Lopez-Jornet et al. 2010, Hoefert and Eufinger 2011, Krüger 2018, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Besonders bei der ARONJ sollte ein Zuwarten ohne Therapie vermieden werden, da auch bei asymptomatischen Patienten eine Progression zu erwarten ist (Hoff et al. 2008, Bai et al. 2013).

Die konservative Therapie umfasst dabei die systemische Gabe von Antibiotika, den Einsatz lokal antiseptischer Mundspüllösungen sowie eine adäquate Schmerztherapie (Krüger 2018, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Auch bei langer Behandlungsdauer zeigen konservative Behandlungsansätze oftmals nur eine geringe Erfolgschance (Hoff et al. 2008, Nicolatou-Galitis et al. 2011). Für die ARONJ werden Erfolgsraten von 0-23% beschrieben (Hoff et al. 2008, Vescovi et al. 2008).

In vielen Fällen kann eine Symptomlinderung erzielt werden, dennoch bleibt oftmals die Abheilung der Läsion aus (Hoff et al. 2008, Nicolatou-Galitis et al. 2011, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Im Rahmen der Therapie einer ORN wird ebenfalls eine Prothesenkarenz und bei schlechter Passung eine Anpassung der prothetischen Versorgung empfohlen (Krüger 2018).

Weiterhin wird eine Verbesserung einer umschriebenen ORN nach Einsatz von Pentoxifyllin und Tocopherol diskutiert. Für eine generelle Therapieempfehlung ist die aktuelle Datenlage allerdings noch nicht ausreichend. (Delanian et al. 2011, D'Souza et al. 2014, Robard et al. 2014)

Eine hyperbare Sauerstofftherapie kann bei ausgewählten Kollektiven erwogen werden, sie sollte jedoch nicht generell zum Einsatz kommen. (Annane et al. 2004, Dieleman et al. 2017, Sultan et al. 2017, Hanley and Cooper 2018).

## Operative Therapie

Tritt die antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose oder Osteoradionekrose in einem fortgeschrittenen Stadium auf, ist diese nicht mehr durch rein konservative Maßnahmen therapierbar. In solchen Fällen ist die chirurgische Therapie indiziert (Calhoun et al. 1988, Pitak-Arnop et al. 2008). Diese reicht in Abhängigkeit des jeweiligen Erkrankungsstadiums von lokalen chirurgischen Sanierungen mit Abtragung des infizierten Knochens und dem suffizienten Verschluss der Mundschleimhaut bis hin zum Verlust von ganzen Kieferanteilen mit der Notwendigkeit einer umfangreichen Rekonstruktion (Ruggiero et al. 2004, Boonyapakorn et al. 2008, Hoff et al. 2008, Wutzl et al. 2008, Dai et al. 2015, Otto et al. 2016, Schiegnitz. E.; AlNawas 2018).

Ist eine chirurgische Therapie indiziert, sollte die Operation zeitnah erfolgen. Dadurch kann ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Ziel der Therapie ist ein möglichst atraumatischer Eingriff, bei dem die vollständige Abtragung des nekrotischen Knochens (Nekrosektomie, Dekortikation), die Glättung scharfer Knochenkanten und die anschließende speicheldichte plastische Deckung der Wundflächen unter antibiotischer Abschirmung erfolgt (Ruggiero et al. 2004, Boonyapakorn et al. 2008, Hoff et al. 2008, Lopez-Jornet et al. 2010, Hoefert and Eufinger 2011, Mucke et al. 2011). Die antibiotische Abschirmung nimmt hierbei einen großen Stellenwert ein und sollte bereits präoperativ begonnen werden. Essentiell ist eine systemische antibiotische Therapie (Heibel et al. 2005, Pigrau et al. 2009). Ob diese als orale Begleittherapie ausreichend ist oder ob eine intravenöse antibiotische Therapie erwogen werden sollte, ist individuell zu entscheiden (Montefusco et al. 2008, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Der Stellenwert der operativen Therapie einer ORN wird durch die beschriebenen Heilungsraten von bis zu 91% ersichtlich (Chang et al. 2001, Notani et al. 2003, Dai et al. 2015). Bei der ARONJ gelten Heilungsraten über 85% ebenfalls als aussichtsreich (Carlson and Basile 2009, Stockmann et al. 2010, Otto et al. 2016, Schiegnitz. E.; AlNawas 2018).



Mit Blick auf die Rezidivraten scheint die chirurgische Sanierung sowohl bei der ARONJ als auch bei der ORN der konservativen Therapie überlegen zu sein (Mucke et al. 2011, Rupel et al. 2014).

Die Entscheidung über das Ausmaß einer operativen Therapie sollte immer individuell getroffen werden. Hierbei ist gegebenenfalls ein stationärer Krankenhausaufenthalt, auch mit zeitweiliger Kost über eine Ernährungssonde, mit dem Patienten zu besprechen (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Eine Therapieunterbrechung der Antiresorptiva scheint bei Erstdiagnose einer ARONJ derzeit keinen Vorteil bezüglich des Krankheitsverlaufs aufzuzeigen. Allerdings sollte die Indikation zur Verschreibung von Antiresorptiva kritisch überprüft werden (Hasegawa et al. 2013, Taylor et al. 2013).

Wird eine operative Sanierung durchgeführt, empfiehlt es sich, Proben zur histopathologischen Aufarbeitung zu entnehmen. Zum einen dient diese Untersuchung der sicheren Diagnosestellung, zum anderen kann ein mögliches Rezidiv oder eine maligne Erkrankung ausgeschlossen werden (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018). Die Dekortikation kann im Rahmen der Therapie einer ARONJ um eine fluoreszenznavigierte Nekrosektomie (Pautke et al. 2011, Otto et al. 2016) sowie um eine Lasertherapie (Vescovi et al. 2008) ergänzt werden.

Wird die Kontinuitätsresektion notwendig, ist eine Rekonstruktion mit gegebenenfalls dentaler Rehabilitation indiziert.

Auf die rekonstruktiven Möglichkeiten wird im folgenden Abschnitt genauer eingegangen.

## Rekonstruktion

Als Folge multipler Nekroseabtragungen können ausgedehnte Defekte bis hin zum Verlust von Kiefersegmenten entstehen. Diese Defekte haben für die Patienten sowohl ästhetische als auch funktionelle Einschränkungen zur Folge. Die Kontinuität des Unterkiefers ist für die Gesichtsharmonie, die Sprech- und Kaufunktion und die Offenhaltung der Atemwege essentiell (Pirgousis et al. 2013).

Die ideale Rekonstruktion sollte neben der Wiederherstellung der knöchernen Kontinuität, die Rekonstruktion des Weichgewebes, der Gesichtssymmetrie und Kontur, die Okklusion, den Zahnaufbau mit Implantaten und die Wiederherstellung der

Kau-, Schluck- und Sprechfunktion umfassen. Weiterhin sollen Komplikationen wie Infektionen, Dehiszenz oder Fistelbildung vermieden werden (Miles et al. 2010, Hayden et al. 2012, Seol et al. 2014).

Die rekonstruktiven Möglichkeiten umfassen mikrochirurgisch anastomosierte Transplantate, sofern dies der Allgemeinzustand des Patienten zulässt. Andernfalls kommen lasttragende Osteosyntheseplatten, gegebenenfalls in Kombination mit weichgewebigen Transplantaten, zum Einsatz (Pitak-Arnop et al. 2008, Otto et al. 2011, Cheriex et al. 2013, Mucke et al. 2016).

Rekonstruktionsplatten stellen eine gute Methode zur Defektüberbrückung dar, dennoch sollten reine Plattenrekonstruktionen eher älteren und multimorbideren Patienten mit kleineren Defekten vorbehalten sein (Seol et al. 2014, Miyamoto et al. 2018).

Sehr gute Ergebnisse nach Rekonstruktionen mit mikrovaskulär gestielten Transplantaten konnten in zahlreichen Studien belegt werden (Chang et al. 2001, Hirsch et al. 2008, Rommel et al. 2018).

Vor geplanter Rekonstruktion sollte präoperativ eine aktuelle, bildgebende Evaluation zum Ausschluss eines pathologischen Prozesses (Rezidiv, Metastase) vorliegen.

### Mikrovaskuläre Transplantate zur knöchernen Rekonstruktion

Um den oben genannten Zielen der Rekonstruktion entsprechen zu können, ist für knöcherne Defekte das mikrovaskulär-anastomosierte Transplantat ein gängiges Verfahren. Dies geht mit einem guten funktionellen und ästhetischen „Outcome“ sowie einer geringen Morbidität der Donor- oder Empfängerregion einher (Urken et al. 1998, Miles et al. 2010, Hayden et al. 2012, Lanzer et al. 2015).

Die Rekonstruktion mittels mikrovaskulär-gestielter Lappentransplantate bietet den Vorteil einer patientenspezifischen Individualisierung (myokutan, muskulär, osteomyokutan, etc.). Voraussetzung hierfür ist ein geeigneter Gefäßstiel mit Möglichkeit des Gefäßanschlusses (Hallock 2003, Lawson and Levin 2007). Zusätzlich erlaubt es eine prothetische Rehabilitation mittels dentaler Implantate.

In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München wurden Rekonstruktionen mit mikrovaskulären Fibula-, Beckenkamm- und

Skapulatransplantaten durchgeführt und im Folgenden näher beleuchtet:

### *Fibulatransplantat*

Die erste Rekonstruktion eines Unterkiefers mittels mikrovascularisiertem Fibulatransplantat wurde 1989 durch Hidalgo beschrieben (Hidalgo 1989).

Seither stellt sie eine etablierte Methode zur Unterkieferrekonstruktion, besonders bei ausgedehnten Unterkieferdefekten dar (Abbildung 4) (Chen and Yan 1983, Flemming et al. 1990, Wolff 2005, Pellini et al. 2012).

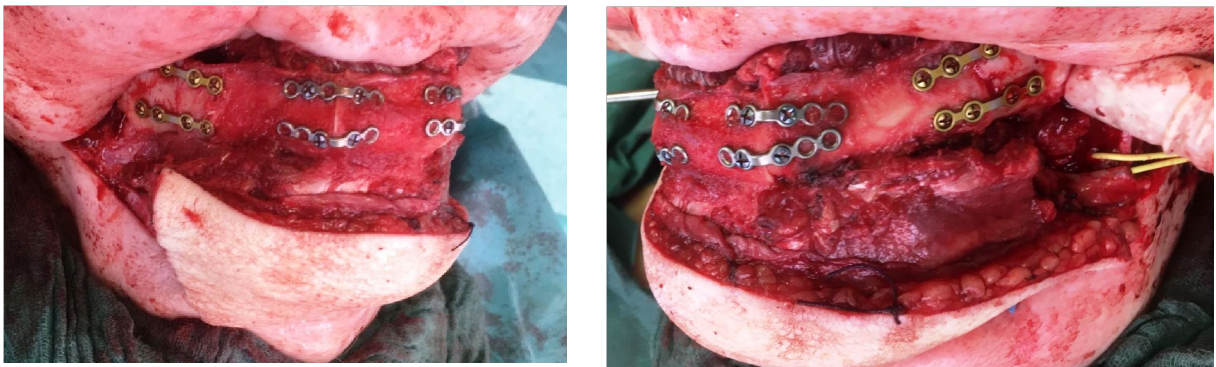


Abbildung 4: Intraoperatives Bild eines 3-Segment Fibulatransplantates

Vorteile der Rekonstruktion mittels eines mikrovascularisierten Fibulatransplantats sind die Kombination der knöchernen Rekonstruktion mit einer Hautinsel oder zusätzlich der weichgewebliche Wiederaufbau. Die Länge des zu verfügbaren Knochens, eine etwaige Nervrekonstruktion sowie die Implantation im weiteren Verlauf sind ebenfalls hervorzuheben. Durch paralleles Operieren kann die Operationsdauer gesenkt und die Effizienz gesteigert werden. (Shpitzer et al. 1997, Wolff 2005, Kim et al. 2016, Nobis et al. 2020).

Das mikrovascularisierte Fibulatransplantat bietet die Möglichkeit mehrerer Osteotomien zur Rekonstruktion der einzelnen Unterkiefersegmente (Lanzer et al. 2015)

Ein Nachteil stellt die niedrige Höhe des Fibulatransplantats dar. Um diesen auszugleichen, besteht die Möglichkeit der Verwendung zweier, übereinanderliegender Knochentransplantate („Doppelfibula“ oder „double-barrel“) (Hayden et al. 2012).

Der Gefäßstiel besteht in der Regel aus der A. peronea, welche aus der A. tibialis posterior entspringt. Dieser wird mit zwei Begleitvenen entnommen. Atherosklerose stellt eine Kontraindikation bei der Verwendung eines Fibulatransplantats dar.

### *Beckenkammtransplantat*

Die ersten Beiträge zur Verwendung eines mikrovasculär-gestielten Beckenkammtransplantats gehen auf Taylor und Watson (Taylor and Watson 1978) sowie Sanders und Mayou in den Jahren 1978/1979 zurück. Als versorgendes Gefäß wurde die A. circumflexa ilium profunda verwendet (Sanders and Mayou 1979, Wolff 2005).

Aufgrund der anatomischen Form des Beckenkamms bietet er gute Voraussetzungen zur Rekonstruktion von knöchernen Defekten. Die Rekonstruktion einer gesamten Unterkieferhälfte ist hierbei möglich (Bitter et al. 1983, Ferreira et al. 1985, Riediger 1988, Shenaq and Klebuc 1994, Wolff 2005). Aufgrund der Form und der Knochenmenge ist dieses Transplantat so vielseitig einsetzbar. Nicht nur die Rekonstruktion des Unterkiefers, sondern auch der Wiederaufbau anderer Gesichtsbereiche wird ermöglicht (Riediger 1988, Wolff 2005).

Vorteil ist hierbei die Höhe des Knochens, was die spätere dentale Implantation begünstigt. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit der Kombination mit einer Hautinsel (Riediger 1988, Urken et al. 1989, Wolff 2005, Moldovan et al. 2015).

Das zuführende Gefäß stellt die A. circumflexa ilium profunda dar, welche aus der A. iliaca externa entspringt. Meist schließen sich zwei Begleitvenen an. Anatomische Varianten des Gefäßstiels finden sich nur selten (Taylor 1982, Urken 1990, Wolff 2005).

### *Skapulatransplantat*

Das mikrovasculär-anastomosierte Skapulatransplantat wurde 1979 erstmals erfolgreich von Gilbert eingesetzt (Gilbert and Teot 1982).

Es bietet die Möglichkeit der Transplantation von Knochen und Deckung eines großen Weichgewebsdefekts, da es, bedingt durch den gleichen Ursprung der Gefäßversorgung, mit dem Latissimus-dorsi- und auch dem Parascapulartransplantat kombiniert werden kann (Wolff 2005, Blumberg et al. 2019).

Ein weiterer Vorteil ist die meist haarlose Haut der Region, welche häufig dem Gesichtskolorit entspricht und wenig subkutanes Gewebe aufweist (Wolff 2005). Arteriosklerose spielt beim Skapulatransplantat nur eine untergeordnete Rolle (Brown et al. 2010, Lanzer et al. 2015).

Die Skapularegion wird über verschiedene Gefäßzuläufe versorgt. Der Gefäßstiel bildet sich aus der A. circumflexa scapulae, die aus der A. subscapularis entspringt. Er teilt sich in einen tiefen (für Knochen und Periost) und einen oberflächlichen Ast (für Weichgewebe). Die Spitze der Skapula wird durch einen Ast der A. thoracodorsalis versorgt (Wolff 2005).

## Zielsetzung

Osteonekrosen des Kiefers können als schwerwiegende Nebenwirkung einer Radiotherapie des Kopf-, Halsbereiches oder einer antiresorptiven Therapie auftreten. Das Leitsymptom einer Osteonekrose ist der freiliegende Kieferknochen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten bei der Osteoradionekrose oder von mindestens 8 Wochen bei der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (Ruggiero et al. 2014, Moon et al. 2017).

Sowohl die Osteoradionekrose als auch die antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose stellen eine therapeutische Herausforderung dar.

Konservative Ansätze verhelfen oftmals nur kurzzeitig zu einer Linderung der Beschwerden. Eine Heilung ist hierbei häufig nicht möglich. Zahlreiche, chirurgisch anspruchsvolle Eingriffe sind nötig, um einen dauerhaften Verschluss der oralen Mukosa und eine funktionell und ästhetisch zufriedenstellende Situation für den Patienten zu erreichen (Rosella et al. 2016, Otto et al. 2018).

Chirurgisch therapeutische Ansätze reichen von lokal plastischen Deckungsmaßnahmen über lokale Dekortikationen bis hin zu Teilresektionen des Kiefers. Dies bedarf einer anschließenden plastischen Rekonstruktion (Mucke et al. 2016).

Der Verlauf der Erkrankung ist bis dato nicht hinreichend untersucht, um eine Einschätzung bezüglich des chirurgischen Therapieansatzes für den Patienten abgrenzen zu können.

Diese Studie dient zur Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Erkrankung sowie zur Abschätzung einer Prognose der notwendigen chirurgischen Eingriffe. Weiterhin soll das Ausmaß der Interventionen skizziert werden. Durch das bessere Verständnis des Krankheitsverlaufs kann die Planungssicherheit erhöht und die anschließende Therapie verbessert werden.

Ebenso tragen die Informationen zu einer individuellen und präziseren Beratung der Patienten bei.

Ziel der Arbeit ist die Charakterisierung des Verlaufs der Kiefernekrose hinsichtlich:

- Der zeitlichen Entwicklung der Osteonekrose des Kiefers von der Diagnosestellung bis zur Kieferteilresektion
- Dem Zeitpunkt und der Anzahl der chirurgischen Interventionen
- Dem Zeitpunkt der Notwendigkeit einer Kieferteilresektion
- Des verwendeten rekonstruktiven Verfahrens
- Des Einflusses von Risikofaktoren auf den Krankheitsverlauf

## Material und Methoden

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München überprüft und genehmigt (Aktenzeichen Nr.: 500/19 S).

Eine gesonderte Aufklärung der Studienteilnehmer entfiel aufgrund der historisch erfassten Kohorte. Durch die Studie entstand weder eine zusätzliche Belastung noch ein erhöhtes Risiko der Patienten. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert.

### Kollektiv

Für die Datenerhebung wurden die Krankheitsverläufe von insgesamt 2433 Patienten erhoben und ausgewertet, die in dem Zeitraum zwischen dem 01.08.2009 und dem 01.08.2019 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München mit der Diagnose einer Osteonekrose des Kiefers behandelt wurden. Die Patientendaten wurden hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewertet.

Einschlusskriterien für die vorliegende Studie:

- I. Die Notwendigkeit einer Kontinuitätsresektion des Kiefers
- II. Die Diagnose antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose oder Osteoradionekrose des Kiefers.

Ausschlusskriterien:

- I. Eine extern, d.h. nicht an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München erfolgte Kieferteilresektion
- II. Eine Kieferteilresektion im Rahmen der Primäroperation oder eines Rezidivs der Grunderkrankung
- III. Eine Kieferteilresektion aufgrund von Osteonekrosen und Osteolysen des Kiefers ohne Anamnese einer Strahlentherapie oder entsprechender Medikamentenanamnese
- IV. Eine nicht ausreichende Datenlage zu den zu untersuchenden Parametern



108 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien und wurden in die statistische Auswertung einbezogen.

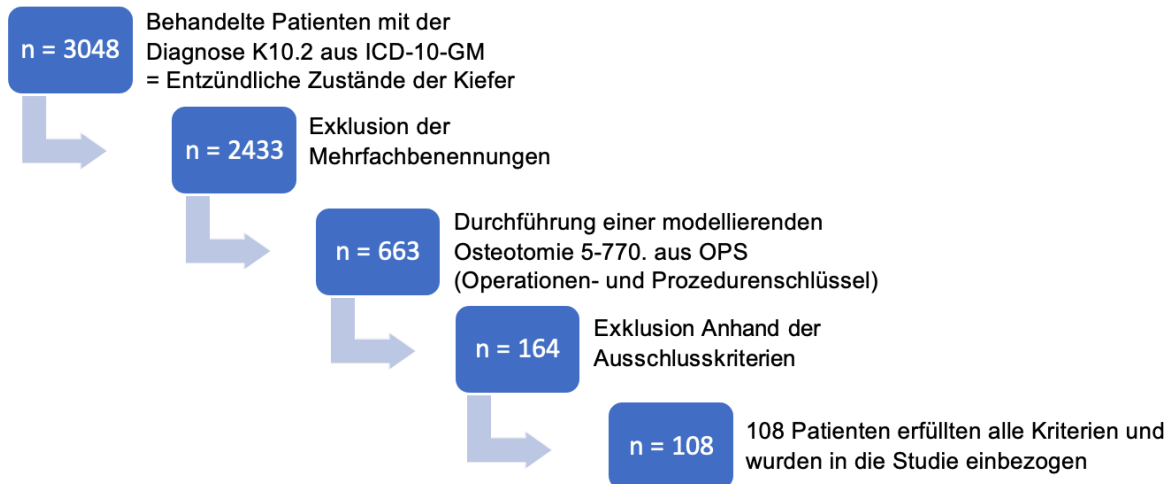


Abbildung 5: Darstellung der Auswahl des Patientenkollektivs

## Datenerhebung

Die Daten entstammen den im SAP hinterlegten (SAP, Walldorf, Deutschland) Krankenakten der Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München.

Folgende Variablen wurden erhoben:

- Persönliche Daten der Patienten
  - Name
  - Alter
  - Geschlecht
  - Grunderkrankung
  - Patientenalter bei Diagnosezeitpunkt der Grunderkrankung
- Datum der Erstdiagnose ihrer Grunderkrankung
- Nach der interdisziplinär beschlossenen (adjuvanten) Therapie der Grunderkrankung

- Medikamentöse Therapie (Bisphosphonat- oder Antikörpertherapie)
- Radio-/Radiochemotherapie (intensitätsmodulierte- oder 3D-gesteuerte Radiotherapie)
- Das Datum der Erstdiagnose der Osteonekrose
  - Osteoradionekrose
  - Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose
  - Zeitraum des Bestrahlungsendes /Beginn der medikamentösen Therapie bis zum Diagnosezeitpunkt der Kiefernekrose
- Betroffene Kieferabschnitte
- Anzahl der resezierten Kiefersegmente
- Komorbiditäten der Patienten
- Zeitpunkt der chirurgischen Dekortikationen mit plastischer Deckung
  - Zeitraum des Bestrahlungsendes/Beginn der medikamentösen Therapie bis zur ersten Dekortikation
- Anzahl der chirurgischen Dekortikationen mit plastischer Deckung
  - Intervalle zwischen den erfolgten Dekortikationen
- Zeitpunkt der Kieferteilresektion und dem Einbringen eines mikrochirurgischen Gewebetransplantats
  - Intervall zwischen Bestrahlungsende/ Beginn der medikamentösen Therapie bis zur Kieferteilresektion
  - Intervall zwischen letzter Dekortikation und Kieferteilresektion

Die Patientendaten und Variablen wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Excel 2018, Microsoft®, Washington, USA) erfasst.

### Definition einzelner spezieller Variablen

Die (adjuvante) Therapie der Grunderkrankung beschreibt zum einen die medikamentöse Therapie mittels Antiresorptiva, zum anderen die Radio-/Chemotherapie. Zeitpunkte, welche hierbei in die statistische Auswertung einbezogen wurden, waren der Beginn der medikamentösen Therapie und der Endpunkt der

Strahlentherapie. Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten erhielten die volle Strahlendosis. Ein vorzeitiger Abbruch der Strahlentherapie lag bei keinem untersuchten Patienten vor.

Eine Vielzahl an Grunderkrankungen oder Noxen stellt einen Risikofaktor für die vorliegende Erkrankung dar. In der vorliegenden Studie fanden Nikotin, Alkohol, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen) sowie Zweitmalignome Berücksichtigung.

Die Variable der Dekortikation ist definiert als chirurgische Abtragung des nekrotischen Knochengewebes mit anschließender plastischer Deckung. Kleinere operative Eingriffe wurden hierbei nicht mit einbezogen.

Die Ausdehnung der Kieferteilresektion wurde in Segmente unterteilt. Diese funktionellen Segmente orientieren sich an den anatomischen Strukturen des Unterkiefers. Hierbei wurde der Unterkiefer in folgende Regionen unterteilt, an denen sich die Resektionsränder orientieren: Symphyse, Unterkieferkörper (Corpus mandibulae), aufsteigender Unterkieferast (Ramus mandibulae) entsprechen jeweils einem Segment (Abbildung 6).

Wird beispielsweise eine Osteonekrose im Bereich eines Kieferwinkels, also zwischen Corpus und Ramus mandibulae reseziert, ist für den Wiederaufbau eine 2-segmentige Rekonstruktion notwendig.

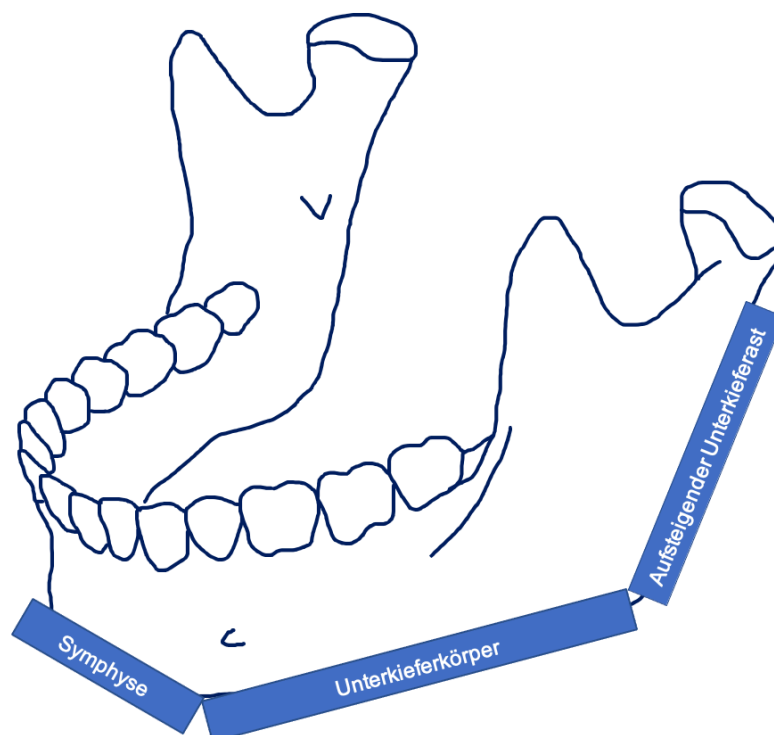


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Unterkiefersegmente

## Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Softwarepaket SPSS Version 17 © für Microsoft Windows (SPSS, IBM, Ehningen, Deutschland) verwendet. Die erstellte Excel-Tabelle wurde in das Datenprogramm übertragen und ausgewertet.

Für alle Parameter wurden zunächst die Mediane und Durchschnittswerte errechnet. Die deskriptive statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Ermittlung der absoluten und relativen Häufigkeit, der Mittelwerte, der Medianwerte, explorativer Statistik und Kreuztabellen. Die Ergebnisse wurden mittels Balken- und Kreisdiagrammen dargestellt.

Bei der explorativen statistischen Auswertung erfolgte die Auswertung des Zusammenhangs verschiedener Variablen.

Der T-Test wurde verwendet, um Unterschiede zwischen zwei abhängigen Gruppen zu untersuchen.

Weiterhin wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sowie der Kruskal-Wallis Test verwendet, um zwei unabhängige Gruppen zu evaluieren.

Bei der genaueren Betrachtung von Zeitintervallen fand die Kaplan-Meier-Kurve Verwendung.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden weiterhin Boxplots, Tabellen und Balkendiagramme erstellt.

Das Signifikanzniveau wurde mittels p-Wert angegeben. Hierbei galt ein p-Wert von  $< 0,05$  als signifikant und ein p-Wert von  $> 0,05$  als nicht signifikant.

Für die Erstellung der Tabellen und Diagramme wurde ebenfalls SPSS und Microsoft Excel verwendet.

## Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe von Fachliteratur in Form von Fachbüchern und der Leitlinien (AWMF Leitlinie ‚Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer, Stand 16.02.2018; AWMF Leitlinie ‚Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ), Stand 2.12.2018) Weiterhin wurde die Internetdatenbank Pubmed (Pubmed, National Library of Medicine, USA) genutzt. Berücksichtigte Veröffentlichungen und Literatur sind im Literaturverzeichnis angegeben.

# Ergebnisse

## Deskriptive Statistik

### Patientenkollektiv und Erkrankung

108 Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien und wurden in die statistische Auswertung einbezogen.

71 Patienten (66%) im untersuchten Kollektiv waren männlichen und 37 Patienten (34%) waren weiblichen Geschlechts (Abbildung 7).

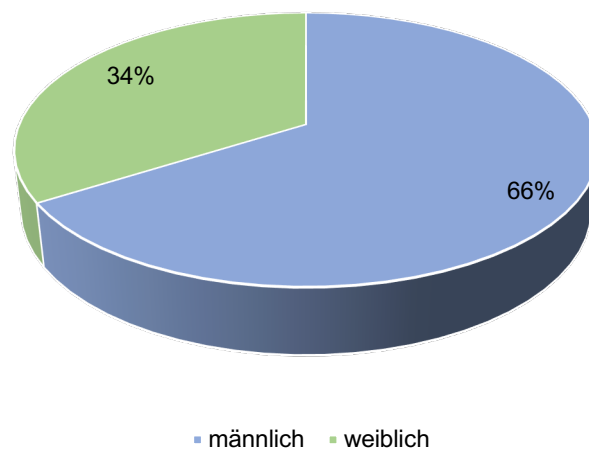


Abbildung 7: Geschlechterverteilung

Das mediane Patientenalter lag zum Diagnosezeitpunkt der Grunderkrankung bei 57 Jahren, wobei der jüngste Patient 38 Jahre und der älteste 79 Jahre alt war. Das mittlere Patientenalter betrug 57,1 Jahre (Abbildung 8).

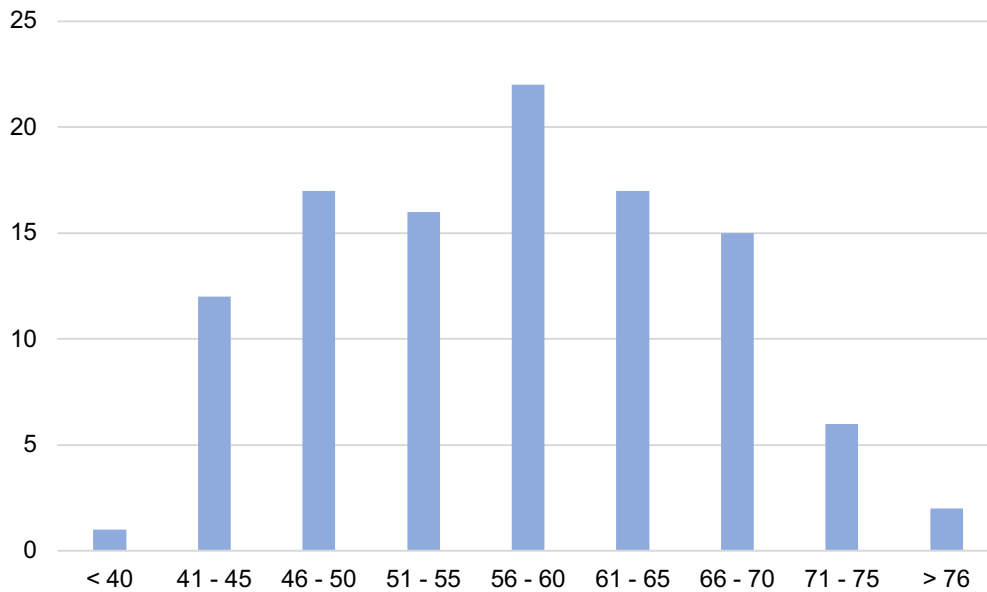


Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten kategorisiert in 5-Jahres-Schritten

Bei allen Patienten des Kollektivs lag eine Osteonekrose im Bereich des Unterkiefers vor.

Es wurden zwei Gruppen gebildet, Patienten mit der Diagnose Osteoradionekrose oder antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose, welche in der Studie hinsichtlich ihrer Unterschiede bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Erkrankung untersucht wurden.

Von den 108 untersuchten Patienten wurde bei 88 Patienten (81%) die Diagnose Osteoradionekrose und bei 20 Patienten (19%) die Diagnose antiresorptivaassoziierte Kiefernekrose gestellt (Abbildung 9).

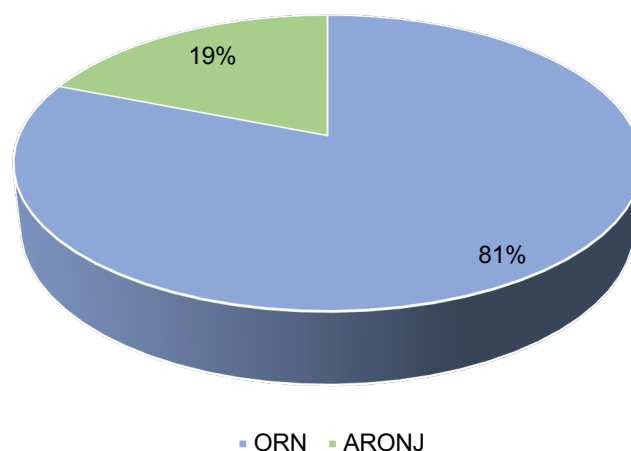


Abbildung 9: Anteil der Patienten mit der Diagnose Osteoradionekrose (ORN) und Antiresorptivaassoziierte Kiefernekrose (ARONJ)

Hinsichtlich der Grunderkrankungen war das orale bzw. oropharyngeale Plattenepithelkarzinom mit 76 Fällen (70%) die häufigste.

Weitere Grunderkrankungen waren Hypopharynx- oder Larynxkarzinome (n=5; 5%) bei ORN, Plasmozytome (n=5; 5%), Prostatakarzinome (n=5; 5%), Mammakarzinome (n=5; 5%), Osteoporose (n=3; 3%) bei ARONJ oder sonstige Erkrankungen (n=9; 7%) (Abbildung 10).

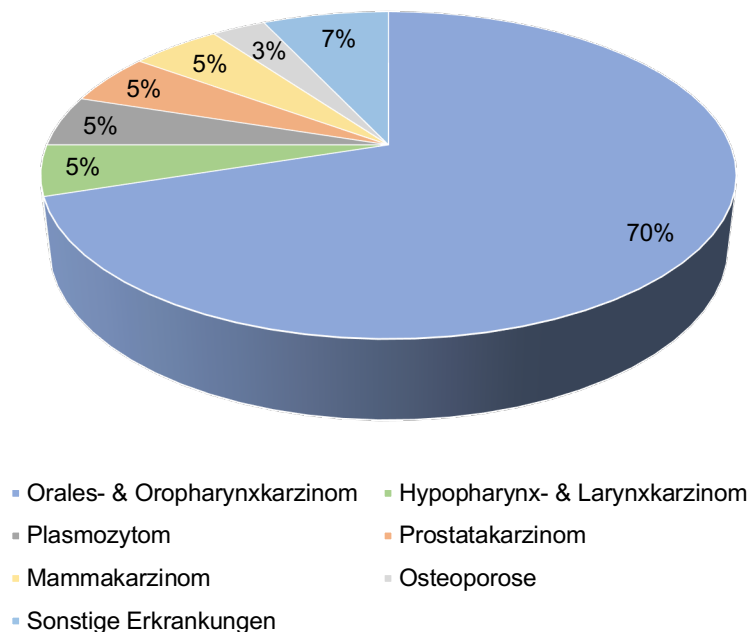


Abbildung 10: Übersicht über die Art der Grunderkrankungen der 108 inkludierten Patienten

Nach erfolgter Unterkieferkontinuitätsresektion wurde die Studienpopulation hinsichtlich des Verfahrens der Kieferrekonstruktion differenziert. 73 Patienten erhielten ein mikrovaskuläres Fibulatransplantat (68%), 12 eine Rekonstruktionsplatte sowie ein Weichteil-Transplantat (11%), 9 bzw. 4 Patienten erhielten ein mikrovaskuläres Beckenkamm- (8%) bzw. Skapulatransplantat (4%). Bei 10 Patienten wurde keine initiale Rekonstruktion durchgeführt (9%) (Abbildung 11).

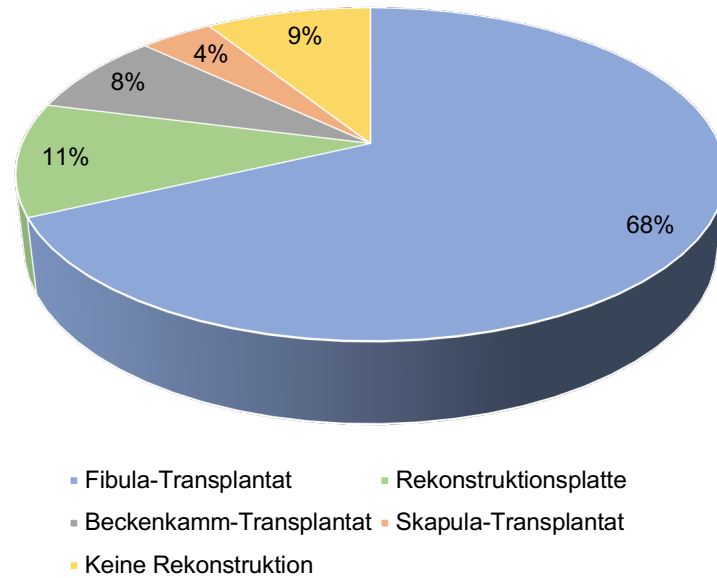


Abbildung 11: Rekonstruktion des Kiefers nach Kontinuitätsresektion

### Zugrundeliegendes Therapieregime

Bei Betrachtung des jeweiligen Therapieregimes wurde bei der Behandlung einer Ostoradionekrose in 60 Fällen (68%) eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und in 28 Fällen (32%) eine 3D-gestützte Bestrahlung durchgeführt.

In keinem Fall wurde die Strahlentherapie vorzeitig beendet.

14 Patienten (70%) mit einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose erhielten eine Bisphosphonattherapie, 6 Patienten (30%) eine Antikörpertherapie (Abbildung 12).

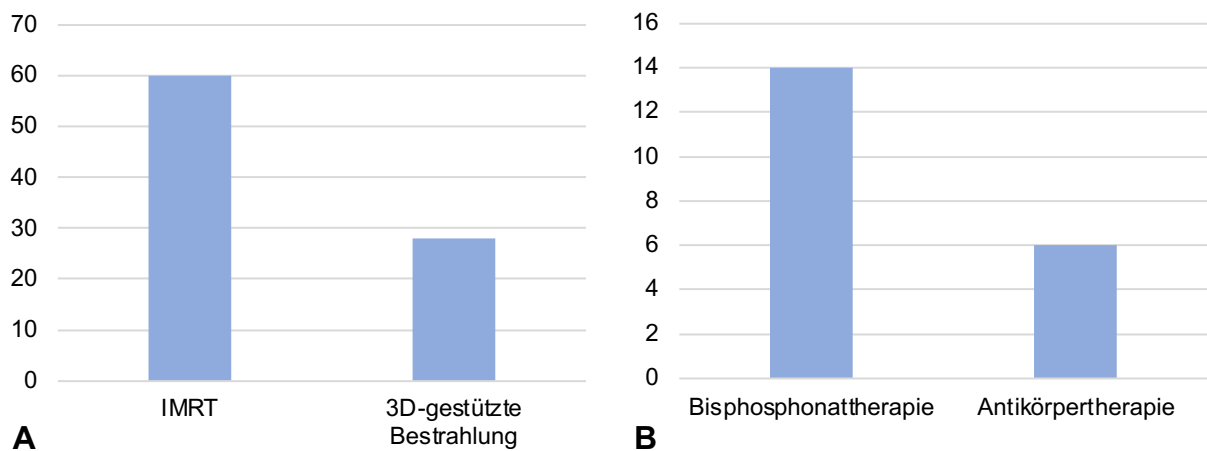


Abbildung 12: Zugrundeliegendes Therapieregime. A: Verteilung der Patienten hinsichtlich der Bestrahlungsmodalität; B: Verteilung der Patienten hinsichtlich des verwendeten Medikaments



## Ausmaß der Kontinuitätsresektion

Um das notwendige Ausmaß der Kieferteilresektion darzustellen, wurde die Anzahl der entnommenen Segmente evaluiert. Dabei wurde in ein, zwei oder mindestens drei resezierte Segmente unterteilt.

53 Patienten erhielten eine 1-segmentige Resektion (49%), 28 Patienten erhielten eine 2-segmentige Resektion (26%) und 27 Patienten erhielten eine 3- oder mehrsegmentige Kieferresektion (25%) (Abbildung 13). Im Mittel sind bei einer Unterkieferresektion 1,5 Segmente reseziert worden, wenn im Vorfeld in diesem Bereich eine oder mehrere Dekortikationen erfolgten. War die Kieferteilresektion hingegen direkt indiziert, so wurden im Mittel 1,9 Segmente reseziert ( $p=0,249$ ). Betrachtet man die beiden Studiengruppen Osteoradionekrose und Antiresorptivaassoziierte Kiefernekrose, finden sich bei der ORN im Durchschnitt 1,6 entnommene Segmente. Bei der ARONJ wurden durchschnittlich 2,0 Segmente reseziert.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Ausdehnung der Kieferteilresektion signifikant mehr Segmente umfasste, je größer das Zeitintervall zwischen Diagnosezeitpunkt der Osteoradionekrose bis zur Kieferteilresektion war ( $p=0,04$ ). Bei Patienten mit einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied ( $p=0,238$  nach Kruskal-Wallis).

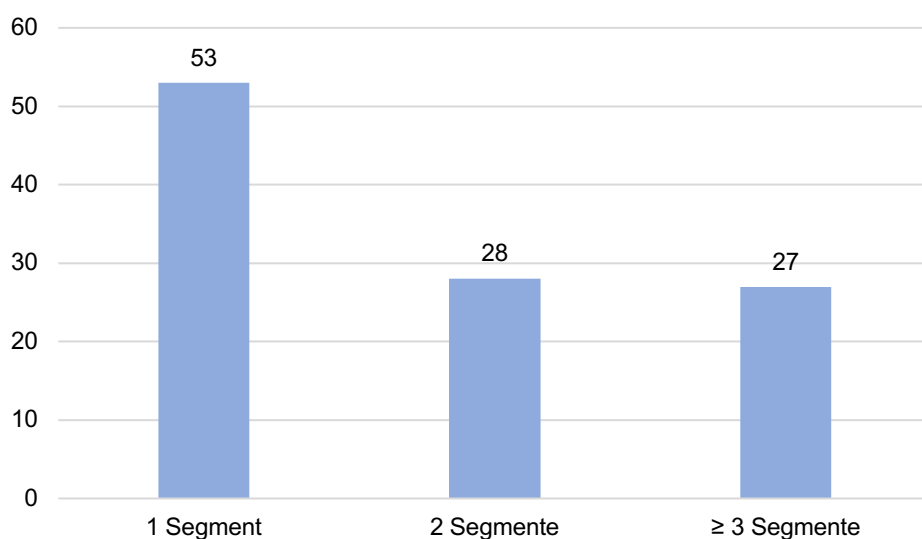


Abbildung 13: Rekonstruktion der Kiefer nach Kontinuitätsresektion

## Explorative Statistik

Zeitlicher Verlauf der Osteonekrose des Kiefers vom Diagnosezeitpunkt der Grunderkrankung bis hin zur Kieferteilresektion

Es wurde eine vergleichende Analyse bezüglich des zeitlichen Verlaufs der ORN und der ARONJ durchgeführt.

Hierbei wurde die Studienpopulation hinsichtlich des Intervalls zwischen der Therapie der Grunderkrankung (Ende der Radiotherapie oder Beginn der antiresorptiven Therapie) bis hin zum Diagnosezeitpunkt der Osteonekrose des Kiefers ausgewertet. Das Intervall bis zur Diagnosestellung der Osteoradionekrose betrug 2,5 Jahre (Median; Range 0,2-14 Jahre). Eine antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose wurde nach 4,3 Jahren diagnostiziert (Median; Range 0,5-13 Jahre) ( $p=0,093$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney) (Abbildung 14).

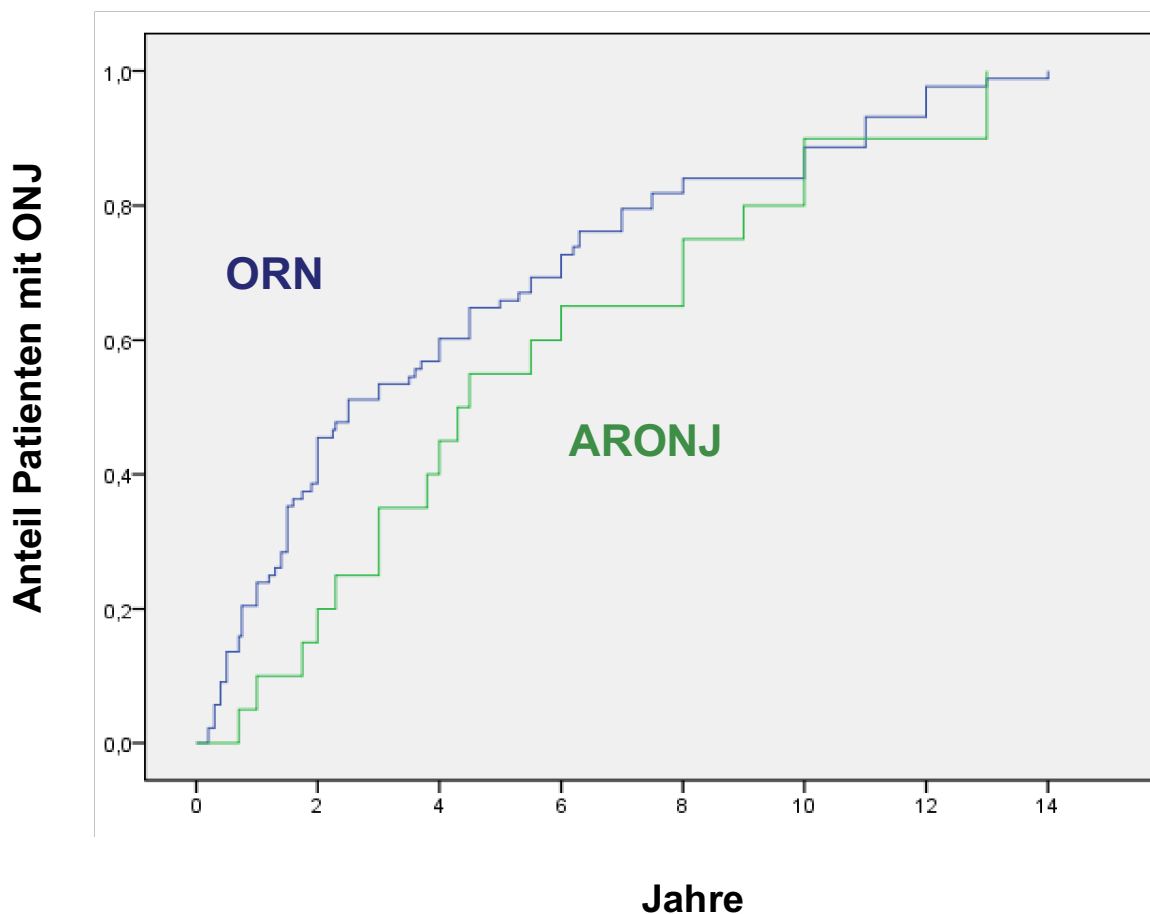


Abbildung 14: Zeitliches Intervall zwischen der Radiotherapie oder dem Beginn der medikamentösen Therapie bis hin zur Diagnose der Osteonekrose des Kiefers

Betrachtet man das Zeitintervall zwischen der Diagnose einer Osteonekrose und den folgenden lokalen Dekortikationen, betrug dies bei der Osteoradionekrose 3,0 Monate (Median; Range 0-13). Bei der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose lag dies bei 3,5 Monaten (Median; Range 1-16) ( $p=0,367$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney) (Abbildung 15).

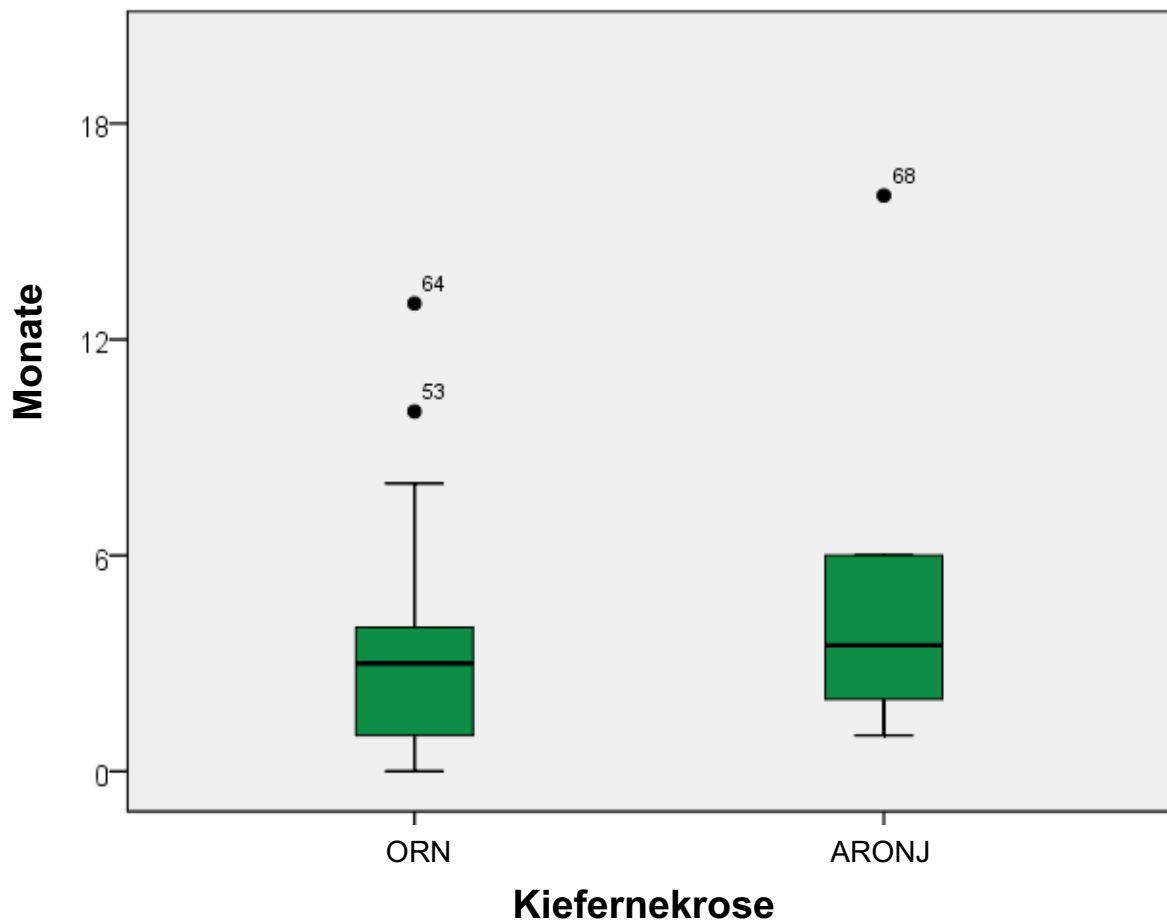


Abbildung 15: Zeitintervall zwischen den operativen Dekortikationen

Weiterhin wurde das Zeitintervall zwischen der letzten Dekortikation bis hin zur Notwendigkeit einer Kontinuitätsresektion vergleichend betrachtet.

In der untersuchten Studiengruppe betrug dies bei Patienten mit der Diagnose einer Osteoradionekrose 1,0 Monate (Median; Range 0-119). Patienten mit der Diagnose einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose zeigten ein Zeitintervall von 3,5 (Median; Range 0-14) Monaten ( $p=0,304$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney) (Abbildung 16).

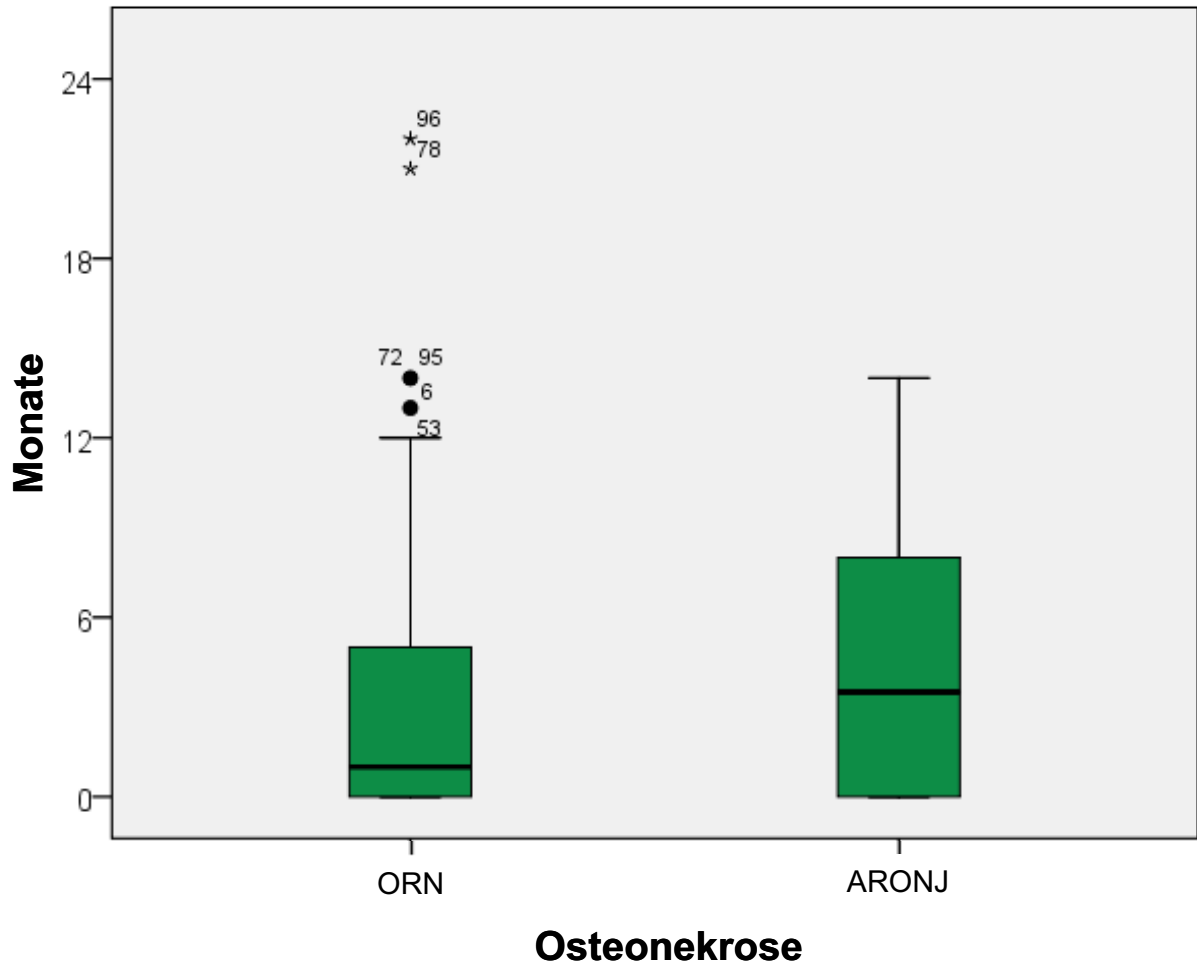


Abbildung 16: Zeitintervall zwischen der letzten Dekortikation bis hin zur Unterkieferresektion

Zusammenfassend wird der zeitliche Verlauf der Osteonekrose des Kiefers (ORN / ARONJ) vom Diagnosezeitpunkt der Grunderkrankung bis hin zur Kieferteilresektion in Abbildung 17 vergleichend gegenübergestellt.

Auffällig ist das kürzere Zeitintervall zur Diagnosefindung einer ORN im Vergleich zur ARONJ (31 vs. 53 Monate). Nach Diagnosestellung gibt es hinsichtlich der Indikation zur Dekortikation keine zeitlichen Unterschiede. Eine Dekortikation wird bei der ORN ebenso wie bei der ARONJ innerhalb weniger Monate erforderlich (3,0 vs. 3,5 Monate). Die Notwendigkeit einer Unterkieferresektion scheint bei der ORN etwas rascher gegeben als dies bei der ARONJ der Fall ist (1,0 vs. 3,5 Monate):

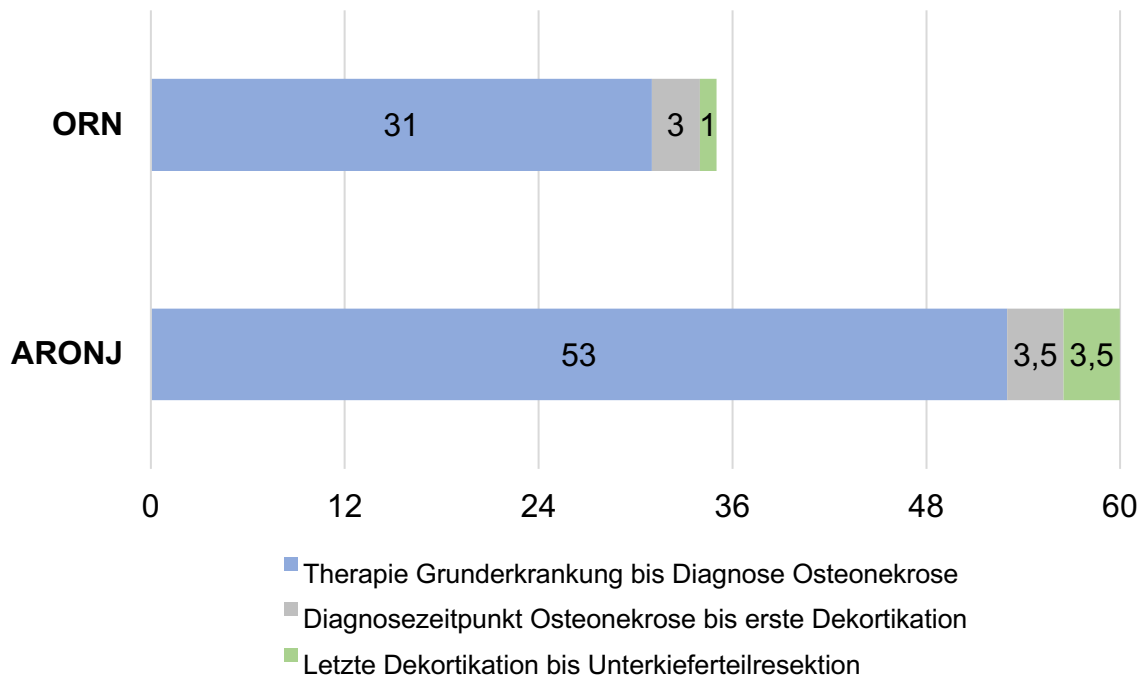


Abbildung 17: Vergleichende Darstellung der Chronologie der Osteonekrosen des Kiefers

### Anzahl der Dekortikationen

Ein weiterer zu untersuchender Parameter war die Anzahl der durchgeführten Dekortikationen. Es wurden vier Gruppen hinsichtlich der Anzahl der durchgeführten Dekortikationen gebildet.

Hierbei zeigte sich, dass bei 33 Patienten (30%) aus der Studienpopulation eine Dekortikation durchgeführt wurde. In 22 Fällen (20%) wurde zweimal und in 11 Fällen (11%) drei- oder mehrmals vor einer Kieferresektion dekortiziert. Bei 42 Patienten (39%) wurde eine sofortige Unterkieferteilresektion durchgeführt. Diese Gruppe stellte sich bereits zu einem sehr fortgeschrittenen Zeitpunkt der Erkrankung mit Superinfektion, einem übermäßig destruierten Kiefer oder einer pathologischen Fraktur vor (Abbildung 18).

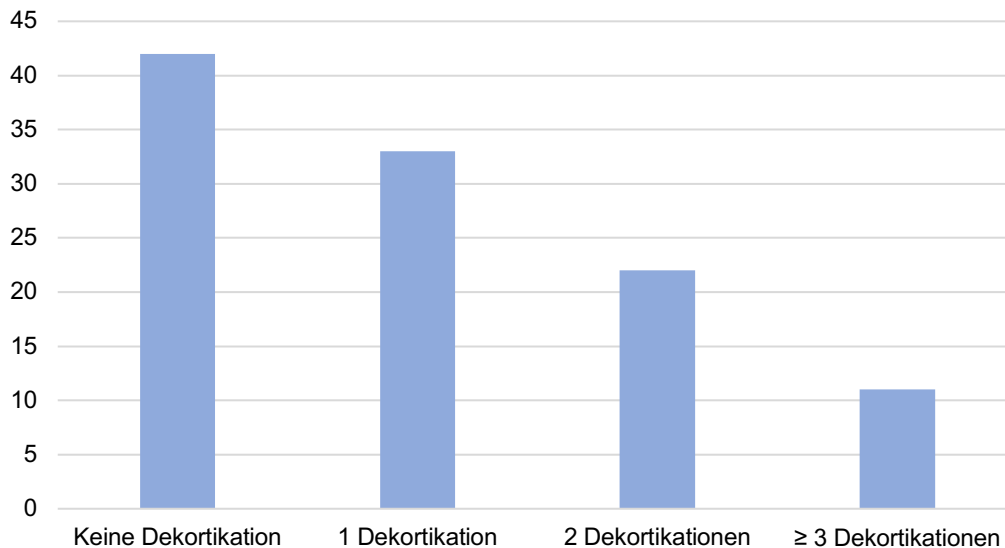


Abbildung 18: Anzahl operativer Dekortikationen mit plastischer Deckung

Verglichen mit allen ORN-Patienten war bei 40% die direkte Unterkieferresektion notwendig (35/88). In der ARONJ-Gruppe war das in 35% der Fall (7/20) (Abbildung 19).

Im Median erhielten die Patienten mit einer Osteoradionekrose 1,4 (Range 0-6) Dekortikationen. Bei Diagnose einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose wurden 1,1 (Range 0-3) Dekortikationen durchgeführt ( $p=0.056$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney).

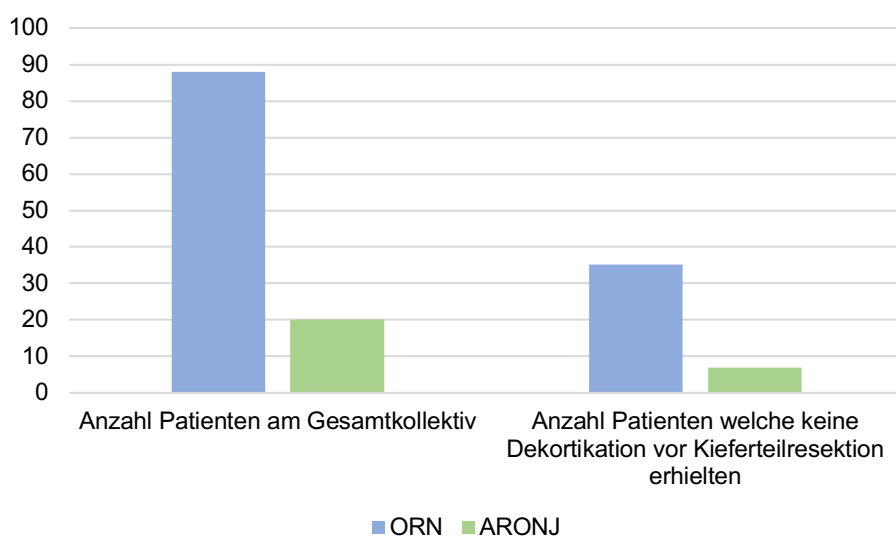


Abbildung 19: Anteil der Patienten mit der Diagnose Osteoradionekrose (ORN) und Antiresorptivaassoziierte Kiefernekrose (ARONJ), bei denen eine sofortige Kieferteilresektion notwendig wurde

## Vergleich des Zeitintervalls bis zur Notwendigkeit einer Kieferteilresektion im Hinblick auf die durchgeführte operative Therapie

Ebenfalls wurde das Zeitintervall bis zur Diagnosestellung hinsichtlich der erfolgten chirurgischen Therapie untersucht.

Patienten, bei denen eine sofortige Unterkieferteilresektion indiziert war, erhielten die Diagnose ARONJ nach 6 Jahren (Range 1-13), die Diagnose ORN nach 4 Jahren (Range 0,5-10). Erfolgt lokale Dekortikationen wurde die ARONJ nach 4 Jahren (Range 1-13;  $p=0,073$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney), die ORN nach 2,5 Jahren (Range 0,5-11;  $p=0,246$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney) diagnostiziert (Tabelle 4). Auch konnte gezeigt werden, dass bei mehrmals durchgeführten Dekortikationen die Kontinuitätsresektion erst später notwendig erschien ( $p=0,000$  nach Kruskal-Wallis).

	<b>Keine Dekortikation</b>	<b>1 oder mehrere Dekortikationen</b>	<b>p-Wert</b>
ARONJ	6 Jahre Range 1 – 13	4 Jahre Range 1 – 13	0,073
ORN	4 Jahre Range 0,5 – 10	2,5 Jahre Range 0,5 – 11	0,246

Tabelle 4: Zeitintervall bis zur Diagnose der ARONJ oder ORN

## Einfluss von Risikofaktoren auf den Verlauf einer Osteonekrose des Kiefers

Ebenfalls wurden die Patienten hinsichtlich ihrer Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers untersucht. Hierbei wurden drei Gruppen unterschieden: Patienten ohne anamnestische Risikofaktoren, Patienten mit einem Risikofaktor oder Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren.

Es zeigte sich, dass 25 Patienten (23%) keine Risikofaktoren aufwiesen. 34 Patienten (32%) hatten einen Risikofaktor und 49 Patienten (45%) wiesen mindestens zwei Risikofaktoren auf (Abbildung 20).

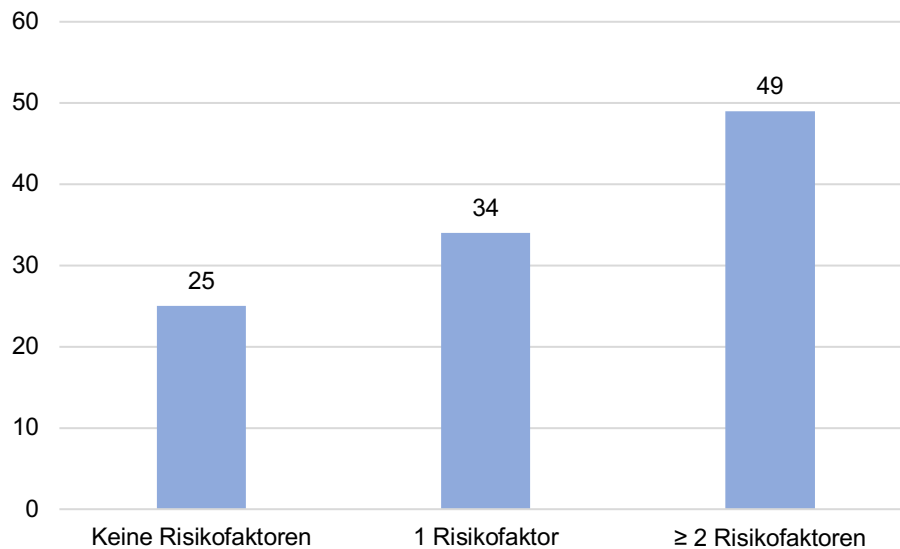


Abbildung 20: Anzahl der Risikofaktoren, welche die Patienten aufwiesen

Es wurden multivariate Analysen zum Einfluss der Risikofaktoren auf den zeitlichen Verlauf der Osteonekrose des Kiefers durchgeführt.

Patienten mit Vorhandensein von Risikofaktoren wiesen ein signifikant kürzeres Zeitintervall von der initialen Therapie der Grunderkrankung bis zur Diagnose der Osteoradionekrose ( $p=0,01$ ) oder einer antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose des Kiefers auf ( $p=0,016$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney).

Bei der Analyse des Zeitintervalls vom Diagnosezeitpunkt der Osteonekrose bis hin zur Kieferteilresektion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Dies war weder in der Behandlungsgruppe der Osteoradionekrosen ( $p=0,406$ ) noch in derer der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen der Fall ( $p=0,733$  nach Wilcoxon-Mann-Whitney).



## Diskussion

Osteonekrosen des Kiefers stellen eine seltene, dennoch schwerwiegende Nebenwirkung einer Strahlentherapie des Kopf-Hals-Bereiches oder einer antiresorptiven Therapie dar. Diese können mit funktionellen und ästhetischen Einschränkungen verbunden sein (Felsenberg 2006, Ruggiero et al. 2009). Am häufigsten ist dabei der Unterkiefer betroffen (Khan et al. 2015). In vielen Fällen erfolgt die Diagnose aufgrund der spät eintretenden Symptomatik erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Dieser Umstand kann der späten Überweisung an einen Spezialisten, aber auch dem mangelnden Erfolg der konservativen Therapie geschuldet sein, wodurch die chirurgische Behandlung der Erkrankung notwendig wird.

Diese reicht von lokalen Dekortikationen bis hin zur Kieferteilresektion mit konsekutiver Notwendigkeit einer Rekonstruktion (Ruggiero et al. 2004, Boonyapakorn et al. 2008, Hoff et al. 2008, Otto et al. 2016, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Weder der Verlauf der Osteoradionekrose noch der Verlauf der antiresorptivaassoziierten Kiefernekrose sind bisher hinreichend untersucht worden. Ein Vergleich ist bis dato nur eingeschränkt möglich (Felsenberg and Armbrrecht 2013). Es gibt Leitlinien und Studien zur Therapie der Osteoradionekrose sowie der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose. Dennoch gibt es nur unzureichende Daten, die den Einfluss chirurgischer Interventionen auf den Verlauf der Osteonekrose untersuchen (Grisar et al. 2016).

Insbesondere der Krankheitsverlauf, vom Diagnosezeitpunkt bis hin zur Notwendigkeit einer Kieferteilresektion, mit erheblichen Auswirkungen auf die Morbidität der Patienten ist nicht hinreichend beleuchtet, um eine zutreffende Prognose für die Patienten abzeichnen zu können.

Ziel der vorliegenden Studie war es, Unterschiede der zeitlichen Entwicklung einer Osteoradionekrose und einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose vergleichend darzustellen, sodass eine Aussage über die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe getroffen werden kann.

## Deskriptive Statistik – Patientenkollektiv, Erkrankung, Therapieregime und Anzahl resezierter Kiefersegmente

Der Altersmedian bei Diagnose der Grunderkrankung der 108 in die Studie eingeschlossenen Patienten lag bei 57 Jahren (Range 38-79). Alle Patienten der Kohorte erhielten eine Teilresektion des Unterkiefers.

Das orale und oropharyngeale Plattenepithelkarzinom macht mit 70% (n=76) den mit Abstand größten Anteil der Grunderkrankungen aus. Dies deckt sich durch die Mehrheitlich in der Studie eingeschlossenen Patienten mit einer Osteoradionekrose. Diese tritt hierbei vorwiegend im Unterkiefer auf, da dieser häufiger in das Bestrahlungsfeld integriert und mit einer Bestrahlung dieses Gebietes im Rahmen einer onkologischen Indikation assoziiert ist (Krüger 2018). Im Falle einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose ist der Anteil der verschiedenen Grunderkrankungen homogener verteilt. Einem Großteil dieser Patienten liegt eine maligne Erkrankung zugrunde. Jeweils 25% der Patienten litten an einem Plasmozytom (n=5), einem Prostatakarzinom (n=5) oder einem Mammakarzinom (n=5). 15% der Patienten (n=3) hatten eine Osteoporose. Die restlichen 10% (n=2) verteilten sich auf die Behandlung weiterer Malignome.

Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur, welche für Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen ein hohes Risikoprofil und für Patienten mit einer Osteoporose ein niedriges Risikoprofil beschreibt (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

In der Literatur wird eine sinkende Inzidenz der Osteoradionekrose aufgrund der Einführung der intensitätsmodellierten Radiotherapie (IMRT) diskutiert. Durch Anpassung der Strahlenintensitäten sowie Fokussierung des Wirkmaximums im Zielgebiet, unter Schonung des umliegenden Gewebes, kann eine Reduktion der iatrogenen Strahlenbelastung gewährleistet werden. Einige Studien konnten aufzeigen, dass die Prävalenz der ORN dadurch von 7,3% im Rahmen der konventionellen Bestrahlung auf 5,2% mittels IMRT gesenkt werden konnte (Peterson et al. 2010). Im Gegensatz dazu wird eine steigende Inzidenz der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen aufgrund neuer Medikamente angenommen (Peterson et al. 2010, Grisar et al. 2016). Auf das Gesamtkollektiv der vorliegenden Studie bezogen, beträgt der Anteil der IMRT 68% (n=60), im Vergleich zu der herkömmlichen 3-D gestützten Bestrahlung von 32% (n=28). In der Literatur wird das

Auftreten einer Osteoradionekrose bei Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von über 60 Gy vermutet.

Nur sehr selten gibt es Fälle mit einer geringeren Kumulativdosis (Peterson et al. 2010, Bast et al. 2013, Grisar et al. 2016). Diese Ergebnisse decken sich somit mit der vorliegenden Studie, da in keinem Fall der untersuchten Kohorte die Strahlentherapie vorzeitig abgebrochen und somit bei allen Patienten die volle Strahlendosis appliziert wurde.

In der vorliegenden Studie erhielten 81% der Patienten eine Kieferteilresektion aufgrund einer Osteoradionekrose und nur 19% der Patienten aufgrund einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose.

Bei Patienten mit einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose fiel der Großteil durch eine Behandlung mittels Bisphosphonate auf (70%, n=14).

In der Literatur werden verschiedene Risikoprofile bezüglich des Auftretens einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose gebildet. Diese reichen von einem geringen Risiko bei präventiver, oraler Bisphosphonatgabe im Rahmen der Osteoporosebehandlung bis hin zu einem hohen Risiko in der therapeutischen, i.v. Therapie bei Tumorerkrankungen (Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Aufgrund des breiten Anwendungsgebietes ist es schwer, genaue Zahlen zur Inzidenz dieser Erkrankung zu finden. Diese reichen bei der bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose von 0,1% (Range 0,004-0,2%) in dem Niedrigrisikokollektiv bis hin zu 1% (Range 0,2-6,7%) im Hochrisikokollektiv (Dodson 2015). Damit ergibt sich eine relative Risikoerhöhung bei intravenöser Verabreichung.

Insgesamt wird der intravenösen Bisphosphonat-Gabe ein negativerer Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zugeschrieben als bei einer Antikörpertherapie. Die Inzidenz der antikörper-assoziierten Kiefernekrose reicht in der Literatur von 0,2-1,9%. Dies wird durch eine reversible Rezeptor-Interaktion mit einer deutlich kürzeren Halbwertszeit begründet (Kimmel 2007, Malan et al. 2012, Yamashita and McCauley 2012, Grisar et al. 2016).

Aufgrund der zielgerichteten Therapie wird der Anteil der Osteoradionekrose als sinkend, der Anteil der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose durch die Entwicklung neuer Medikamente und zunehmenden Verschreibungen als steigend beschrieben (Peterson et al. 2010, Grisar et al. 2016). Diese Tatsache konnte durch vorliegende Studie nicht bekräftigt werden. Weder der absolute Anteil der Osteoradionekrose am

Gesamtkollektiv (81%, n=88) noch der relative Anteil über die Jahre der Studiauswertung hinweg (2009-2019) lässt auf eine Abnahme der Behandlungen schließen. Da in dem Studiendesign der Focus auf die ausgeprägten Verläufe gesetzt wurde, liegt hier möglicherweise ein Bias vor. Nur bei 19% der Patienten (n=20) war eine Kieferteilresektion aufgrund einer antiresorptivaassoziierten Kiefernekrose notwendig. Dieses Ergebnis lässt einen progressiveren Verlauf einer Osteoradionekrose vermuten und deckt sich mit Ergebnissen der Literatur, welche einen ausgedehnteren chirurgischen Interventionsbedarf bei der Diagnose Osteoradionekrose beschreiben, um eine Remission zu erzielen. Aufgrund der Schädigung des Knochens, hauptsächlich lokal im Bereich des Strahlenfeldes, wird angenommen, dass die Osteoradionekrose leichter zu behandeln ist als die antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose. Somit scheint hier eine Remission wahrscheinlicher (Bast et al. 2013).

Die Behandlung der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose erfordert meist kleinere chirurgische Eingriffe, wie Dekortikationen und plastische Deckungen. Dennoch wird sie als systemische Erkrankung angesehen, die den Knochen nicht nur abschnittsweise, sondern vielmehr ganzheitlich schädigt. Daher wird in diesen Fällen die Therapie als langwieriger und schwieriger angenommen (Bast et al. 2013, Grisar et al. 2016).

Kritisch angemerkt sei, dass ebenfalls lediglich die fulminantesten Fälle mit der Notwendigkeit einer Kieferrekonstruktion Beachtung fanden und somit ein verzerrtes Bild wiedergeben könnten.

Das notwendige Ausmaß der Kieferteilresektion wurde durch Entfernung verschiedener Segmente zum Ausdruck gebracht. 49% der Patienten (n= 53) erhielten eine 1-Segment Resektion, 26% (n= 28) erhielten eine 2-Segment Resektion und 25% der Patienten (n= 27) erhielten mindestens eine 3-Segment Kieferresektion. Bei Patienten mit einer Osteoradionekrose war im Durchschnitt eine Resektion von 1,6 Segmenten notwendig. Bei Patienten mit einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose hingegen wurde mit durchschnittlich 2,0 resezierten Segmenten eine ausgedehntere Resektion mit anschließender Rekonstruktion notwendig. Dies kann auch als Hinweis auf eine systemische Schädigung des Unterkiefers im Rahmen einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose, im Vergleich zu einer punktuelleren Schädigung des Kiefers bei einer Osteoradionekrose gedeutet werden (Bast et al.

2013, Grisar et al. 2016). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Ausdehnung der Kieferteilresektion (mehr Segmente) signifikant größer war, je länger sich das Zeitintervall zwischen Diagnosezeitpunkt der Osteoradionekrose bis zur Kieferteilresektion darstellte ( $p=0.04$ ). Bei Patienten mit einer antiresorptivaassoziierten Kiefernekrose zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied ( $p=0,238$ ). Dies könnte durch die Ätiologie einer systemischen Erkrankung bei der ARONJ begründet werden. Hierbei kommt es zur diffusen, „fleckenhaften“ Ausbreitung über den gesamten Knochen hinweg, was dem lokal fortschreitenden, primär auf das Strahlenfeld begrenzten Ausbreitungsprozess der ORN entgegensteht.

Insbesondere die frühe Erkennung und Behandlung der Osteoradionekrose scheint hierbei den entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß der Unterkieferteilresektion auszuüben. Im Rahmen der Prävention sollte hier ein Hauptaugenmerk liegen.

Zur Rekonstruktion des entstandenen Defektes erhielt die Mehrheit der Patienten ein mikrovaskuläres Fibulatransplantat (68%,  $n= 73$ ), gefolgt von der Versorgung durch eine Rekonstruktionsplatte mit einem weichgewebigen Transplantat (11%,  $n= 12$ ). Weiterhin wurden Beckenkamm- (8%,  $n= 9$ ) und Skapulatransplantate (4%,  $n= 4$ ) verwendet. 9% der Patienten ( $n= 10$ ) wurden keiner Rekonstruktion zugeführt.

Die Rekonstruktion mit einem mikrovaskulären Transplantat stellt, unter Berücksichtigung der individuellen Patientensituation, die Rekonstruktion der Wahl dar. Gute Ergebnisse konnten in zahlreichen Studien belegt werden (Chang et al. 2001, Hirsch et al. 2008, Rommel et al. 2018). Ein besonderer Vorteil dieser Rekonstruktionsform ist, dass sie die Möglichkeit der prothetischen Rehabilitation mittels dentaler Implantate im Verlauf bietet (Anne-Gaëlle et al. 2011, Patel et al. 2019).

Die Rekonstruktion von ossären Defekten mit einem freien Fibulatransplantat stellt die Methode der ersten Wahl dar, da sie eine sehr hohe Erfolgsrate aufweist (Wolff 2005, Valentini et al. 2009, Handschel et al. 2011, Moubayed et al. 2014). Nur selten gibt es Kontraindikationen, welche der Verwendung dieses Transplantates entgegenstehen (Pellini et al. 2012, Lanzer et al. 2015).

Die Verwendung von Rekonstruktionsplatten stellt eine Alternative bei multimorbiden Patienten oder Patienten mit einem sehr schlechten Gefäßstatus des Unterschenkels dar. Die Rekonstruktionsplatte bietet eine rigide Fixierung der Segmentenden und kann in Kombination mit einem weichgewebigen Transplantat kombiniert werden (Seol

et al. 2014). Sie birgt allerdings Risiken, wie ein Freiliegen der Platte im Verlauf oder Plattenfrakturen durch starke mechanische Kräfte der Kaumuskulatur (Klotch et al. 1999, Arias-Gallo et al. 2004, Seol et al. 2014). Auch gibt es keine Möglichkeit der dentalen Rehabilitation durch die Insertion von Implantaten.

Reine

Plattenrekonstruktionen sollten schwer kranken Patienten mit kleinstreckigen Defekten vorbehalten werden. Die Wahl des rekonstruktiven Verfahrens ist individuell und sollte auf Grund der Patientenbedürfnisse und der Anforderung an das Transplantat entschieden werden (Dowthwaite et al. 2013).

### Zeitlicher Verlauf der Osteonekrose des Kiefers vom Diagnosezeitpunkt der Grunderkrankung bis zur Notwendigkeit einer Kieferteilresektion

Betrachtet man die Indikation zur Kieferteilresektion bei Osteonekrose des Kiefers, stellt die Osteoradionekrose mit 81% den Hauptanteil dar. Dies kann auf den rascheren und fulminanteren Verlauf der Erkrankung im Vergleich zur antiresorptivaassoziierten Kiefernekrose hindeuten. Auch das durchschnittlich kürzere Intervall der Diagnosefindung bei der Osteoradionekrose im Vergleich zur antiresorptivaassoziierten Kiefernekrose spricht für diese These ( $p = 0,093$ ).

In vorliegender Studie vergehen bei der Osteoradionekrose im Median 2,5 Jahre vom Abschluss der Radiotherapie bis zum Diagnosezeitpunkt der Osteoradionekrose. Die Ergebnisse decken sich mit denen der Arbeitsgruppe um Grisar, welche das erstmalige Auftreten von Läsionen der Osteoradionekrose in der Regel innerhalb der ersten drei Jahre nach Abschluss der Radiotherapie beschrieben (Grisar et al. 2016).

Das mediane Auftreten der Diagnose einer antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose ist in der untersuchten Kohorte mit 4,3 Jahren anzugeben. Aufgrund der Heterogenität dieser Osteonekroseform wird die Inzidenz in der Literatur unterschiedlich beschrieben, im Durchschnitt wird die Diagnose der antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose innerhalb der ersten 6 Jahre nach Therapiebeginn angenommen (Rogers et al. 2015, Schiegnitz. E.; Al-Nawas 2018).

Damit sind die Zeiträume mit publizierten Zahlen vergleichbar, dennoch variieren die Inzidenzen der Osteoradionekrose und der antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose

in der Literatur, da große Unterschiede hinsichtlich der Indikation, Art und Umfang der Therapie, der Präventionsmaßnahmen und der Patientencompliance bestehen (Hoff et al. 2011, Bast et al. 2013, Grisar et al. 2016).

In vorliegendem Fall sollte auch die Auswahl des Studienzentrums, als Referenzzentrum für onkologische Chirurgie und plastische Rekonstruktion bedacht werden, was möglicherweise zu einer Verzerrung des Patientenkollektivs führt.

Bis dato findet sich keine Evidenz in der Literatur, ob der Verlauf der Erkrankungen sich hinsichtlich der operativen Interventionen und Zeitintervalle unterscheidet. Mit Erhalt der Diagnose ist in der Regel auch zeitnah die erste chirurgische Intervention notwendig. Dies ist zum einen durch die häufig erst späte Vorstellung beim Spezialisten aber auch durch die schlechtere Prognose der konservativen Therapie, vor allem in der Behandlung der Osteoradionekrose, begründet.

Während keine Unterschiede hinsichtlich Osteoradionekrose und antiresorptivaassoziierter Kiefernekrose in Bezug auf das zeitliche Intervall zwischen den einzelnen Dekortikationen gezeigt werden konnte (3 Monate bei ORN und 3,5 Monate bei ARONJ) ( $p=0.367$ ), wurden Segmentresektionen im Falle einer Osteoradionekrose deutlich früher durchgeführt als bei einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose (1 Monat bei ORN und 3,5 Monate bei ARONJ).

Aufgrund der geringen Fallzahl kann dieses Ergebnis allerdings als nicht als statistisch signifikant angesehen werden ( $p= 0,304$ ).

In der Literatur wird die antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose als teilweise konservativ oder durch Dekortikationen erfolgreich behandelbar beschrieben. Bei Patienten mit einer Osteoradionekrose hingegen besteht oftmals der Bedarf an größeren chirurgischen Interventionen wie Kieferteilresektionen mit darauffolgender Rekonstruktion (Grisar et al. 2016, Akashi et al. 2017).

Neben den histopathologischen Unterschieden ist auch die Morbidität der Patienten bei der Auswahl des rekonstruktiven Eingriffs zu beachten. So kann bereits die Indikation zu einer antiresorptiven Therapie eine Limitation für ausgedehnte, chirurgische Eingriffe darstellen.

Sowohl der geringe Anteil der Patienten mit der Diagnose einer ARONJ an dem untersuchten Gesamtkollektiv (19%) als auch das größere Intervall zur Kieferteilresektion kann diese Annahme stützen.

In der durchgeführten Studie stellten sich die Patienten häufig in einem fortgeschrittenen Stadium, oft mit pathologischen Frakturen, Fistelbildung oder unzureichender restlicher Knochendicke, an dem Zentrum der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München vor. Aufgrund des ausgeprägten Befundes konnte infolgedessen keine Dekortikation mehr durchgeführt werden. So bestand bei einem Großteil schon initial die Indikation zur Kieferteilresektion (39%, n= 42).

Der prozentuale Anteil mit unmittelbarer Indikation zur Resektion lag in der Gruppe der Patienten mit der Diagnose einer Osteoradionekrose höher (40%, n=35) als es in der Gruppe der Patienten mit der Diagnose einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose der Fall war (35%, n=7). Auch wenn dieses Ergebnis aufgrund der Fallzahl nicht als statistisch signifikant bewiesen werden kann, deckt sich die Annahme mit Beschreibungen aus der Literatur. Es wird beschrieben, dass die Erkrankung bei Patienten mit bestehender Osteoradionekrose rasch progredient verläuft und eine große Anzahl initial mit Schmerzen, anschließend mit Vorliegen einer pathologischen Fraktur oder Fistelbildung vorstellig wird (Calhoun et al. 1988, Pitak-Arnnop et al. 2008, Grisar et al. 2016, Chronopoulos et al. 2018).

Im Vergleich dazu erfolgte die Vorstellung bei Patienten mit der Diagnose einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose häufiger zu einem früheren Zeitpunkt mit freiliegendem Knochen. Hier konnte ein Therapieversuch mit lokalen Dekortikationen erfolgen (Grisar et al. 2016).

Sowohl im Falle einer Osteoradionekrose als auch einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose ist eine rasche Therapieeinleitung von großer Wichtigkeit.

Regelmäßige Kontrollen und die Anbindung an eine Spezialsprechstunde scheinen sehr wichtig zu sein, um frühzeitig zu intervenieren. Damit kann das Voranschreiten der Krankheit verlangsamt, in manchen Fällen sogar eingestellt werden (Vescovi et al. 2014, Grisar et al. 2016).

Als ein weiterer Parameter wurde die Anzahl der durchgeführten Dekortikationen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass 30% der Patienten (n= 33) eine Dekortikation erhielten. Bei 20% (n=22) wurden zwei, bei 11% (n=11) drei oder mehr Dekortikationen durchgeführt. Bei dem überwiegenden Anteil von 39% der Patienten (n= 42) hingegen



konnte keine Dekortikation erfolgen, die sofortige Unterkieferresektion war in diesen Fällen notwendig.

Es wird angenommen, dass bei der Osteoradionekrose durch eine chirurgische Therapie die Remission wahrscheinlicher ist als bei einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose. Bei diesen wird die Therapie als sehr langwierig angenommen und eine Remission scheint unwahrscheinlicher (Bast et al. 2013, Grisar et al. 2016).

Bei der Untersuchung des Intervalls zwischen Diagnose der Grunderkrankung und Notwendigkeit der Kieferresektion konnte eine längere Periode bei Patienten mit einer antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose im Gegensatz zu Patienten mit einer Osteoradionekrose gezeigt werden (60 Monate im Gegensatz zu 36 Monaten;  $p=0,056$ )

Dennoch wurden weniger chirurgische Dekortikationen durchgeführt (1.1 und 1.4/ $p=0.056$ ).

Dies deckt sich mit Ergebnissen in der Literatur, welche einen fulminanteren Verlauf der Osteoradionekrose beschreiben (Grisar et al. 2016, Akashi et al. 2017)

Weiterhin wurde ein Fokus auf den Diagnosezeitpunkt der Osteonekrose gelegt.

Wurde die ARONJ früh diagnostiziert, konnte ein Therapieversuch mit lokalen Dekortikationen erfolgen. Bei spät diagnostizierten Fällen hingegen war oftmals die sofortige Unterkieferresektion indiziert (Median 4 vs. 6 Jahre;  $p= 0,073$ ).

Selbiges gilt für die Diagnose ORN. Bei insgesamt rascherer Diagnosestellung konnte auch hier in den früh erkannten Fällen eine lokale Therapie erfolgen (Median 2,5 vs. 4 Jahre,  $p=0,246$ ).

Mögliche Gründe könnten eine unzureichende Nachsorge mit später Überweisung an spezialisierte Zentren sein. Bei ausgedehnten Befunden, welche die komplette Kontinuität des Kiefers betrafen, und teilweise vorliegenden pathologischen Frakturen, erscheint in diesen Fällen die Unterkieferresektion als unumgänglich.

Ebenfalls kann durch die vorliegende Studie gezeigt werden, dass bei Patienten, welche chirurgische Interventionen wie z.B. Dekortikationen erhielten, die Kieferresektion signifikant später notwendig wurde ( $p=0,000$ ).

## Einfluss von Risikofaktoren auf den zeitlichen Verlauf der Osteonekrosen des Kiefers

In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls der Einfluss von Risikofaktoren auf den Verlauf der Osteonekrose des Kiefers untersucht. Hierbei zeigte sich, dass der Großteil der Patienten mit der Notwendigkeit einer Kieferteilresektion Risikofaktoren aufwies. Bei 77% der Patienten (n= 83) konnte mindestens einer der oben definierten Risikofaktoren festgestellt werden. In nur 23% der Fälle (n= 25) waren anamnestisch keine Risikofaktoren zu eruieren. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Risikofaktoren ein kürzeres Intervall zwischen der Therapie der Grunderkrankung und der Diagnose der Osteonekrose des Kiefers hatten ( $p=0.010/0.016$ ). Zahlreiche Studien belegen den Einfluss prädisponierender Faktoren auf die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers. Hierzu zählen unter anderem der Konsum von Nikotin, Alkohol, ein Diabetes mellitus und schlechte Mundhygiene (Wessel et al. 2008, Hoff et al. 2011, Izzotti et al. 2013, Chronopoulos et al. 2015, Peer and Khamaisi 2015, Grisar et al. 2016). Als Hauptursache für die Entwicklung einer Kiefernekrose wird eine reduzierte Blutzirkulation, eine reduzierte Immunantwort sowie ein geringer Metabolismus des Kiefers angenommen. Diese Mechanismen werden durch oben genannte Faktoren potenziert.

Anzunehmen wäre auch ein negativer Einfluss der Risikofaktoren auf die zeitliche Entwicklung der Erkrankung ab dem Diagnosezeitpunkt Osteonekrose des Kiefers. Hierzu ist aktuell die Datenlage nicht ausreichend. Die Auswertung der vorliegenden Untersuchung konnte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Zeitintervalls vom Diagnosezeitpunkt der Osteonekrose bis hin zur Kieferteilresektion zeigen. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Osteoradionekrose und der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose ( $p=0.406/0.733$ ). Hierbei würden weitere Studien mit größeren Kohorten benötigt, um den Einfluss von Komorbiditäten auf die Verbesserung der Krankheitskontrolle zu untersuchen. Das Studiendesign wurde so gewählt, dass mit der Kieferteilresektion der primäre Endpunkt erreicht ist. Im Weiteren wäre eine Aufarbeitung der Patienten hinsichtlich einer Remission sowie der Morbidität nach Kieferteilresektion und Rekonstruktion von Interesse. Auch wenn es nach Abschluss der Datenauswertung keinen Hinweis auf eine Progredienz gibt, bleibt die

Frage, ob die Patienten der vorliegenden Kohorte weitere Eingriffe benötigt haben oder als geheilt betrachtet werden können, letztendlich unbeantwortet.

Interessant wäre auch die Analyse hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei dem durch die konservative oder rein modellierend chirurgische Intervention (Dekortikation) eine Remission erzielt werden konnte.

Gleichwohl konnte mit dieser Studie der, im Falle einer notwendigen chirurgischen Intervention, durchaus fulminante Verlauf einer Osteonekrose des Kiefers skizziert werden.

Hierzu wäre auch eine nähere Beleuchtung der durchgeführten Dekortikationen aufschlussreich: Wie kann ein intraoperatives Monitoring erfolgen, das eine ausreichende Dekortikation gewährleistet? Stellen anatomische Limitationen oder ein unzureichendes Debridement Gründe für einen raschen Progress dar?

Obgleich es zahlreiche Verbesserungen der Diagnostik und Therapie gibt, bleibt die Osteonekrose eine schwerwiegende Nebenwirkung der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich bzw. der antiresorptiven Therapie. Als behandelnder Arzt in der Nachsorge sollte man sich dessen bewusst sein. Einer Sensibilisierung hinsichtlich dieser Erkrankung, mit ausführlicher Aufklärung der Patienten, scheint im Rahmen der primären Prävention der Osteonekrose des Kiefers eine Schlüsselrolle zuzukommen.

## Schlussfolgerung/Zusammenfassung

Trotz zahlreicher Verbesserungen bei der Diagnostik und Therapie der Osteonekrose des Kiefers bleibt sie eine schwerwiegende Nebenwirkung, welche anspruchsvoll zu therapieren ist und häufig in einer Teilresektion des Kiefers endet.

Osteoradionekrosen treten früher auf als antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen und in vielen Fällen wird die Osteonekrose des Kiefers erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, sodass eine sofortige Teilresektion notwendig wird.

Obwohl es viele Gemeinsamkeiten bei den Risikofaktoren und der Behandlung der Osteoradionekrosen sowie der antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrosen gibt, zeigen die Unterschiede bei dem Progress die differierende Ätiologie der Erkrankungen auf. Eine frühe Diagnose, regelmäßige Kontrolluntersuchungen und Dekortikationen des nekrotischen Knochens können den Krankheitsverlauf verlangsamen und die Notwendigkeit einer Teilresektion mindestens hinauszögern. Daher ist die Optimierung der Prävention, der Früherkennung sowie die intraoperative Visualisierung des Ausmaßes der Nekrose von großer Bedeutung.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Klinisches Bild einer Osteonekrose des Kiefers	S. 3
Abbildung 2	Klinisches Bild der antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose des Kiefers	S. 6
Abbildung 3	Computertomographische Darstellung einer fortgeschrittenen Osteoradionekrose. Erkennbar ist ein breitflächig freiliegender Unterkieferknochen und eine große intra-extraorale Fistel.	S. 14
Abbildung 4	Intraoperatives Bild eines 3-Segment Fibulatransplantats	S. 23
Abbildung 5	Darstellung der Auswahl des Patientenkollektivs	S. 29
Abbildung 6	Schematische Darstellung der Unterkiefersegmente	S. 31
Abbildung 7	Geschlechterverteilung	S. 33
Abbildung 8	Altersverteilung der Patienten kategorisiert in 5-Jahres-Schritten	S. 34
Abbildung 9	Anteil der Patienten mit der Diagnose Osteoradionekrose (ORN) und antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ)	S. 34
Abbildung 10	Übersicht über die Art der Grunderkrankungen der 108 inkludierten Patienten	S. 35
Abbildung 11	Rekonstruktion der Kiefer nach Kontinuitätsresektion	S. 36

Abbildung 12.	Zugrundeliegendes Therapieregime. A: Verteilung der Patienten hinsichtlich der Bestrahlungsmodalität; B: Verteilung der Patienten hinsichtlich des verwendeten Medikaments	S. 36
Abbildung 13	Rekonstruktion der Kiefer nach Kontinuitätsresektion	S. 37
Abbildung 14	Zeitliches Intervall zwischen der Radiotherapie oder dem Beginn der medikamentösen Therapie bis hin zur Diagnose der Osteonekrose des Kiefers	S. 38
Abbildung 15	Zeitintervall zwischen den operativen Dekortikationen	S. 39
Abbildung 16	Zeitintervall zwischen der letzten Dekortikation bis hin zur Kieferteilresektion	S. 40
Abbildung 17	Vergleichende Darstellung der Chronologie der Osteonekrosen des Kiefers	S. 41
Abbildung 18	Anzahl operativer Dekortikationen mit plastischer Deckung	S. 42
Abbildung 19	Anteil der Patienten mit der Diagnose Osteoradionekrose (ORN) und antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (ARONJ), bei denen eine sofortige Kieferteilresektion notwendig wurde	S. 42
Abbildung 20	Anzahl der Risikofaktoren, welche die Patienten aufwiesen	S. 44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Stadien und Behandlungskonzepte der antiresorptiva- assoziierten Kiefernekrose gemäß den Empfehlungen der AAOMS (Ruggiero et al. 2014)	S. 9
Tabelle 2	Stadieneinteilung der Osteoradionekrose nach Schwartz und Kagan (Schwartz and Kagan 2002)	S. 13
Tabelle 3	Gegenüberstellung ARONJ und ORN	S. 16
Tabelle 4	Zeitintervall bis zur Diagnose der ARONJ oder ORN	S. 43

## Literaturverzeichnis

Akashi, M., S. Wanifuchi, E. Iwata, D. Takeda, J. Kusumoto, S. Furudoj and T. Komori (2017). "Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw." Oral and Maxillofacial Surgery **22**.

Allen, M. R. and D. B. Burr (2009). "The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data." J Oral Maxillofac Surg **67**(5 Suppl): 61-70.

Annane, D., J. Depondt, P. Aubert, M. Villart, P. Gehanno, P. Gajdos and S. Chevret (2004). "Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group." J Clin Oncol **22**(24): 4893-4900.

Anne-Gaëlle, B., S. Samuel, B. Julie, L. Renaud and B. Pierre (2011). "Dental implant placement after mandibular reconstruction by microvascular free fibula flap: current knowledge and remaining questions." Oral Oncol **47**(12): 1099-1104.

Arias-Gallo, J., P. Maremonti, T. Gonzalez-Otero, E. Gomez-Garcia, M. Burgueno-Garcia, M. Chamorro Pons and V. Martorell-Martinez (2004). "Long term results of reconstruction plates in lateral mandibular defects. Revision of nine cases." Auris Nasus Larynx **31**(1): 57-63.

Bagan, J., C. Scully, V. Sabater and Y. Jimenez (2009). "Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update." Oral Oncol **45**(7): 551-554.

Bai, H., D. Jing, A. Guo and S. Yin (2013). "Randomized controlled trial of zoledronic acid for treatment of osteoporosis in women." J Int Med Res **41**(3): 697-704.

Baron, R., S. Ferrari and R. G. Russell (2011). "Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects." Bone **48**(4): 677-692.

Barragan-Adjemian, C., L. Lausten, D. B. Ang, M. Johnson, J. Katz and L. F. Bonewald (2009). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography." Cells Tissues Organs **189**(1-4): 284-288.

Bast, F., A. Groß, L. Hecht and T. Schrom (2013). "Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible." Contemporary oncology (Poznan, Poland) **17**(3): 281-285.

Beumer, J., R. Harrison, B. Sanders and M. Kurrasch (1984). "Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy." Head Neck Surg **6**(4): 819-827.

Beuselinck, B., P. Wolter, A. Karadimou, R. Elaidi, H. Dumez, A. Rogiers, T. Van Cann, L. Willems, J. J. Body, J. Berkens, H. Van Poppel, E. Lerut, P. Debruyne, R. Paridaens and P. Schöffski (2012). "Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in



advanced renal cell carcinoma with bone metastases." British journal of cancer **107**(10): 1665-1671.

Bisdas, S., N. Chambron Pinho, A. Smolarz, R. Sader, T. J. Vogl and M. G. Mack (2008). "Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients." Clin Radiol **63**(1): 71-77.

Bitter, K., S. Schlesinger and U. Westerman (1983). "The iliac bone or osteocutaneous transplant pedicled to the deep circumflex iliac artery. II. Clinical application." J Maxillofac Surg **11**(6): 241-247.

Blumberg, J. M., P. Walker, S. Johnson, B. Johnson, E. Yu, M. C. Lacasse, D. K. Lam, B. Rittenberg, C. Yao, D. Chepeha, J. R. de Almeida, D. P. Goldstein and R. Gilbert (2019). "Mandibular reconstruction with the scapula tip free flap." Head Neck **41**(7): 2353-2358.

Boonyapakorn, T., I. Schirmer, P. A. Reichart, I. Sturm and G. Massenkeil (2008). "Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies." Oral Oncol **44**(9): 857-869.

Bramati, A., S. Girelli, G. Farina, M. C. Dazzani, V. Torri, A. Moretti, S. Piva, M. Dimaiuta and N. La Verde (2015). "Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases." J Bone Miner Metab **33**(1): 119-124.

Brown, J., F. Bekiroglu and R. Shaw (2010). "Indications for the scapular flap in reconstructions of the head and neck." Br J Oral Maxillofac Surg **48**(5): 331-337.

Calhoun, K. H., R. D. Shapiro, C. M. Stiernberg, J. H. Calhoun and J. T. Mader (1988). "Osteomyelitis of the mandible." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **114**(10): 1157-1162.

Carlson, E. R. and J. D. Basile (2009). "The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." J Oral Maxillofac Surg **67**(5 Suppl): 8595.

Chan, K. C., S. E. Perschbacher, E. W. Lam, A. J. Hope, A. McNiven, E. G. Atenafu, L. Lee and M. J. Pharoah (2016). "Mandibular changes on panoramic imaging after head and neck radiotherapy." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **121**(6): 666-672.

Chang, C. T., S. P. Liu, C. H. Muo, C. H. Tsai and Y. F. Huang (2017). "Dental Prophylaxis and Osteoradionecrosis: A Population-Based Study." J Dent Res **96**(5): 531-538.

Chang, D. W., H. K. Oh, G. L. Robb and M. J. Miller (2001). "Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction." Head Neck **23**(10): 830-835.

Chen, Z. W. and W. Yan (1983). "The study and clinical application of the osteocutaneous flap of fibula." Microsurgery **4**(1): 11-16.

Cherix, K. C., T. H. Nijhuis and M. A. Mureau (2013). "Osteoradionecrosis of the jaws: a review of conservative and surgical treatment options." J Reconstr Microsurg **29**(2): 69-75.

Chrcanovic, B. R., P. Reher, A. A. Sousa and M. Harris (2010). "Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors." Oral Maxillofac Surg **14**(1): 3-16.

Chronopoulos, A., T. Zarra, M. Ehrenfeld and S. Otto (2018). "Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review." Int Dent J **68**(1): 22-30.

Chronopoulos, A., T. Zarra, M. Troltsch, S. Mahaini, M. Ehrenfeld and S. Otto (2015). "Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study." J Craniomaxillofac Surg **43**(6): 837-846.

Coleman, R. E. (2006). "Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity." Clin Cancer Res **12**(20 Pt 2): 6243s-6249s.

Curi, M. M. and L. L. Dib (1997). "Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases." J Oral Maxillofac Surg **55**(6): 540-544; discussion 545-546.

D'Souza, J., D. Lowe and S. N. Rogers (2014). "Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit." Br J Oral Maxillofac Surg **52**(4): 356-362.

Dai, T., Z. Tian, Z. Wang, W. Qiu, Z. Zhang and Y. He (2015). "Surgical Management of Osteoradionecrosis of the Jaws." Journal of Craniofacial Surgery **26**(2): e175-e179.

Delanian, S., C. Chatel, R. Porcher, J. Depondt and J. L. Lefaix (2011). "Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifyllinetocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **80**(3): 832-839.

Deshpande, S. S., M. H. Thakur, K. Dholam, A. Mahajan, S. Arya and S. Juvekar (2015). "Osteoradionecrosis of the mandible: through a radiologist's eyes." Clin Radiol **70**(2): 197-205.

Diel, I. J., R. Bergner and K. A. Grötz (2007). "Adverse effects of bisphosphonates: current issues." J Support Oncol **5**(10): 475-482.

Dieleman, F. J., T. T. T. Phan, F. J. A. van den Hoogen, J. Kaanders and M. A. W. Merckx (2017). "The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible." Int J Oral Maxillofac Surg **46**(4): 428-433.

Dimopoulos, M. A., E. Kastritis, C. Bamia, I. Melakopoulos, D. Gika, M. Roussou, M. Migkou, E. Eleftherakis-Papaiakevou, D. Christoulas, E. Terpos and A. Bamias (2009). "Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid." Ann Oncol **20**(1): 117-120.

Dodson, T. B. (2009). "Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." J Oral Maxillofac Surg **67**(5 Suppl): 44-52.

Dodson, T. B. (2015). "The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors." Oral Maxillofac Surg Clin North Am **27**(4): 509-516.

Dowthwaite, S. A., J. Theurer, M. Belzile, K. Fung, J. Franklin, A. Nichols and J. Yoo (2013). "Comparison of fibular and scapular osseous free flaps for oromandibular reconstruction: a patient-centered approach to flap selection." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **139**(3): 285292.

F, D. E. I., L. Taglieri, L. Amoroso, S. Vendittozzi, L. Blasi, G. Salerno, R. Lanza and S. Scarpa (2014). "Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates." Anticancer Res **34**(5): 2477-2480.

Fantasia, J. E. (2015). "The Role of Antiangiogenic Therapy in the Development of Osteonecrosis of the Jaw." Oral Maxillofac Surg Clin North Am **27**(4): 547-553.

Farrell, K. B., A. Karpeisky, D. H. Thamm and S. Zinnen (2018). "Bisphosphonate conjugation for bone specific drug targeting." Bone reports **9**: 47-60.

Felsenberg, D. and G. Armbrecht (2013). "Die Osteoradionekrose des Kieferknochens." Onkologische Welt **04**(02): 75-80.

Felsenberg, D. H., B.; Amling, M.; Mundlos; Seibel; Fratzl, P. (2006). "Onkologie: Kiefernekrosen nach hoch dosierter Bisphosphonattherapie." Dtsch Arztebl International.

Ferreira, M. C., D. L. Rocha, J. M. Besteiro and A. A. Monteiro (1985). "Mandibular reconstruction with free osteocutaneous iliac crest flap based on the deep circumflex vessels." Chirurgia plastica **8**(2): 83-93.

Ficarra, G. and F. Beninati (2007). "Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws: the point of view of the oral pathologist." Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases **4**(1): 53-57.

Flemming, A. F., M. D. Brough, N. D. Evans, H. R. Grant, M. Harris, D. R. James, M. Lawlor and I. M. Laws (1990). "Mandibular reconstruction using vascularised fibula." Br J Plast Surg **43**(4): 403-409.

Gilbert, A. and L. Teot (1982). "The free scapular flap." Plast Reconstr Surg **69**(4): 601-604.

Gosch, M., C. Kammerlander and C. Neuerburg (2019). "[Osteoporosis-epidemiology and quality of care]." Z Gerontol Geriatr.

Graefe, K. H. (2016). Graefe - Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. K. H. Graefe, W. K. Lutz and H. Bönisch, Georg Thieme Verlag.

Grbic, J. T., R. Landesberg, S. Q. Lin, P. Mesenbrink, I. R. Reid, P. C. Leung, N. Casas, C. P. Recknor, Y. Hua, P. D. Delmas and E. F. Eriksen (2008). "Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial." J Am Dent Assoc **139**(1): 32-40.

Grisar, K., M. Schol, J. Schoenaers, T. Dormaar, R. Coropciuc, V. Vander Poorten and C. Politis (2016). "Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences." Int J Oral Maxillofac Surg **45**(12): 1592-1599.

Grotz, K. A. (2003). "[Dental care for patients with antineoplastic radiotherapy of the head and neck]." Strahlenther Onkol **179**(4): 275-278.

Guarneri, V., D. Miles, N. Robert, V. Dieras, J. Glaspy, I. Smith, C. Thomssen, L. Biganzoli, T. Taran and P. Conte (2010). "Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer." Breast Cancer Res Treat **122**(1): 181-188.

Hallock, G. G. (2003). "Direct and indirect perforator flaps: the history and the controversy." Plast Reconstr Surg **111**(2): 855-865; quiz 866.

Handschel, J., H. Hassanyar, R. A. Depprich, M. A. Ommerborn, K. C. Sproll, M. Hofer, N. R. Kubler and C. Naujoks (2011). "Nonvascularized iliac bone grafts for mandibular reconstruction--requirements and limitations." In Vivo **25**(5): 795-799.

Hanley, M. E. and J. S. Cooper (2018). Osteoradionecrosis. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing LLC.

Hansen, T., W. Wagner, C. J. Kirkpatrick and M. Kunkel (2006). "Infected osteoradionecrosis of the mandible: follow-up study suggests deterioration in outcome for patients with Actinomyces-positive bone biopsies." Int J Oral Maxillofac Surg **35**(11): 1001-1004.

Hasegawa, T., S. Ri, M. Umeda, H. Komatsubara, M. Kobayashi, T. Shigeta, I. Yoshitomi, H. Ikeda, Y. Shibuya, I. Asahina and T. Komori (2013). "The observational study of delayed wound healing after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy." J Craniomaxillofac Surg **41**(7): 558-563.

Hayden, R. E., D. P. Mullin and A. K. Patel (2012). "Reconstruction of the segmental mandibular defect: current state of the art." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **20**(4): 231-236.

Heibel, H., M. Scheer, T. Reuther, M. Hahn, R. Trittler, H. Egle, K. Kummerer and A. C. Kubler (2005). "[Ampicillin and sulbactam concentrations in the irradiated mandible after oral squamous cell cancer]." Mund Kiefer Gesichtschir **9**(4): 214-219.

Heufelder, M. J., J. Hendricks, T. Remmerbach, B. Frerich, A. Hemprich and F. Wilde (2014). "Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **117**(6): e429-435.

Hidalgo, D. A. (1989). "Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction." Plast Reconstr Surg **84**(1): 71-79.

Hirsch, D. L., R. B. Bell, E. J. Dierks, J. K. Potter and B. E. Potter (2008). "Analysis of microvascular free flaps for reconstruction of advanced mandibular osteoradionecrosis: a retrospective cohort study." J Oral Maxillofac Surg **66**(12): 2545-2556.

Hoefert, S. and H. Eufinger (2011). "Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." J Oral Maxillofac Surg **69**(2): 362-380.

Hoff, A. O., B. Toth, M. Hu, G. N. Hortobagyi and R. F. Gagel (2011). "Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients." Ann N Y Acad Sci **1218**: 47-54.

Hoff, A. O., B. B. Toth, K. Altundag, M. M. Johnson, C. L. Warneke, M. Hu, A. Nooka, G. Sayegh, V. Guarneri, K. Desrouleaux, J. Cui, A. Adamus, R. F. Gagel and G. N. Hortobagyi (2008). "Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates." J Bone Miner Res **23**(6): 826-836.

Hongo, M., N. Miyakoshi, Y. Kasukawa, Y. Ishikawa and Y. Shimada (2015). "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 **33**(4): 432-439.

Izzotti, A., M. Menini, A. Pulliero, G. Dini, C. Cartiglia, P. Pera and D. Baldi (2013). "Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: the role of gene-environment interaction." J Prev Med Hyg **54**(3): 138-145.

Jereczek-Fossa, B. A. and R. Orecchia (2002). "Radiotherapy-induced mandibular bone complications." Cancer Treat Rev **28**(1): 65-74.

Kennel, K. A. and M. T. Drake (2009). "Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management." Mayo Clinic proceedings **84**(7): 632-638.

Khan, A. A., A. Morrison, D. A. Hanley, D. Felsenberg, L. K. McCauley, F. O'Ryan, I. R. Reid, S. L. Ruggiero, A. Taguchi, S. Tetradis, N. B. Watts, M. L. Brandi, E. Peters, T. Guise, R. Eastell, A. M. Cheung, S. N. Morin, B. Masri, C. Cooper, S. L. Morgan, B. Obermayer-Pietsch, B. L. Langdahl, R. Al Dabagh, K. S. Davison, D. L. Kendler, G. K. Sandor, R. G. Josse, M. Bhandari, M.

El Rabbany, D. D. Pierroz, R. Sulimani, D. P. Saunders, J. P. Brown and J. Compston (2015). "Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus." J Bone Miner Res **30**(1): 3-23.

Khan, A. A., A. Morrison, D. L. Kendler, R. Rizzoli, D. A. Hanley, D. Felsenberg, L. K. McCauley, F. O'Ryan, I. R. Reid, S. L. Ruggiero, A. Taguchi, S. Tetradis, N. B. Watts, M. L. Brandi, E. Peters, T. Guise, R. Eastell, A. M. Cheung, S. N. Morin, B. Masri, C. Cooper, S. L. Morgan, B. Obermayer-Pietsch, B. L. Langdahl, R. A. Dabagh, K. S. Davison, G. K. Sandor, R. G. Josse, M. Bhandari, M. El Rabbany, D. D. Pierroz, R. Sulimani, D. P. Saunders, J. P. Brown and J. Compston (2017). "Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ." J Clin Densitom **20**(1): 8-24.

Kim, J.-W., J.-H. Hwang and K.-M. Ahn (2016). "Fibular flap for mandible reconstruction in osteoradionecrosis of the jaw: selection criteria of fibula flap." Maxillofacial plastic and reconstructive surgery **38**(1): 46-46.

Kim, J. Y., H. C. Song and H. G. Jee (2019). "Refractory healing after surgical therapy of osteonecrosis of the jaw: associated risk factors in aged patients." Clin Interv Aging **14**: 797804.

Kimmel, D. B. (2007). "Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates." J Dent Res **86**(11): 10221033.

Klotch, D. W., T. J. Gal and R. L. Gal (1999). "Assessment of plate use for mandibular reconstruction: has changing technology made a difference?" Otolaryngol Head Neck Surg **121**(4): 388-392.

Koga, D. H., J. V. Salvajoli and F. A. Alves (2008). "Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature." Oral Dis **14**(1): 40-44.

Krüger, H., Bartella, Al-Nawas, Grötz (2018). "S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer AWMF-Registernummer: 007/046."

Krüger, M. H., M.; Bartella, A.; Al-Nawas, B.; Grötz, K.A. (2018). "S2k-Leitlinie: Infizierte Osteoradionekrose der Kiefer." **AWMF-Registernummer: 007/046.**

Lanzer, M., T. Gander, K. Grätz, C. Rostetter, D. Zweifel and M. Bredell (2015). "Scapular Free Vascularised Bone Flaps for Mandibular Reconstruction: Are Dental Implants Possible?" Journal of oral & maxillofacial research **6**(3): e4-e4.

Lawson, R. and L. S. Levin (2007). "Principles of free tissue transfer in orthopaedic practice." J Am Acad Orthop Surg **15**(5): 290-299.

- Lopez-Jornet, P., F. Camacho-Alonso, F. Molina-Minano and F. Gomez-Garcia (2010). "Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study." J Eval Clin Pract **16**(5): 878-882.
- Malan, J., K. Ettinger, E. Naumann and O. R. Beirne (2012). "The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology **114**(6): 671-676.
- Marx, R. E. (1983). "Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology." J Oral Maxillofac Surg **41**(5): 283-288.
- Matsumoto, A., M. Sasaki, R. Schmelzeisen, Y. Oyama, Y. Mori and P. J. Voss (2017). "Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab." Clin Oral Investig **21**(1): 127-134.
- Mawardi, H., N. Treister, P. Richardson, K. Anderson, N. Munshi, R. A. Faiella and S. B. Woo (2009). "Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws?" J Oral Maxillofac Surg **67**(3): 593-601.
- Mendenhall, W. M. (2004). "Mandibular osteoradionecrosis." J Clin Oncol **22**(24): 4867-4868.
- Miles, B. A., D. P. Goldstein, R. W. Gilbert and P. J. Gullane (2010). "Mandible reconstruction." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **18**(4): 317-322.
- Mitsimponas, K. T., P. Moebius, K. Amann, P. Stockmann, K. A. Schlegel, F. W. Neukam and F. Wehrhan (2014). "Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities." Int J Clin Exp Pathol **7**(2): 496-508.
- Miyamoto, S., T. Higashino and M. Sakuraba (2018). "Mandibular reconstruction in elderly patients." J Surg Oncol **117**(8): 1744-1751.
- Moldovan, I., M. Juncar, C. Dinu, F. Onisor-Gligor, H. Rotar, S. Bran and G. Baciut (2015). "Mandibular reconstruction using free vascularized iliac crest grafts and dental implants." Clujul medical (1957) **88**(3): 391-394.
- Monnier, Y., M. Broome, M. Betz, K. Bouferrache, M. Ozsahin and B. Jaques (2011). "Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors." Otolaryngol Head Neck Surg **144**(5): 726-732.
- Montefusco, V., F. Gay, F. Spina, R. Miceli, M. Maniezzo, M. Teresa Ambrosini, L. Farina, S. Piva, A. Palumbo, M. Boccadoro and P. Corradini (2008). "Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates." Leuk Lymphoma **49**(11): 2156-2162.
- Moon, D. H., S. H. Moon, K. Wang, M. C. Weissler, T. G. Hackman, A. M. Zanation, B. D. Thorp, S. N. Patel, J. P. Zevallos, L. B. Marks and B. S. Chera (2017). "Incidence of, and risk

factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers." Oral Oncol **72**: 98-103.

Morgan, G. J., F. E. Davies, W. M. Gregory, K. Cocks, S. E. Bell, A. J. Szubert, N. Navarro-Coy, M. T. Drayson, R. G. Owen, S. Feyler, A. J. Ashcroft, F. Ross, J. Byrne, H. Roddie, C. Rudin, G. Cook, G. H. Jackson and J. A. Child (2010). "First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial." Lancet **376**(9757): 1989-1999.

Morrish Jr., R. B., E. Chan, S. Silverman Jr., J. Meyer, K. K. Fu and D. Greenspan (1981). "Osteonecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma." Cancer **47**(8): 1980-1983.

Moubayed, S. P., B. L'Heureux-Lebeau, A. Christopoulos, J. S. Sampalis, L. LetourneauGuillon, E. Bissada, L. Guertin, P. G. Harris, A. M. Danino and T. Ayad (2014). "Osteocutaneous free flaps for mandibular reconstruction: systematic review of their frequency of use and a preliminary quality of life comparison." J Laryngol Otol **128**(12): 1034-1043.

Mucke, T., H. Deppe, J. Hein, K. D. Wolff, D. A. Mitchell, M. R. Kesting, M. Retz, J. E. Gschwend and M. Thalgot (2016). "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 **44**(10): 1689-1693.

Mucke, T., M. Jung, S. Koerdt, D. A. Mitchell, D. Loeffelbein and M. R. Kesting (2016). "Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy." J Craniomaxillofac Surg **44**(2): 142-147.

Mucke, T., J. Koschinski, H. Deppe, S. Wagenpfeil, C. Pautke, D. A. Mitchell, K. D. Wolff and F. Holzle (2011). "Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." J Cancer Res Clin Oncol **137**(5): 907-913.

Nicolatou-Galitis, O., E. Papadopoulou, T. Sarri, P. Boziari, A. Karayianni, M. C. Kyrtsonis, P. Repousis, V. Barbounis and C. A. Migliorati (2011). "Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod **112**(2): 195-202.

Nobis, C.-P., M. R. Kesting, K.-D. Wolff, G. Frohwitter, A. Rau and J. Weitz (2020). "Development of a template tool for facilitating fibula osteotomy in reconstruction of mandibular defects by digital analysis of the human mandible." Clinical Oral Investigations.

Notani, K., Y. Yamazaki, H. Kitada, N. Sakakibara, H. Fukuda, K. Omori and M. Nakamura (2003). "Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy." Head Neck **25**(3): 181-186.



O'Ryan, F. S., S. Khoury, W. Liao, M. M. Han, R. L. Hui, D. Baer, D. Martin, D. Liberty and J. C. Lo (2009). "Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator." J Oral Maxillofac Surg **67**(7): 1363-1372.

Otto, S., M. H. Abu-Id, S. Fedele, P. H. Warnke, S. T. Becker, A. Kolk, T. Mucke, G. Mast, R. Kohnke, E. Volkmer, F. Haasters, O. Lieger, T. Iizuka, S. Porter, G. Campisi, G. Colella, O. Ploder, A. Neff, J. Wiltfang, M. Ehrenfeld, T. Kreusch, K. D. Wolff, S. R. Sturzenbaum, M. Schieker and C. Pautke (2011). "Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence--a multi-centre study." J Craniomaxillofac Surg **39**(4): 272-277.

Otto, S., S. Hafner and K. A. Grotz (2009). "The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." J Oral Maxillofac Surg **67**(3): 589-592.

Otto, S., C. Pautke, T. Van den Wyngaert, D. Niepel and M. Schiodt (2018). "Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases." Cancer Treat Rev **69**: 177-187.

Otto, S., O. Ristow, C. Pache, M. Troeltzsch, R. Fliefel, M. Ehrenfeld and C. Pautke (2016). "Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study." J Craniomaxillofac Surg **44**(8): 1073-1080.

Otto, S., C. Schreyer, S. Hafner, G. Mast, M. Ehrenfeld, S. Sturzenbaum and C. Pautke (2012). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment." J Craniomaxillofac Surg **40**(4): 303-309.

Otto, S., M. Troeltzsch, V. Jambrovic, S. Panya, F. Probst, O. Ristow, M. Ehrenfeld and C. Pautke (2015). "Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?" J Craniomaxillofac Surg **43**(6): 847-854.

Owosho, A. A., A. Kadempour, S. K. Yom, J. Randazzo, C. Jillian Tsai, N. Y. Lee, A. R. Shaha, J. M. Huryn and C. L. Estilo (2015). "Radiographic osteoradionecrosis of the jaw with intact mucosa: Proposal of clinical guidelines for early identification of this condition." Oral Oncol **51**(12): e93-96.

Patel, A., P. Harrison, A. Cheng, B. Bray and R. B. Bell (2019). "Fibular Reconstruction of the Maxilla and Mandible with Immediate Implant-Supported Prosthetic Rehabilitation: Jaw in a Day." Oral Maxillofac Surg Clin North Am **31**(3): 369-386.

Pautke, C., F. Bauer, S. Otto, T. Tischer, T. Steiner, J. Weitz, K. Kreutzer, B. Hohlweg-Majert, K. D. Wolff, S. Hafner, G. Mast, M. Ehrenfeld, S. R. Sturzenbaum and A. Kolk (2011). "Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study." J Oral Maxillofac Surg **69**(1): 84-91.

Pazianas, M., P. Miller, W. A. Blumentals, M. Bernal and P. Kothawala (2007). "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 **29**(8): 1548-1558.

Peer, A. and M. Khamaisi (2015). "Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw." J Dent Res **94**(2): 252-260.

Pellini, R., G. Mercante and G. Spriano (2012). "Step-by-step mandibular reconstruction with free fibula flap modelling." Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale **32**(6): 405-409.

Pereira, I. F., R. T. Firmino, H. C. Meira, B. C. Vasconcelos, V. R. Noronha and V. R. Santos (2018). "Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years retrospective study." Med Oral Patol Oral Cir Bucal **23**(6): e633-e638.

Peterson, D. E., W. Doerr, A. Hovan, A. Pinto, D. Saunders, L. S. Elting, F. K. Spijkervet and M. T. Brennan (2010). "Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies." Support Care Cancer **18**(8): 1089-1098.

Pigrau, C., B. Almirante, D. Rodriguez, N. Larrosa, S. Bescos, G. Raspall and A. Pahissa (2009). "Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure." Eur J Clin Microbiol Infect Dis **28**(4): 317-323.

Pirgousis, P., D. Brown and R. Fernandes (2013). "Digital measurements of 120 mandibular angles to determine the ideal fibula wedge osteotomy to re-create the mandibular angle for microvascular reconstruction." J Oral Maxillofac Surg **71**(12): 2169-2175.

Pitak-Arnnop, P., R. Sader, K. Dhanuthai, P. Masaratana, C. Bertolus, A. Chaine, J. C. Bertrand and A. Hemprich (2008). "Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence." Eur J Surg Oncol **34**(10): 1123-1134.

Raggio, B. S. and R. Winters (2018). "Modern management of osteoradionecrosis." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **26**(4): 254-259.

Raguse, J. D., J. Hossamo, I. Tinhofer, B. Hoffmeister, V. Budach, B. Jamil, K. Johrens, N. Thieme, C. Doll, S. Nahles, S. T. Hartwig and C. Stromberger (2016). "Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **121**(3): 215-221.e211.

Reid, I., M. Bolland and A. Grey (2007). "Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?" Bone **41**: 318-320.

Reuther, T., T. Schuster, U. Mende and A. Kubler (2003). "Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review." Int J Oral Maxillofac Surg **32**(3): 289-295.

Riediger, D. (1988). "Restoration of masticatory function by microsurgically revascularized iliac crest bone grafts using enosseous implants." Plast Reconstr Surg **81**(6): 861-877.

Ripamonti, C. I., M. Maniezzo, T. Campa, E. Fagnoni, C. Brunelli, G. Saibene, C. Bareggi, L. Ascani and E. Cislighi (2009). "Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan." Ann Oncol **20**(1): 137-145.

Robard, L., M. Y. Louis, D. Blanchard, E. Babin and S. Delanian (2014). "Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results." European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases **131**(6): 333-338.

Rogers, S. N., N. O. Palmer, D. Lowe and C. Randall (2015). "United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis." Br J Oral Maxillofac Surg **53**(2): 176-182.

Rommel, N., M. R. Kesting, N. H. Rohleder, K.-D. Wolff and J. Weitz (2018). "Surgical management of severe osteoradionecrosis of the mandibular bone by using double free flap reconstruction." Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery **46**(1): 148-154.

Rosella, D., P. Papi, R. Giardino, E. Cicalini, L. Piccoli and G. Pompa (2016). "Medicationrelated osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines." J Int Soc Prev Community Dent **6**(2): 97-104.

Rugani, P., G. Luschin, N. Jakse, B. Kirnbauer, U. Lang and S. Acham (2014). "Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer." Clin Oral Investig **18**(2): 401-407.

Ruggiero, S. L. (2011). "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview." Ann N Y Acad Sci **1218**: 38-46.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, L. A. Assael, R. Landesberg, R. E. Marx and B. Mehrotra (2009). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws--2009 update." J Oral Maxillofac Surg **67**(5 Suppl): 2-12.

Ruggiero, S. L., T. B. Dodson, J. Fantasia, R. Goodday, T. Aghaloo, B. Mehrotra and F. O'Ryan (2014). "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update." J Oral Maxillofac Surg **72**(10): 1938-1956.

- Ruggiero, S. L., B. Mehrotra, T. J. Rosenberg and S. L. Engroff (2004). "Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases." J Oral Maxillofac Surg **62**(5): 527-534.
- Rupel, K., G. Ottaviani, M. Gobbo, L. Contardo, G. Tirelli, P. Vescovi, R. Di Lenarda and M. Biasotto (2014). "A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)." Oral Oncol **50**(11): 1049-1057.
- Russell, R. G., N. B. Watts, F. H. Ebetino and M. J. Rogers (2008). "Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy." Osteoporos Int **19**(6): 733-759.
- Saad, F., J. E. Brown, C. Van Poznak, T. Ibrahim, S. M. Stemmer, A. T. Stopeck, I. J. Diel, S. Takahashi, N. Shore, D. H. Henry, C. H. Barrios, T. Facon, F. Senecal, K. Fizazi, L. Zhou, A. Daniels, P. Carriere and R. Dansey (2012). "Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases." Ann Oncol **23**(5): 1341-1347.
- Saito, N., R. N. Nadgir, M. Nakahira, M. Takahashi, A. Uchino, F. Kimura, M. T. Truong and O. Sakai (2012). "Posttreatment CT and MR imaging in head and neck cancer: what the radiologist needs to know." Radiographics **32**(5): 1261-1282; discussion 1282-1264.
- Sanders, R. and B. Mayou (1979). "A new vascularized bone graft transferred by microvascular anastomosis as a free flap." The British journal of surgery **66**: 787-788.
- Schiegnitz, E.; Al-Nawas, B. H., S.; Otto, S.; Pautke, C.; Ristow, O.; Voss, P.; Grötz, K. A. (2018). "S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziiierter Kiefernekrosen (AR-ONJ)." AWMF Leitlinie AWMFRegister-Nr: 007/091.
- Schuurhuis, J. M., M. A. Stokman, M. J. Witjes, P. U. Dijkstra, A. Vissink and F. K. Spijkervet (2015). "Evidence supporting pre-radiation elimination of oral foci of infection in head and neck cancer patients to prevent oral sequelae. A systematic review." Oral Oncol **51**(3): 212220.
- Schwartz, H. C. and A. R. Kagan (2002). "Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging." Am J Clin Oncol **25**(2): 168-171.
- Seol, G.-J., E.-G. Jeon, J.-S. Lee, S.-Y. Choi, J.-W. Kim, T.-G. Kwon and J.-Y. Paeng (2014). "Reconstruction plates used in the surgery for mandibular discontinuity defect." Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons **40**(6): 266-271.
- Shenag, S. M. and M. J. Klebuc (1994). "The iliac crest microsurgical free flap in mandibular reconstruction." Clin Plast Surg **21**(1): 37-44.
- Shpitzer, T., P. Neligan, B. Boyd, P. Gullane, E. Gur and J. Freeman (1997). "Leg morbidity and function following fibular free flap harvest." Ann Plast Surg **38**(5): 460-464.

Shudo, A., H. Kishimoto, K. Takaoka and K. Noguchi (2018). "Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study." Osteoporos Int **29**(10): 2315-2321.

Sim Ie, W., K. M. Sanders, G. L. Borromeo, J. F. Seymour and P. R. Ebeling (2015). "Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer." J Clin Endocrinol Metab **100**(10): 3887-3893.

Smith, M. R., F. Saad, R. Coleman, N. Shore, K. Fizazi, B. Tombal, K. Miller, P. Sieber, L. Karsh, R. Damiao, T. L. Tammela, B. Egerdie, H. Van Poppel, J. Chin, J. Morote, F. Gomez-Veiga, T. Borkowski, Z. Ye, A. Kupic, R. Dansey and C. Goessl (2012). "Denosumab and bonemetastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial." Lancet **379**(9810): 39-46.

Stockmann, P., F. M. Hinkmann, M. M. Lell, M. Fenner, E. Vairaktaris, F. W. Neukam and E. Nkenke (2010). "Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study." Clin Oral Investig **14**(3): 311-317.

Stopeck, A. T., K. Fizazi, J. J. Body, J. E. Brown, M. Carducci, I. Diel, Y. Fujiwara, M. Martin, A. Paterson, K. Tonkin, N. Shore, P. Sieber, F. Kueppers, L. Karsh, D. Yardley, H. Wang, T. Maniar, J. Arellano and A. Braun (2016). "Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer." Support Care Cancer **24**(1): 447-455.

Stopeck, A. T., A. Lipton, J. J. Body, G. G. Steger, K. Tonkin, R. H. de Boer, M. Lichinitser, Y. Fujiwara, D. A. Yardley, M. Viniegra, M. Fan, Q. Jiang, R. Dansey, S. Jun and A. Braun (2010). "Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study." J Clin Oncol **28**(35): 5132-5139.

Store, G. and M. Boysen (2000). "Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects." Clin Otolaryngol Allied Sci **25**(5): 378-384.

Studer, G., M. Bredell, S. Studer, G. Huber and C. Glanzmann (2016). "Risk profile for osteoradionecrosis of the mandible in the IMRT era." Strahlenther Onkol **192**(1): 32-39.

Sugimoto, T. (2011). "[Anti-RANKL monoclonal antibody Denosumab (AMG162)]." Clin Calcium **21**(1): 46-51.

Sultan, A., G. J. Hanna, D. N. Margalit, N. Chau, L. A. Goguen, F. M. Marty, G. Rabinowits, J. D. Schoenfeld, S. T. Sonis, T. Thomas, R. B. Tishler, N. S. Treister, A. Villa, S. B. Woo, R. Haddad and H. Mawardi (2017). "The Use of Hyperbaric Oxygen for the Prevention and Management of Osteoradionecrosis of the Jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center Multidisciplinary Guideline." Oncologist **22**(3): 343-350.

Taylor, G. I. (1982). "Reconstruction of the mandible with free composite iliac bone grafts." Ann Plast Surg **9**(5): 361-376.

Taylor, G. I. and N. Watson (1978). "One-stage repair of compound leg defects with free, revascularized flaps of groin skin and iliac bone." Plast Reconstr Surg **61**(4): 494-506.

Taylor, T., C. Bryant and S. Popat (2013). "A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital." Br Dent J **214**(7): E18.

Then, C., N. Horauf, S. Otto, C. Pautke, E. von Tresckow, T. Rohnisch, P. Baumann, R. Schmidmaier, I. Bumeder and F. S. Oduncu (2012). "Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation." Onkologie **35**(11): 658-664.

Thorn, J. J., H. S. Hansen, L. Specht and L. Bastholt (2000). "Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation." J Oral Maxillofac Surg **58**(10): 1088-1093; discussion 1093-1085.

Torres, S. R., C. S. Chen, B. G. Leroux, P. P. Lee, L. G. Hollender, M. Lloid, S. P. Drew and M. M. Schubert (2015). "Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **119**(5): 584592.

Treister, N., N. Sheehy, E. H. Bae, B. Friedland, M. Lerman and S. Woo (2009). "Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws." Oral Dis **15**(1): 88-92.

Troeltzsch, M., D. Cagna, P. Stahler, F. Probst, G. Kaeppler, M. Troeltzsch, M. Ehrenfeld and S. Otto (2016). "Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis?" J Craniomaxillofac Surg **44**(12): 1945-1951.

Tsai, C. J., T. M. Hofstede, E. M. Sturgis, A. S. Garden, M. E. Lindberg, Q. Wei, S. L. Tucker and L. Dong (2013). "Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **85**(2): 415-420.

Urken, M. L., D. Buchbinder, P. D. Costantino, U. Sinha, D. Okay, W. Lawson and H. F. Biller (1998). "Oromandibular reconstruction using microvascular composite flaps: report of 210 cases." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **124**(1): 46-55.

Urken, M. L., C. Vickery, H. Weinberg, D. Buchbinder, W. Lawson and H. F. Biller (1989). "The internal oblique-iliac crest osseomyocutaneous free flap in oromandibular reconstruction. Report of 20 cases." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **115**(3): 339-349.

Urken, M. L. C., M. L.; Sullivan, M. J.; Biller, H. F. (1990). "Atlas of Regional and Free Flaps for Head and Neck Reconstruction " New York: Raven Press.

Valentini, V., P. Gennaro, A. Torroni, G. Longo, I. V. Aboh, A. Cassoni, A. Battisti and A. Anelli (2009). "Scapula free flap for complex maxillofacial reconstruction." J Craniofac Surg **20**(4): 1125-1131.

Vanderpuye, V. and A. Goldson (2000). "Osteoradionecrosis of the mandible." J Natl Med Assoc **92**(12): 579-584.

Vandone, A. M., M. Donadio, M. Mozzati, M. Ardine, M. A. Polimeni, S. Beatrice, L. Ciuffreda and M. Scoletta (2012). "Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience." Ann Oncol **23**(1): 193-200.

Vescovi, P., E. Merigo, M. Manfredi, M. Meleti, C. Fornaini, M. Bonanini, J. P. Rocca and S. Nammour (2008). "Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases." Photomed Laser Surg **26**(1): 37-46.

Vescovi, P., E. Merigo, M. Meleti, M. Manfredi, C. Fornaini, S. Nammour, G. Mergoni, A. Sarraj and J. V. Bagan (2014). "Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." International journal of dentistry **2014**: 107690-107690.

von Moos, R., J.-J. Body, A. Rider, J. de Courcy, D. Bhowmik, F. Gatta, G. Hechmati and Y. Qian (2017). "Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries." Journal of bone oncology **11**: 1-9.

Voss, P. J., D. Steybe, P. Poxleitner, R. Schmelzeisen, C. Munzenmayer, H. Fuellgraf, A. Stricker and W. Semper-Hogg (2018). "Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis." Odontology **106**(4): 469-480.

Walter, C., B. Al-Nawas, N. Frickhofen, H. Gamm, J. Beck, L. Reinsch, C. Blum, K. A. Grötz and W. Wagner (2010). "Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients." Head & face medicine **6**: 11-11.

Wessel, J. H., T. B. Dodson and A. I. Zavras (2008). "Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study." J Oral Maxillofac Surg **66**(4): 625-631.

Wilde, F., M. Heufelder, K. Lorenz, S. Liese, J. Liese, J. Helmrich, A. Schramm, A. Hemprich, E. Hirsch and K. Winter (2012). "Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **114**(6): 804-811.

Wolff, K. D. (2005). "Raising of Microvascular Flaps." Berlin: Springer.

Wutzl, A., E. Biedermann, F. Wanschitz, R. Seemann, C. Klug, A. Baumann, F. Watzinger, K. Schicho, R. Ewers and G. Millesi (2008). "Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws." Head Neck **30**(9): 1224-1230.

Yamashita, J. and L. K. McCauley (2012). "Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw." J Evid Based Dent Pract **12**(3 Suppl): 233-247.



## Danksagung

Auf dem Weg der Erarbeitung meiner Promotionsschrift haben mich einige Menschen begleitet, denen ich an dieser Stelle meinen Dank ausdrücken möchte.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Dr. med. Dr. med. dent. Tobias Unterhuber für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung in allen Phasen dieser Arbeit, von der anfänglichen Themenwahl über die einzelnen Meilensteile bis zum Abschluss der Promotion. Mit ihm hatte ich einen Betreuer, der stets mit Rat und Tat an meiner Seite stand.

Ein weiterer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Jochen Weitz. Seine kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit und die aufschlussreichen Korrekturvorschläge habe ich immer als Ermutigung und Motivation empfunden und sie haben mir stets das Gefühl vermittelt, in guten Händen gewesen zu sein.

Stellvertretend hierfür möchte ich mich auch bei der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie am Klinikum rechts der Isar bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht hat.

Eine besondere Wertschätzung gebührt auch meiner Familie, meinen Eltern, Großeltern, meiner Schwester und natürlich meiner Frau, die mich auf meinem bisherigen Lebensweg so vielfältig unterstützt haben. Motivierend, fordernd und stets mit offenen Armen haben Sie mich meinen Weg gehen lassen und mit zu dem geformt, was ich heute bin.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Schwiegereltern für die stete Motivation und Unterstützung bedanken.